



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“Obtención De Remisión Citogenética y Molecular En Pacientes Con Leucemia Mieloide Crónica En Fase Crónica De Reciente Diagnóstico. Una Comparación Entre El Tratamiento Con Imatinib vs Imatinib + Interferón Pegilado  $\alpha$ 2a. Estudio Clínico Aleatorizado”**

**No. REGISTRO: F-2011-3601-7**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

HEMATOLOGIA

PRESENTA:

DR. SALVADOR CAMPOS CABRERA



ASESOR: DRA. NANCY DELGADO LOPEZ

MEXICO D.F.

2011



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.

---

Dra. Diana G. Ménez Díaz

Jefe de la División de Educación e Investigación en Salud  
U.M.A.E. Hospital de Especialidades  
"Dr. Bernardo Sepúlveda"  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

Dr. Luis Antonio Meillón García

Profesor Titular del Curso de Hematología  
U.M.A.E Hospital de Especialidades  
"Dr. Bernardo Sepulveda"  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

Dra. Nancy Delgado López

Asesor de Tesis  
Médico Adscrito al Servicio de Hematología  
U.M.A.E. Hospital de Especialidades  
"Dr. Bernardo Sepulveda"  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

Dr. Salvador Campos Cabrera

Investigador Principal  
U.M.A.E. Hospital de Especialidades  
"Dr. Bernardo Sepulveda"  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A DIOS.**

Por darme fe, fortaleza para permitirme llegar y realizar mis metas, superando obstáculos y poner en mi camino a todas aquellas personas que colaboraron en la realización de las mismas.

### **A MIS PADRES Y MIS HERMANOS.**

Por ser mis guías en el camino y piedra angular de mis estudios y mi formación como profesionista y como persona, ellos que compartieron conmigo mis logros y derrotas, me impulsaron a ser mejor cada día, por todos sus sacrificios, sus consejos, pero ante todo por su amor incondicional.

### **A MIS COMPAÑEROS.**

Por haber compartido cada momento, en especial los difíciles, de éstos 3 años, y haberme brindado su alegría y entusiasmo.

### **A LA DRA. NANCY DELGADO LOPEZ.**

Por haber tenido fe en mí y en mi trabajo, brindándome su paciencia y sabiduría. Por su ayuda para concluir mi tesis.

### **AL DR. KEVIN ARTURO NACHO VARGAS.**

Por apoyarme en este trabajo y creer en mí para realizarlo.

### **A TODOS LOS MÉDICOS DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI**

Dr. Guillermo Gutiérrez Espíndola, Dr. Kevin Arturo Nacho Vargas, Dr. Fernando Pérez Rocha, Dra. Cynthia Gómez Cortés, Dr. Eduardo Terreros Muñoz, Dr. Alejandro Fernández Martínez, Dra. Susana Guerrero Rivera, Dra. Elizabeth Sánchez Valle, Dra. Margarita Contreras Serratos, Dr. Jesús Medrano Contreras, Dr. Carlos Roberto Hernández, Dr. Leonardo Mendoza Torres y al Jefe del Servicio Dr. Luis Antonio Meillón García. Por compartir su experiencia y sus conocimientos y sobre todo su paciencia durante el proceso de nuestra enseñanza y por ser nuestra familia en estos tres años.

Además mi agradecimiento a la Química Rocío Godínez y Laura Rabelo.

## ÍNDICE

	Página
I.-RESÚMEN.....	1
II.-INTRODUCCIÓN.....	3
III.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	19
IV.-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	20
V.-MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
VI.-ANÁLISIS.....	30
VII.-RESULTADOS.....	33
VII.-DISCUSIÓN.....	37
VIII.-CONCLUSIÓN.....	38
IX.- BIBLIOGRAFÍA.....	39
X.- ANEXOS.....	47

## **RESUMEN**

Obtención De Remisión Citogenética y Molecular En Pacientes Con Leucemia Mieloide Crónica En Fase Crónica De Reciente Diagnóstico. Una Comparación Entre El Tratamiento Con Imatinib vs Imatinib + Interferon Pegilado  $\alpha$ 2a. Estudio Clínico Aleatorizado.

Salvador Campos-Cabrera, Nancy Delgado-López, Luis Meillón-García, Angel A. Fernández-Martínez, Jesús Medrano-Contreras, Guillermo Gutiérrez-Espíndola, Juan F. Pérez-Rocha, Eduardo Terreros-Muñoz, Sue C. Gómez-Cortes, Susana Guerrero-Rivera, Kevin A. Nacho-Vargas.

Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México.

## **INTRODUCCION:**

El tratamiento estándar actual para la Leucemia Mieloide Crónica en Fase crónica (LMC-FC) es Imatinib (IM) 400mg VO diarios. Hasta 70% de los pacientes alcanzan Respuesta citogenética completa (RCC) a 12 meses (Estudio IRIS) y la tasa de Respuesta Molecular Mayor (RMM) con IM 400mg VO diarios es 40%. Por otro lado el uso de dosis bajas de Interferon Pegilado  $\alpha$ 2a (INF Peg  $\alpha$ 2a) tiene la misma eficacia y menor toxicidad y costo que el uso a dosis altas, principalmente cuando se combina con otros fármacos. La combinación de IM + INF Peg  $\alpha$ 2a o citarabina pudiera incrementar la tasa de respuesta en LMC-FC.

## **OBJETIVOS:**

Evaluar las tasas de RCC y RMM a 12 meses en pacientes mexicanos con LMC-FC de reciente diagnóstico tratados con IM vs IM + INF Peg  $\alpha$ 2a.

## **METODOS:**

Entre 2006 y 2008 10 pacientes fueron aleatorizados 1 a 1 y estratificados en grupos de riesgo de acuerdo a las escalas de Sokal y Hasford. Se evaluó RCC y RMM en todos los pacientes. En el brazo A del estudio se administró IM 400mg VO al día, en el brazo B se administró IM + INF Peg  $\alpha$ 2a a dosis de 400mg VO diarios + 90mcg por semana respectivamente. El INF Peg  $\alpha$ 2a se inició a la séptima semana de tratamiento.

## **RESULTADOS:**

En este reporte inicial 10 pacientes fueron analizados, con una media de edad de 35 años (Rango 22-55 años), 50% fueron del sexo masculino. De acuerdo a la escala Sokal el riesgo fue: Bajo riesgo 70% y Alto riesgo 30%. De acuerdo a la escala de Hasford: Bajo riesgo 40%, Riesgo intermedio 30% y Alto riesgo 30%. Todos los pacientes se encuentran vivos con una media de seguimiento de 56 meses (Rango 30-56 meses). Se evaluó la respuesta a los 12 meses, y se obtuvo RCC en 80% de los pacientes en ambos brazos del tratamiento. La RMM en 40% de los pacientes que recibieron IM solo y en 80% de los pacientes que recibieron IM + INF Peg  $\alpha$ 2a. La tasa global de resistencia primaria fue de 10%, un paciente en el brazo de imatinib. La tasa de respuesta subóptima también fue del 10%, un paciente en el brazo de IM + INF Peg  $\alpha$ 2a. El tratamiento con IM 400mg VO diarios fue bien tolerado, mientras que el INF Peg  $\alpha$ 2a fue tolerado en la mayoría de los pacientes, pero se requirió suspensión por citopenias y otras toxicidades no hematológicas. La media de duración de tratamiento fue de 6 meses (Rango 1-12 meses).

## **Conclusiones:**

Se obtuvieron tasas similares de RCC con IM 400mg VO diarios e IM + INF Peg  $\alpha$ 2a. La combinación de IM + INF Peg  $\alpha$ 2a resultó tasa más alta de RMM. Esta combinación es factible, y se observó que dosis bajas de INF Peg  $\alpha$ 2a tienen menor toxicidad y costo con misma respuesta que dosis altas, se requiere mayor seguimiento para estos pacientes

***PALABRAS CLAVE: Leucemia granulocítica crónica, Leucemia mieloide crónica, Imatinib, Interferón Pegilado Alfa 2 A.***

<b>1. Datos del Alumno</b>	
Apellido Paterno	<b>Campos</b>
Apellido Materno	<b>Cabrera</b>
Nombres	<b>Salvador</b>
Teléfono	43 25 54 69
Universidad	UNAM
Facultad	Facultad de Medicina
Carrera	Médico Cirujano
No. de Cuenta	508220157
<b>2. Datos del Asesor</b>	
Apellido Paterno	<b>Delgado</b>
Apellido Materno	<b>López</b>
Nombres	<b>Nancy</b>
<b>3. Datos de la Tesis</b>	
<b>Título</b>	<b>“Obtención De Remisión Citogenética y Molecular En Pacientes Con Leucemia Mieloide Crónica En Fase Crónica De Reciente Diagnóstico. Una Comparación Entre El Tratamiento Con Imatinib vs Imatinib + Interferón Pegilado <math>\alpha</math>2a. Estudio Clínico Aleatorizado”</b>
<b>No. Páginas</b>	<b>87</b>
<b>Año</b>	<b>2011</b>

## **INTRODUCCION**

### **Leucemia Mieloide Crónica, Cromosoma Philadelphia (+) o BCR/ABL(+)**

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un síndrome mieloproliferativo de naturaleza clonal que afecta a las células troncales hematopoyéticas.

Su incidencia anual es de aproximadamente 1.5 / 100.000 personas / año. Representa aproximadamente el 20% del total de las leucemias en el mundo occidental, tiene una mediana de edad a la presentación de 50 años. Es la primera neoplasia en la que se estableció una anomalía citogenética específica, que se denomina cromosoma Filadelfia y es una de las neoplasias humanas más extensamente estudiadas<sup>1</sup>.

La LMC tiene un curso trifásico, con una fase inicial denominada crónica, que en la gran mayoría de los casos se convierte en una fase más agresiva, denominada fase acelerada y finalmente evoluciona a una crisis blástica, esta última con una mediana de expectativa de vida de 3 meses. Algunos pacientes pueden experimentar una evolución más rápida y agresiva e ir de una fase crónica a una crisis blástica, sin cursar con la fase acelerada de la enfermedad <sup>2</sup>.

#### **Fases clínicas evolutivas de la LMC.**

##### **- Fase crónica.**

Ochenta y cinco por ciento de los pacientes son diagnosticados en fase crónica, la cual se caracteriza clínicamente por pérdida de peso, diaforesis nocturna, sensación de distensión abdominal, dolor en el cuadrante superior izquierdo, fatiga relacionada habitualmente a anemia, esplenomegalia (hasta en el 75% de los pacientes), leucocitosis con eosinofilia, basofilia y presencia de formas jóvenes de la serie mieloide en el frotis de sangre periférica (metamielocitos, mielocitos y promielocitos) y blastos en un porcentaje que habitualmente no excede el 10%. La cuenta de leucocitos inicial sobrepasa generalmente los  $100 \times 10^9/L$ . Puede haber trombocitosis en 30 a 50% de los casos al diagnóstico. Algunos pacientes presentan anemia por supresión de la eritropoyesis y esta suele ser proporcional a la leucocitosis<sup>3</sup>. Sin embargo en los últimos años se ha observado que hasta un 25 a 35% de los pacientes se encuentran asintomáticos y su diagnóstico es fortuito, al realizarse biometrías hemáticas, por ejemplo, como en el caso de donadores de sangre <sup>4</sup>.

En esta etapa de la enfermedad es crucial intentar modificar el curso de la misma, ya que esta neoplasia hematológica al diagnóstico temprano es más sensible a la quimioterapia, a la inmunoterapia y es la mejor etapa para realizar un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. La mediana de duración de esta etapa es de 4 años.

El diagnóstico citogenético, en esta fase muestra en la mayoría de los casos un cariotipo anormal con la presencia de la traslocación 9;22 que también se conoce como Cromosoma Filadelfia ( en honor al nombre de la ciudad donde se describió por primera vez en 1960). Este cromosoma Filadelfia consiste en el intercambio de material genético recíproco entre los cromosomas 9 y 22. Esta traslocación lleva a un intercambio de ADN entre los cromosomas 9 y 22. La región 3' del gen ABL (que es la parte final del gen, donde la transcripción o síntesis de ARN cesa) es movida del cromosoma 9 donde normalmente se encuentra al cromosoma 22 y se yuxtapone al segmento proximal del gen BCR alterado en el cromosoma 22. El resultado es un gen quimérico BCR-ABL. Este oncogén BCR/ABL altera las vías de señalización normales en la proliferación mieloide, observándose un efecto proliferativo, anti apoptótico y antiadhesivo en la serie mieloide, lo que explica el fenotipo particular de la leucemia mieloide crónica en la que existe una gran cantidad de formas jóvenes de la serie mieloide en la sangre periférica y que normalmente solo se encuentran en la médula ósea <sup>5</sup>. La identificación de este gen por biología molecular se realiza a través de la Reacción en Cadena de la Polimerasa o PCR (Polymerase Chain Reaction, por sus iniciales en inglés)<sup>6</sup>.

La preexistencia de otras alteraciones citogenéticas diferentes al Cromosoma Filadelfia, confiere un valor pronóstico negativo, tal es el caso de los pacientes con anomalías del cromosoma 17 y doble cromosoma Filadelfia <sup>7</sup>.

Se ha considerado como fase crónica temprana, aquella que tiene menos de un año de duración desde el diagnóstico y como fase crónica tardía, aquella que tiene uno o más de años de duración desde el diagnóstico.

#### **- Fase acelerada.**

La fase acelerada de la enfermedad se define por la presencia de más de 15% de blastos en SP, o  $\geq 30\%$  de promielocitos más blastos o  $\geq 20\%$  de basófilos en la BH o una cuenta de plaquetas menor de  $100 \times 10^9/L$ . La evolución clonal citogenética se considera también como un criterio para definir la fase acelerada.

(Adquisición de un segundo cromosoma Filadelfia, trisomía 8, isocromosoma 17, y trisomía 19). La anemia y esplenomegalia que no responden al tratamiento también pueden considerarse como criterios para considerar que un paciente se encuentra en fase acelerada. La mediana de duración de esta etapa antes de la era del imatinib era de 12 meses <sup>8</sup>.

#### **- Fase blástica.**

La fase blástica o crisis blástica se caracteriza por la aparición de más de 30% de blastos en sangre periférica o en médula ósea o la presencia de infiltración extramedular (8). El pronóstico es sombrío con

una mediana de supervivencia de 3 a 12 meses. Cincuenta por ciento de los pacientes debutan con una crisis blástica mieloide, 25% con un fenotipo linfoide y 25% con un fenotipo indiferenciado. Los pacientes con fenotipo linfoide tienden a ser más jóvenes en comparación a la transformación mieloblástica. El pronóstico es mejor para la crisis linfoide ya que la mediana de supervivencia es de 12 meses para el fenotipo linfoide y de 3 meses para el fenotipo mieloide. El riesgo de transformación blástica súbita o rápida es del 3% durante el primer año. Esta etapa se define como incurable. Hay informes recientes que sugieren la efectividad de la combinación del imatinib con quimioterapia intensa, aunque la remisión es breve. Hay otros reportes que informan de pacientes que fueron sometidos a trasplante, sin embargo los resultados son pobres y la morbilidad relacionada al trasplante alta <sup>9,10</sup>.

### **Factores pronósticos en la leucemia mieloide crónica.**

Los factores pronósticos tienen importancia fundamental en la medicina contemporánea, ya que permiten aclarar aspectos en relación a la selección del tratamiento, desarrollo de tratamientos adaptados o ajustados al riesgo, ajuste de alteraciones entre grupos de tratamiento en los ensayos clínicos y la evaluación comparativa de los resultados en los diferentes estudios.

Los siguientes factores de pronóstico adverso han sido identificados en la LMC, estos son: la edad avanzada, la presencia de síntomas al momento del diagnóstico, pérdida de peso significativa, hepatomegalia, esplenomegalia, estado general deteriorado, anemia, trombocitosis, trombocitopenia y megacariocitopenia, incremento de blastos o de blastos más promielocitos en sangre periférica o en médula ósea. Incremento de basófilos en sangre o en médula, fibrosis colágena o reticulínica grado III o IV. Los factores asociados al tratamiento son: un mayor tiempo para obtener remisión hematológica, duración breve de esta remisión, dosis elevadas de fármacos para controlar la enfermedad, la presencia de citopenias relacionadas al tratamiento y que obligan a ajuste de dosis o suspensión de los fármacos.

Recientemente el Grupo Cooperativo Europeo de Factores Pronósticos en LMC propuso un nuevo sistema de estadiaje pronóstico para estimar la probabilidad de supervivencia de pacientes con LMC tratados con interferón alfa. Las siguientes variables demostraron tener mayor importancia: edad, tamaño del bazo (en cm debajo del reborde costal izquierdo), porcentaje de blastos, cuenta de plaquetas, porcentaje de eosinófilos y porcentaje de basófilos. Con estas variables se desarrolló una fórmula para establecer el pronóstico de estos pacientes. Esta escala europea ha sido validada posteriormente y a pesar de haberse desarrollado en la era del interferón (década de 1990) parece conservar su valor para establecer el pronóstico de los pacientes tratados con imatinib. (Ver anexo 3)

El sistema de estadiaje europeo o de Hasford claramente identifica a tres grupos de pacientes, en el metanálisis se incluyeron los datos de 908 pacientes, de diferentes centros europeos. La mediana de

supervivencia para el grupo de riesgo bajo fue de 98 meses este grupo constituía el 40.6% del total de pacientes. El grupo de riesgo intermedio (44.7% de pacientes) tuvo una mediana de supervivencia de 65 meses y el grupo de riesgo alto (14.6%) tuvo una mediana de supervivencia de 42 meses <sup>11,12,13</sup>.

#### **Tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica en fase crónica.**

El tratamiento inicial de la leucemia mieloide crónica al momento del diagnóstico, incluye una hidratación vigorosa, la alcalinización de la orina, y la administración de agentes uricosúricos para prevenir la nefropatía por uratos. El enfoque inicial para citorreducir la masa tumoral (que se expresa en forma de esplenomegalia y leucocitosis y que puede sobrepasar la cifra de  $300 \times 10^9/L$ ) es el uso de agentes tales como la hidroxiurea por vía oral y la citarabina en bolos intravenosos o en infusión por pocas dosis, para evitar la mielosupresión. Una vez que se obtiene una cuenta de  $50 \times 10^9/L$  leucocitos se suspende la citarabina intravenosa y al obtener una cuenta de  $20 \times 10^9/L$  se suspende la hidroxiurea y se vigila durante los siguientes días si se presenta mielosupresión o existe un nuevo incremento en la cuenta de leucocitos<sup>14</sup>.

Una vez que se ha obtenido la citorreducción, se procede a la administración de agentes que intentarán eliminar o disminuir la clona leucémica cromosoma Philadelphia positiva.

El interferón alfa (IFN-A) a dosis que varían entre 10 y 35 MU/semana, como terapia única puede conseguir en la fase crónica una tasa de respuesta hematológica de 80% aproximadamente. La respuesta citogenética es del 58% que es una respuesta Mayor en 38% de los casos (Ph < 35%) y Completa en el 26% de los casos (desaparición del cromosoma Filadelfia)<sup>15</sup>. El añadir la citarabina a dosis bajas, administradas por vía subcutánea incrementa la tasa de respuesta hematológica y respuesta citogenética. Varios estudios aleatorizados han demostrado el efecto benéfico de añadir citarabina al interferón. Es así que antes de la introducción del mesilato de imatinib la combinación de interferón/citarabina constituía el estándar de oro para el tratamiento de la LMC, debido a que la gran mayoría de los pacientes (aproximadamente el 70%) no son candidatos a una terapia con mayor capacidad de erradicación del cromosoma Filadelfia, como es el caso del trasplante de médula ósea. La ausencia de donador HLA-compatibles, así como la edad y la comorbilidad de estos pacientes, constituyen los principales factores limitantes para la realización del trasplante de médula ósea<sup>16</sup>.

La introducción del mesilato de imatinib desde el año 2001, representa un gran avance en el tratamiento de esta leucemia, la dosis que se emplea habitualmente es de 400 mg/día <sup>17, 18,19</sup>, aunque el grupo del MD Anderson Cancer Center (MDACC) de Houston, Texas ha propuesto recientemente usar el doble de dosis es decir 800 mg/día con el objeto de mejorar las tasas de respuesta tanto citogenética como molecular<sup>20</sup>.

Por otra parte hay hechos que sorprenden al clínico en ocasiones y es que hay un grupo de pacientes (aproximadamente el 10%) que a pesar de recibir este fármaco nuevo (imatinib) presentan evolución clonal o presentan una evolución clínica a fase acelerada o blástica a pesar de recibir un tratamiento dirigido en forma específica<sup>21</sup>. Además informes recientes sugieren, que el imatinib podría inducir alteraciones cromosómicas en los pacientes con LMC; o bien que los pacientes con LMC tienen alteraciones citogenéticas diferentes al cromosoma Filadelfia, por lo que la tasa de respuesta al imatinib puede ser inferior a lo esperado, en cierto grupo de pacientes<sup>22</sup>.

Tampoco ha transcurrido suficiente tiempo desde el primer ensayo clínico con imatinib (1998) para poder concluir la repercusión en la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo en los pacientes, aunque los reportes de los estudios iniciales se orientan en dirección favorable<sup>23,24</sup>.

Por estos motivos recientemente los diversos grupos de estudio de la LMC, tanto europeos como americanos han sugerido la combinación del mesilato de imatinib con interferón pegilado. Es decir que en la actualidad el enfoque terapéutico de la LMC parece no limitarse al uso de agentes únicos como monoterapia, sino que parece ser que es mejor la combinación de quimioterapia, inmunomoduladores y/o agentes dirigidos a un blanco molecular específico<sup>25,26</sup>.

En el contexto del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) el imatinib ha demostrado que ante la evidencia de recaída molecular o citogenética y junto con la infusión de linfocitos del donante, puede inducir remisión citogenética<sup>27</sup>.

Recientemente se ha demostrado que la combinación de imatinib y el interferón pegilado alfa 2a o el interferón alfa 2b pegilado, obtiene una tasa de respuesta hematológica y citogenética superior a la dosis convencional de imatinib (400 mg/día). Sin embargo el perfil de riesgo clínico de un paciente determinado influye en la respuesta. El estudio italiano presentado en la reunión de la Sociedad Americana de Hematología en la ciudad de Filadelfia, en diciembre 2002, incluyó a 77 pacientes con LMC sin tratamiento previo a quienes les fue administrado imatinib 400 mg/día asociado a tres dosificaciones diferentes de IFN alfa 2b pegilado. El primer grupo recibió 50  $\mu$ g/semana (que equivalen a 3 MU/día de IFN convencional o no pegilado), el grupo B recibió 100  $\mu$ g/semana (que equivale a 5 MU/día de IFN no pegilado) y el grupo C recibió 150  $\mu$ g/semana (que equivale a 10 MU/día de IFN convencional). Noventa y tres por ciento de los pacientes que recibieron el tratamiento por seis meses mostraron remisión hematológica completa. La tasa de respuesta citogenética mayor fue de 60% en 57 pacientes que completaron el estudio. Sin embargo al analizar a los pacientes por grupos de riesgo, los pacientes de riesgo alto solo obtuvieron un 15% de Respuesta citogenética (RCg) mayor; en el grupo de

riesgo intermedio la tasa de RCg mayor fue de 70%; y en el grupo de riesgo bajo la RCg mayor fue de 74%.

Otro estudio reciente, de origen alemán introdujo de manera interesante el concepto de combinación de fármacos en forma secuencial. Inicialmente los pacientes fueron tratados con imatinib por siete semanas, lo que permitió la restauración de la hematopoyesis Filadelfia negativa es decir policlonal y normal. Posteriormente en la octava semana de tratamiento introdujeron el interferón pegilado subcutáneo semanal en combinación con el imatinib. La toxicidad hematológica fue menor en relación a los estudios previos, lo que permite sugerir que este enfoque secuencial de tratamiento puede ser el más adecuado para tratar a los pacientes con LMC en FC (Hochhaus, 2003). De manera específica también en este estudio se sugiere que dosis más bajas del nuevo interferón pegilado son también efectivas y mejor toleradas en los pacientes con LMC <sup>28,29</sup>.

## **ANTECEDENTES ESPECIFICOS DE LOS FARMACOS A USARSE EN ESTA INVESTIGACION.**

### **- Interferón alfa 2 a pegilado o PEG-interferón.**

Para comentar los aspectos relevantes del interferón pegilado es necesario tomar en cuenta la experiencia de veinte años que existe con la forma no pegilada del interferón. La introducción en la práctica clínica del interferón alfa representa un avance importante en la medicina del siglo XX. Fue inicialmente usado como tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica, en 1983, en el Hospital *MD Anderson Cancer Center* de los Estados Unidos, por Moshe Talpaz<sup>30, 31</sup> y ha demostrado que mejora la supervivencia de los pacientes con LMC <sup>32</sup>.

El interferón tiene efectos antiproliferativos, proapoptóticos es inmunomodulador, y evita la progresión clonal. También se ha demostrado que revierte la fibrosis de la médula ósea presente en los síndromes mieloproliferativos.

Estudios multicéntricos, aleatorizados en Europa, Japón y Estados Unidos han demostrado la superioridad del interferón alfa sobre la quimioterapia convencional (hidroxiurea, busulfán) en términos de obtener respuesta global, así como de conseguir una mayor supervivencia. Posteriormente la combinación de interferón alfa (subcutáneo) y citarabina a dosis bajas (subcutánea) fue establecida como el tratamiento de primera línea en la década de los 90, ya que se demostró que esta combinación era la más efectiva para obtener remisión citogenética<sup>33</sup>.

Es importante que los hematólogos al cuidado de pacientes con LMC tratados con IFN estén familiarizados con el tratamiento y optimicen la terapia para que los pacientes se beneficien de una buena respuesta. A continuación se exponen una serie de recomendaciones practicasen relación al uso del interferón.

*La dosis es importante:* la dosis diaria recomendada de IFN-alfa es de 5 MU/m<sup>2</sup> y se debe hacer todo lo posible para acercarse a esta dosis. Aunque en algunos estudios se han usado dosis inferiores, éstas se han relacionado invariablemente con tasas de respuesta inferiores. Los estudios en los que se administraba interferón alfa en dosis de 2-5 MU dos o tres veces por semana comunicaron tasas de respuesta citogenética del 0 al 20%, sin respuestas citogenéticas mayores. Por el contrario, los estudios que emplearon dosis diarias de 2 a 4 MU/m<sup>2</sup> comunicaron tasas de respuesta citogenética del 18 al 44%<sup>34, 35, 36,37</sup>

Los estudios que usaron dosis superiores a 4 MU/m<sup>2</sup> reportaron tasas de respuesta citogenética superior o igual al 50%<sup>38</sup>.

*Inicio del IFN:* los síntomas iniciales tipo gripe son más graves si el tratamiento con IFN-alfa se empieza cuando la cifra de leucocitos en sangre periférica es alta, sugiriendo que pueden relacionarse con la liberación de citocinas por parte de las células leucémicas circulantes. Por tanto, la cifra de leucocitos en sangre periférica debería ser reducida con hidroxiurea antes de empezar el tratamiento con IFN-alfa. Una vez que dicha cifra es menor a  $20 \times 10^9/L$  se puede iniciar el IFN-alfa, pero se debe continuar con la hidroxiurea durante algún tiempo dado que la respuesta hematológica al IFN-alfa puede tardar en alcanzarse varias semanas.

*Ajuste de dosis:* es recomendable empezar con una dosis baja de IFN-alfa e ir aumentándola hasta la dosis requerida de 7 a 10 días. Para un adulto de tamaño medio, la dosis total suele ser de 9 a 10 MU/día (es decir, 5 MU/m<sup>2</sup> diariamente). Una buena aproximación es empezar con 3 MU/día de 3 a 7 días, luego aumentar hasta 6 MU durante otros 3 a 7 días, y posteriormente llegar hasta la dosis total. Una vez la dosis total se alcanza, debería tolerarse un cierto grado de mielosupresión que es realmente deseable. La cifra de leucocitos en sangre periférica debe mantenerse de forma ideal entre  $2$  y  $4 \times 10^9/L$ , y la de plaquetas de más de  $60 \times 10^9/L$ . Si la mielosupresión supera estos niveles, el tratamiento con IFN-alfa debe suspenderse y retomarse una vez las cifras se recuperen por encima de estos valores. En casos de toxicidad no hematológica, en pacientes que experimenten toxicidad grado 3- 4 (de acuerdo con los criterios de toxicidad de la NCI) debería suspenderse el IFN-alfa y reintroducirse al 50% de la dosis, y posteriormente aumentarla hasta un 75% si se tolera. En pacientes con toxicidad grado 2 crónica se recomienda una reducción del 25%. Un manejo adecuado de algunos de los efectos secundarios habituales del IFN alfa normalmente mejora el cumplimiento terapéutico. La anemia responde frecuentemente a la administración de eritropoyetina y la leucopenia responde al factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) e incluso parece favorecer el efecto antileucémico del interferón.

*Seguimiento durante el tratamiento:* Los pacientes deben ser seguidos con citometrías hemáticas y bioquímicas sanguíneas semanales hasta que los recuentos se estabilicen y se alcance una dosis estable de IFN-alfa. Debería realizarse un aspirado de médula ósea con estudio citogenético cada 3 meses para valorar respuesta. Se recomienda suspender el tratamiento con IFN alfa durante 1 ó 2 semanas previas al aspirado de médula ósea para facilitar la obtención de una muestra adecuada para el estudio citogenético. Ya que el objetivo del tratamiento con IFN-alfa no es alcanzar una respuesta hematológica sino una remisión citogenética, hay que remarcar la necesidad de realizar controles de médula ósea rutinarios con estudio citogenético. Sin embargo, debido al surgimiento de nuevas técnicas de citogenética como la Hibridación in situ por fluorescencia es posible evaluar la remisión citogenética en muestras de sangre periférica.

*Duración del tratamiento con IFN-alfa:* Está claro que los pacientes que alcanzan una respuesta citogenética mayor con IFN-alfa precisan continuar su tratamiento durante algún tiempo después de obtener su mejor respuesta.

*Otras indicaciones del IFN alfa en Hematología y en Oncología:* Además de la leucemia mieloide crónica el interferón alfa es útil en otras enfermedad. Otras indicaciones hematológicas del interferón son: los linfomas no Hodgkin, la macroglobulinemia de Waldenström, la leucemia linfocítica crónica, el mieloma múltiple, la trombocitosis esencial primaria, la policitemia rubra vera y la tricoleucemia; en los tumores sólidos : el carcinoma de células renales y melanoma y el Sarcoma de Kaposi; y en Hepatología el área de mayor impacto ha sido el de la hepatitis C, constituyéndose actualmente como el estándar de oro para esta infección viral, junto a la rivabirina<sup>39,40,41,42,43</sup>.

*Pegilación del interferón:* La pegilación del interferón le confiere ciertas ventajas en comparación al IFN convencional. El interferón alfa convencional se caracteriza por una vida media plasmática de corta duración por lo que se requiere dosis frecuentes. Es por eso que el IFN alfa 2a se modificó químicamente por la fijación covalente de una molécula de polietilenglicol (PEG) para amplificar sus características farmacocinéticas y reducir su inmunogenicidad. La primera generación de IFN alfa 2a demostró un incremento del doble en la vida media sérica como resultado de esta modificación química al compararlo con el IFN convencional en individuos voluntarios sanos. La segunda generación del IFN alfa 2 A pegilado, PEGASYS (PEG-IFN) se ha modificado químicamente por la fijación covalente de una molécula de metoxi-PEG de un peso molecular más grande (40 kd) que el IFN pegilado de primera generación (5 kd). Esta fijación covalente en PEGASYS se espera que permanezca intacta y que actúe como un análogo del IFN alfa 2 A. El PEG-IFN tiene una mejoría en las propiedades farmacocinéticas y permite la distribución de una dosis semanal de IFN alfa 2 A, a diferencia del interferón no pegilado que

requiere aplicación subcutánea diaria. La base racional para la dosificación semanal fue confirmada por datos farmacocinéticos y farmacodinámicos que se obtuvieron de estudios en animales (ratas y monos) así como en un estudio fase I en individuos sanos voluntarios.

En resumen el interferón pegilado es un producto superior al interferón convencional por su farmacocinética mejorada, su menor fluctuación en concentraciones plasmáticas, su actividad in vivo mejorada, su menor toxicidad, un probable incremento en la adherencia terapéutica, menor inmunogenicidad e incremento en su estabilidad fisiológica y química <sup>44</sup>.

En el Congreso Anual de la Sociedad Americana de Hematología, del año 2001, fue presentado un estudio multicéntrico, multinacional y aleatorizado en el que se incluyeron 144 pacientes con leucemia mieloide crónica de reciente diagnóstico. Setenta y un pacientes recibieron el interferón pegilado alfa 2 aplicado una vez por semana y setenta y cuatro pacientes recibieron el interferón alfa 2 no pegilado por vía subcutánea siete días a la semana. Los autores observaron una respuesta hematológica completa en el 66.2% en el brazo del Peginterferón y 42.5% de respuesta hematológica completa en el brazo del interferón convencional o no pegilado ( $p=0.004$ ). La respuesta citogenética mayor fue del 35.2% en el brazo del Peginterferón versus 17.8% en el brazo del interferón no pegilado ( $p= 0.016$ ). La incidencia de eventos adversos en ambos grupos fue similar. Los autores concluyeron que el nuevo interferón pegilado alfa 2 a de 40 kilodaltons a dos años de seguimiento mostró un régimen de administración muy conveniente (una vez por semana) con mejor eficacia al compararlo con el interferón no pegilado. Esa cohorte de pacientes actualmente recibe monitorización extendida, para evaluar la supervivencia a largo plazo <sup>81</sup>.

Otro estudio también reciente y alentador que se refiere a la combinación de Interferón Pegilado alfa 2 a, con imatinib es el presentado por el Prof. Andreas Hochhaus en la reunión de la Sociedad Americana de Oncología, del año 2003. Este autor informó un 94% de respuesta hematológica. Se obtuvo 59% de respuesta citogenética mayor y 25% de respuesta citogenética completa, durante la fase I ( y tan solo a tres meses de tratamiento ). Posteriormente a los 309 días de tratamiento la tasa de respuesta citogenética mayor se incrementó a 79% con un 63% de pacientes con remisión citogenética completa. Las citopenias fueron poco frecuentes, si se iniciaba tratamiento con interferón pegilado alfa 2 a, seis semanas después de haber iniciado el tratamiento con imatinib. La explicación más probable a este hallazgo favorable es que el imatinib como agente único durante 42 días permitió la restauración de la hematopoyesis normal, situación favorable en la que el IFN no produjo mielosupresión al añadirse a partir de la semana 7 de tratamiento. Este el primer estudio que evalúa puntualmente este aspecto<sup>29</sup>.

El interferón pegilado ya ha sido evaluado extensamente en estudios fase II y fase III, solo o en combinación con citarabina o imatinib <sup>45, 46, 47, 48, 49, 50,51</sup>.

El perfil de seguridad del interferón pegilado parece ser similar al del interferón alfa cuando se aplica en las mismas enfermedades.

Datos más recientes del Grupo Alemán para el estudio de la Leucemia Mieloide Crónica, muestra que valorar la combinación de imatinib con citarabina subcutánea a dosis bajas o interferón alfa subcutáneo a dosis bajas es factible clínicamente, por este motivo ellos han iniciado muy recientemente una comparación entre estas opciones terapéuticas <sup>82</sup>.

*Eventos adversos del interferón pegilado.* Los eventos adversos más frecuentes del interferón pegilado son la cefalea, fatiga, fiebre, mialgia y artralgias. Parece haber un incremento independiente de la dosis en la incidencia de los síntomas de tipo gripal. Los eventos psiquiátricos son problemas reconocidos con el interferón y tienen una incidencia similar con el interferón pegilado. La incidencia no parece estar relacionada a la dosis. Los trastornos en el sitio de aplicación (inflamación del sitio de inyección y reacción en el sitio de inyección) son comunes con el interferón pegilado pero son generalmente leves a moderados y no limitan el tratamiento. Los ensayos clínicos en oncología que usaron más de 6 microgramos por kg de peso corporal por semana mostraron una elevación de enzimas hepáticas (más de 5 a 20 veces por encima del límite superior normal). La disminución de las cuentas de leucocitos, neutrófilos y plaquetas se relacionan con la dosis y pueden manejarse con reducción de la dosis.

#### **- Imatinib ( o mesilato de imatinib)**

El imatinib es un inhibidor de las cinasas de tirosina asociadas con BCR-ABL, el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y c-kit, pero no inhibe a otros miembros de la familia de cinasas de receptor tipo III, tales como FLT-3 y FMS.

La leucemia mieloide crónica caracterizada por la presencia de BCR-ABL (o su contraparte citogenética el cromosoma Filadelfia) representa un blanco ideal para la terapia con imatinib, ya que se considera que la cinasa BCR-ABL juega un papel dominante en la proliferación mieloide con la regulación alterada y que es la marca de esta enfermedad. La inhibición de la cinasa de BCR-ABL tiene un mejor efecto antileucémico durante la fase crónica de la LMC, ya que pueden surgir anormalidades cromosómicas adicionales que pueden ser trascendentales para el desarrollo de las fases avanzadas de la enfermedad. Sin embargo el imatinib también es útil en la fase acelerada y la crisis blástica de la LMC.

El imatinib fue aprobado por la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos como tratamiento de primera línea para pacientes con LMC. La dosis estándar es de 400 mg al día. (Tabletas de 100 mg = 4 tabletas cada día). Las dosis se ajustan principalmente de acuerdo a la

presencia de citopenias. La recomendación actual es no disminuir la dosis a menos de 300 mg/día, si hay neutropenia leve, en caso de neutropenia menor de 1000/uL y trombocitopenia menor de 50.000/uL se debe suspender el fármaco hasta que se obtenga la recuperación de estos efectos de la mielosupresión.

El imatinib es el fármaco de una nueva generación de inhibidores específicos de transducciones de señales. El agente también muestra actividad en contra tirosín cinasas de c-kit y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas. Fue administrado por primera vez a un paciente con LMC en junio de 1998 y desde entonces ha demostrado eficacia al tratar paciente con LMC. Los resultados de todos los estudios iniciales fase I y II ya fueron publicados.

Los estudios iniciales fase I y fase II iniciaron en 1998. El imatinib fue evaluado en 83 pacientes que tenían LMC en fase crónica en quienes el tratamiento con interferón había fracasado. Inicialmente se emplearon dosis de imatinib de 25 a 1000 mg/día y se observó que los eventos adversos se presentaban más frecuentemente con dosis de 750 mg o mayores -una relación dosis/respuesta- se estableció claramente, y los 54 pacientes que tomaron 300 mg o más tuvieron una tasa de respuesta hematológica de 98% en 4 semanas. De estos pacientes 31% tuvo una respuesta citogenética mayor (menos de 35% de células Ph positivas) y 13% tuvo una respuesta citogenética completa (0% células Ph positivas). Debido a que los pacientes que tomaron 400 mg tuvieron niveles plasmáticos del fármaco que se correlacionaban bien con muerte celular in vitro y con la inhibición in vivo de la actividad de tirosín cinasa, se estableció la dosis de 400 mg para estudios ulteriores <sup>52</sup>. En junio de 1999, fueron iniciado tres grandes estudios fase II multinacionales. En uno de estos estudios, el imatinib fue administrado a dosis de 400 mg a 532 pacientes con LMC en fase crónica tardía en quienes el interferón había fracasado. Los otros dos ensayos evaluaron el imatinib a 400 mg y 600 mg en 235 pacientes con fase acelerada y en 260 pacientes con crisis blástica mieloide <sup>53, 54,55</sup>.

Los efectos adversos más frecuentemente reportados fueron náusea leve, vómitos, edema y calambres musculares. También fueron descritos eventos adversos serios pero raros (ej. toxicidad hepática y síndrome de retención hídrica). Las citopenias fueron más comunes en la enfermedad en etapas avanzadas, sugiriendo que la reserva de la médula ósea estaba comprometida siendo el problema más que la toxicidad farmacológica.

Estos estudios demostraron que cuanto más temprano se iniciaba el imatinib mejor, era la tasa de respuesta citogenética y de manera importante que el hecho de obtener respuesta hematológica o citogenética se asociaba con una supervivencia libre de progresión, hecho que ya se había demostrado

en la era del interferón. La FDA aprobó este fármaco como tratamiento de la LMC el 10 de mayo de 2001.

**- Uso del imatinib en pacientes con LMC en FC temprana y sin tratamiento.**

Entre junio 200 y enero 2001, 1106 pacientes fueron enrolados en el estudio IRIS (International Randomized Study of Interferon versus STI-571). Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos. Un grupo recibió imatinib 400 mg/día de primera línea y otro grupo recibió interferón y citarabina en dosis bajas (el estándar de de tratamiento previo). Se permitió a los pacientes cambiar a un tratamiento alternativo si se cumplían criterios de intolerancia o se encontraba falta de respuesta <sup>56</sup>.

Después de una mediana de seguimiento de 19 meses, el imatinib demostró de manera significativa superioridad en la tolerabilidad en la respuesta hematológica y la citogenética además de disminuir la tasa de progresión. Las respuestas citogenéticas mayor y completa a 18 meses fueron del 87.1% y 76,2% respectivamente en el brazo de imatinib y 34.7 % y 14.5% respectivamente en el brazo de interferón + citarabina.

La tasa de libertad de progresión de la enfermedad fue del 96.7% en el grupo tratado con imatinib y 91.5% en el grupo de tratamiento combinado.

Hubo diferencias marcadas en la suspensión y tasas de entrecruzamiento entre los dos tratamientos. En los pacientes inicialmente tratados con imatinib, solamente 12.3% discontinuaron el tratamiento y 2% cambiaron al brazo de interferón. En aquellos tratados con interferón más citarabina 31.6% suspendió el tratamiento y 57.5% cambió al brazo de imatinib. Además de ser clínicamente superior un estudio de calidad de vida demostró superioridad del imatinib sobre el interferón + citarabina <sup>57</sup>.

Una revisión reciente del seguimiento a 30 meses en la reunión de la Sociedad Americana de Hematología del año 2003, confirmó que hubo un incremento en las tasas de respuesta al imatinib (respuesta citogenética mayor 90% y respuesta citogenética completa 82%). También está claro que la escala europea o de Hasford tiene impacto en las tasas de respuesta y en la supervivencia libre de progresión. Después de 2.5 años de seguimiento, la supervivencia global en el estudio es del 95%. Solamente el tiempo dirá si estos resultados notablemente buenos se mantendrán, pero por el momento parece ser que la resistencia al imatinib no parece ser una problema muy grande en la fase crónica temprana.

Debido al gran número de pacientes que cambiaron de tratamiento del brazo de interferón al brazo de imatinib, no ha sido posible demostrar la diferencia en supervivencia entre los dos grupos en un análisis de intento de tratar.

Las tasas de respuesta citogenética completa y el retraso en la progresión de la enfermedad que se observó en el brazo del imatinib sugieren que puede haber mejoría en la supervivencia a largo plazo en el grupo que recibió imatinib.

Los datos proporcionados por el estudio IRIS, llevaron a que la FDA aprobara el imatinib como tratamiento de primera línea en pacientes con LMC en diciembre 2002. El estudio IRIS demuestra que al menos 75% de los pacientes que tienen LMC en FC de reciente diagnóstico alcanzará una respuesta citogenética y 39% tendrá una respuesta molecular mayor <sup>58</sup>.

Sin embargo, aún no se sabe cuales pacientes tendrán una respuesta óptima al tratamiento o cual será la durabilidad de la respuesta. Si se pudiera predecir quien sí y quien no responderá al imatinib, sería de gran valor para ayudar a los hematólogos a decidir objetivamente que pacientes deberían ser encaminados al trasplante y quienes deberían recibir imatinib. Las escalas de Hasford y la de Sokal, parecen conservar su poder de intentar la predicción – de acuerdo a grupos de riesgo- de respuesta al tratamiento, sin embargo estas aún se están validando con este nuevo fármaco. Es posible que se requieran nuevos indicadores pronósticos. La detección de deleciones del cromosoma 9 derivativo y cambios en la longitud del telómero están en investigación <sup>59,60</sup>.

El desarrollo de las técnicas de FISH a mitad de la década de los 90 para detectar el BCR-ABL llevó al descubrimiento de deleciones inesperadas en el cromosoma 9 derivativo en 10 a 15% de los pacientes con LMC <sup>61,62</sup>.

Estas deleciones fueron descubiertas adyacentes y usualmente que se extiende en el punto de rompimiento de la traslocación del cromosoma 9 derivativo. Estas deleciones fueron grandes y variaban considerablemente entre los pacientes. Las deleciones parecen ocurrir al momento de la traslocación 9;22 en la LMC, esto debido a que diferentes cohortes de pacientes tienen frecuencias idénticas de deleciones <sup>63</sup> y debido a que las muestras de pacientes individuales tomadas al diagnóstico y luego en la progresión de la enfermedad, muestran que ninguna de ellas adquiere una deleción. La deleciones del cromosoma 9 derivativo se asocia con pronóstico adverso <sup>64</sup>, ya que los pacientes tienen una mediana de supervivencia de la mitad en comparación con el resto de pacientes.

En relación al tratamiento con imatinib y la presencia de deleciones, al parecer no hay diferencia en la supervivencia entre estos pacientes con o sin deleciones, sin embargo aquellos pacientes con deleciones tuvieron tasas de respuesta hematológica y citogenética significativamente inferior y un tiempo más corto para la progresión de la enfermedad <sup>65</sup>. Las diferencias en la supervivencia pueden tornarse aparentes con un seguimiento más largo, es por eso que la detección de las deleciones cromosoma derivativo 9 permanece como una herramienta útil para el pronóstico.

La reducción en la longitud del telómero ha sido demostrada en algunas neoplasias, incluyendo la LMC y datos recientes sugieren que puede ser una herramienta útil para el pronóstico. En pacientes tratados con interferón, aquellos con telómeros más largos tenían mejor respuesta citogenética, supervivencia libre de progresión y mejor supervivencia global <sup>66</sup>.

La longitud del telómero también se correlacionó con un intervalo de tiempo reducido del diagnóstico a la fase acelerada pero no a crisis blástica.

Formas más recientes de intentar predecir el pronóstico y la respuesta incluyen el análisis de expresión de genes por microarreglos. El perfil de expresión génica se sabe que es capaz de predecir la respuesta en neoplasias linfoides. Un trabajo reciente identificó 79 genes que estuvieron expresados de manera diferente entre los que respondieron y los que no respondieron al imatinib <sup>67</sup>.

Otra área de impacto del imatinib es la monitorización de la enfermedad residual mínima (ERM). En la era del interferón, se tomaba principalmente en cuenta la remisión citogenética. Los métodos moleculares eran utilizados para pacientes con remisión citogenética completa o aquellos sometidos a trasplante. Sin embargo con el advenimiento del imatinib y debido a las tasas de respuesta citogenética más altas, la monitorización molecular es ahora parte de la evaluación de rutina de los pacientes con LMC <sup>83</sup>.

Es conocido que el nivel de BCR-ABL medido por PCR cuantitativo es predictivo de la duración de remisión en pacientes que obtienen una respuesta citogenética completa en pacientes tratados con interferón <sup>68,69,70</sup>.

Niveles en ascenso de los transcritos BCR-ABL después del trasplante alogénico son también altamente predictivos de recaída citogenética y hematológica. Los estudios realizados en paciente tratados con imatinib han demostrado que el nivel de BCR-ABL en la sangre se correlaciona con el porcentaje de células Ph positivas en la médula y que la respuesta molecular puede estar relacionada a la fase de la enfermedad en que se inició el tratamiento con imatinib <sup>71</sup>.

Hughes y Branford demostraron, al igual que lo hicieron previamente con interferón, que el nivel de RNAm BCR-ABL en la sangre se correlaciona con el porcentaje de células Ph positivas en la médula ósea de pacientes tratados con imatinib <sup>72</sup>, haciendo entonces del PCR cuantitativo una alternativa para monitorizar la ERM.

Los pacientes con LMC en FC muestran que si tienen una reducción temprana del RNAm BCR-ABL se predice la respuesta citogenética. Hughes también demostró que un nivel de transcritos de 0.53% (intervalo de 0.01%-7.0%) después de 3 meses de tratamiento con imatinib predijo una respuesta

citogenética completa a 6 meses en comparación con un nivel de transcrito del 27% ( intervalo de 11-93%) a 3 meses, y que a 6 meses ninguno de los pacientes tuvo una respuesta citogenética completa. Wang y cols.<sup>73</sup> también observaron que una reducción en la relación BCR-ABL del 50% después de 4 semanas de tratamiento con imatinib predijo una respuesta citogenética mayor a 6 meses y la supervivencia libre de progresión con una mediana de seguimiento de 16.5 meses. Este efecto fue independiente del estadio de la enfermedad y la edad del paciente. De manera interesante el hecho de que se presenten citopenias graves que obligan a suspender el tratamiento no tuvieron valor predictivo en la supervivencia.

En los pacientes que obtienen respuesta citogenética completa, la prueba de RT-PCR es la manera más sensible de continuar la monitorización de la enfermedad y de predecir la recaída y la resistencia al imatinib. Una proporción de pacientes negativizan el BCR-ABL por RT-PCR. Sin embargo los pacientes pueden tener todavía un número significativo de células leucémicas a pesar de la negatividad en los estudios de RT-PCR<sup>74</sup>. El significado a largo plazo de la negatividad al RT-PCR aún es desconocido, pero parece ser que los pacientes tendrán una gran probabilidad de tener una supervivencia libre de progresión a largo plazo.

Los datos de monitorización por PCR cuantitativo del estudio IRIS proveen la evaluación más completa a la fecha de la importancia pronóstica de una buena respuesta molecular. Hughes definió una respuesta molecular mayor como la reducción de más de 3 logaritmos del nivel basal del ratio BCR-ABL/ABL; después de 12 meses de tratamiento con imatinib, 39% de los pacientes de nuevo diagnóstico habían obtenido tal respuesta molecular mayor. Ninguno de los pacientes que había alcanzado esa respuesta progresó a una fase avanzada de la enfermedad en dos años de iniciado el tratamiento. Es así que actualmente la obtención de una respuesta molecular mayor es el parámetro más importante para dirigir la estrategia de tratamiento.

Entre otras cosas debido a que el PCR cuantitativo en sangre periférica se convierte en una medida importante de respuesta es posible que en el futuro se omitan los estudios de médula ósea para la monitorización. Actualmente hay esfuerzos para estandarizar la metodología y el reporte de las tecnologías de PCR. La monitorización molecular además puede identificar las mutaciones de dominios de cinasas como predictores de la resistencia a imatinib.

#### **- Efectos adversos del imatinib.**

Por lo general el imatinib es bien tolerado. A pesar de que las mayoría de los pacientes experimentan efectos adversos no severos, estos eventos fueron generalmente leves o moderados en severidad y los eventos adversos grado 3 y grado 4 son informados en menos del 4% de los pacientes. La suspensión

del tratamiento que se debe a los eventos adversos del fármaco se da en menos del 5% de los pacientes. Los eventos más comúnmente reportados son mialgias, artralgias, el desarrollo de edema con más frecuencia periorbitario y en las piernas. Náusea, vómito y diarrea, así como rash maculopapular, fatiga y cefalea también son eventos adversos reportados.

La hepatotoxicidad dependiente de la dosis y la mielosupresión fueron consistentemente observados en los estudios de toxicología en ratas y en perros. Los patrones de eventos adversos en los estudios clínicos fueron diferentes. La mayoría de los eventos adversos ocurren en las primeras dos semanas de tratamiento. El imatinib ha sido generalmente tolerado y los eventos adversos graves han sido informados en menos del 3% de los pacientes.

La retención de líquidos ha sido un hallazgo consistente en todos los estudios. Este puede manifestarse como edema subcutáneo incluyendo los tejidos periorbitarios. Muy pocos pacientes pueden desarrollar ascitis o derrame pleural, mientras que otros tienen ganancia de peso (hasta 14 kg). Una minoría puede desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Algunos pacientes pueden desarrollar insuficiencia renal con elevación de la creatinina sérica (incluso se ha informado casos de anuria). Otros pacientes pueden desarrollar alteraciones en los niveles de electrolitos séricos (sodio, potasio y magnesio). También se ha informado aparición de rash cutáneo generalizado, eritematoso y maculopapular. La mielosupresión ocurre en una minoría de los pacientes y es más prominente en las fases avanzadas de la enfermedad. Aún no se aclara si la mielosupresión es un efecto tóxico del fármaco o si es una manifestación antileucémica del fármaco. En pacientes con LMC en fase crónica, las cuentas de leucocitos y plaquetas se recuperan después de la suspensión por pocas semanas del imatinib. Se han informado también eventos hemorrágicos graves (del tubo digestivo y del sistema nervioso central) también en las fases avanzadas de la enfermedad.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La Leucemia Mieloide Crónica es una neoplasia hematológica que solo obtiene curación con un trasplante alogénico de médula ósea. Cerca al 90% de los pacientes que reciben trasplante pueden obtener remisión molecular de la enfermedad. Esta opción terapéutica está limitada a menos del 30% de pacientes debido a la falta de donador HLA compatible o a condiciones del propio paciente, (ej. edad avanzada, comorbilidad). Por este motivo la investigación en hemato-oncología se ha centrado en ofrecer terapias diferentes al trasplante que traten de curar esta enfermedad. En este contexto la introducción del imatinib de manera reciente constituye un paso para lograr este objetivo. Sin embargo la respuesta citogenética y molecular especialmente en pacientes de riesgo intermedio y de riesgo alto no es del todo satisfactoria, ya que sólo 5% de los pacientes obtiene remisión molecular, por lo que consideramos que la combinación de fármacos de efecto antileucémico con diferente mecanismo constituye un enfoque razonable para el tratamiento de la LMC, con el objeto de incrementar las tasas de remisión citogenética y molecular. Aún no se sabe con precisión cuál es la mejor combinación y cuáles son las dosis apropiadas de los agentes a combinar. Un enfoque combinado de tratamiento puede ser ofrecido a aproximadamente el 70% de los pacientes con esta enfermedad y que no pueden ser sometidos a trasplante alogénico de médula ósea, ya que carecen de donador HLA compatible.

La combinación de interferón pegilado e imatinib, demostró sinergia en estudios in vitro e in vivo ya que ambos fármacos tienen diferentes mecanismos de acción. Como el grado de reducción de la masa tumoral tiene relación con la supervivencia se intentará evaluar si la combinación de fármacos obtiene mejores tasas de remisión molecular.

## **HIPÓTESIS**

### **- Hipótesis nula:**

El tratamiento de la leucemia mieloide crónica con imatinib como agente único obtiene tasas de remisión hematológica, citogenética y molecular similares en comparación con la combinación de imatinib e interferón pegilado alfa 2 a.

### **- Hipótesis alterna.**

El tratamiento de la LMC en fase crónica con imatinib + interferón pegilado alfa 2 a obtiene tasas superiores de remisión hematológica, citogenética y molecular en comparación al tratamiento con imatinib solo.

## **OBJETIVOS**

### **- Objetivo General**

Comparar el tratamiento con imatinib como agente único versus imatinib combinado con interferón pegilado alfa 2 a, en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en fase crónica (FC) de reciente diagnóstico para la obtención de remisión hematológica, citogenética y remisión molecular a 12 meses de iniciado el tratamiento.

### **- Objetivos Específicos**

#### **Objetivos Primarios**

Determinar la actividad antileucémica del imatinib como agente único en pacientes con LMC en FC de reciente diagnóstico.

Determinar la actividad antileucémica de la combinación de interferón pegilado alfa 2 a + imatinib en pacientes con LMC en FC de reciente diagnóstico.

Evaluar y comparar las tasas de remisión hematológica, citogenética y molecular a 12 meses de tratamiento en pacientes con LMC de reciente diagnóstico con ambas modalidades de tratamiento.

#### **Objetivos Secundarios**

Evaluar los efectos adversos del tratamiento con imatinib solo y de la combinación de interferón pegilado e imatinib.

Establecer el porcentaje de pacientes que sufren transformación de la enfermedad a etapas más agresivas a pesar del tratamiento.

## **MATERIAL, PACIENTES Y METODOS.**

### **- Población de Estudio o Población Objetivo.**

Pacientes de ambos sexos, mayores de 16 años con el diagnóstico de LMC en fase crónica de reciente diagnóstico, derechohabientes del IMSS.

### **- Criterios de Selección, Inclusión, Exclusión y Eliminación.**

#### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

- Edad igual o mayor a 16 años
- Tener el diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica en Fase Crónica Temprana de reciente diagnóstico. El diagnóstico debe ser confirmado por la presencia del cromosoma Filadelfia en el estudio citogenético o del gen BCR-ABL o la proteína p210 por técnicas de biología molecular.

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Diagnóstico confirmado de LMC por medio de estudios citogenéticos (cariotipo de células de la médula ósea o sangre periférica con positividad para el cromosoma Filadelfia). O estudios de biología molecular como la RT-PCR que sean positivos para el gen BCR-ABL.
- Leucemia mieloide en fase crónica temprana (de reciente diagnóstico o de menos de un año de evolución) de riesgo bajo, intermedio o alto de Hasford.
- Edad: 16-80 años
- Escala de desempeño físico ECOG de 0,1 ó 2.
- Bilirrubinas hasta 1.5 veces del valor normal
- Transaminasas hasta 4 veces del valor normal
- Creatinina sérica normal
- Prueba de embarazo negativa en mujeres en etapa de gestación
- Carta de consentimiento por información firmada por el paciente.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Escala de desempeño físico (ECOG) igual o mayor a 3.
- Creatinina sérica al doble de lo normal.
- Bilirrubina total sérica por encima de 1.5 veces el valor normal superior.
- ALT o AST cinco veces por encima de lo normal antes del estudio.
- Insuficiencia Cardíaca Congestiva Clase IV NYHA.
- Paciente con enfermedad infecciosa grave activa, así como condiciones médicas concomitantes graves que ponen en riesgo la vida del paciente.
- PIE (+) Prueba inicial de Embarazo positiva.

- Historia de no cumplimiento de órdenes médicas específicas para el tratamiento de la LMC.

**CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

- Valoración psiquiátrica que indica síndrome depresivo mayor (en el brazo de tratamiento con interferón pegilado)
- PIE (+) durante el estudio
- Falta de apego a las indicaciones médicas
- Transformación a crisis blástica o fase acelerada

**VARIABLES DE MEDICION.**

- **Variable independiente:** Tratamiento de la leucemia mieloide crónica en fase crónica y de reciente diagnóstico con imatinib como agente único y tratamiento con la combinación de imatinib + interferón pegilado alfa 2 a.

- **Variable dependiente:** tasas de remisión hematológica, citogenética y molecular y supervivencia libre de transformación a un año y a 5 años de los pacientes que reciben tratamiento con imatinib o con la combinación de imatinib + interferón pegilado.

- **Variables de confusión:** edad, cuenta de plaquetas al diagnóstico, porcentaje de basófilos en el frotis de sangre periférica inicial, porcentaje de eosinófilos en el frotis de sangre periférica inicial, porcentaje de blastos en el frotis de sangre periférica inicial, tamaño del bazo en centímetros por debajo del reborde costal izquierdo, estado general según la escala de desempeño físico (ECOG), mielofibrosis en la biopsia de hueso inicial, presencia de alteraciones citogenéticas diferentes al cromosoma Filadelfia al diagnóstico, presencia de comorbilidad.

- **Variables de seguridad:** se registrará el porcentaje y el perfil de eventos adversos.

**- Diseño del Estudio**

Selección e Inclusión	Asignación al Grupo de Tratamiento	Tratamiento del Estudio	Seguimiento con Tratamiento
2 años	Grupo A (Pacientes con LMC)	Imatinib	104 semanas
	Grupo B (Pacientes con LMC)	Imatinib + Interferón Pegilado Alfa 2 a	104 semanas

## **- TRATAMIENTO EN EL GRUPO A. IMATINIB (AGENTE UNICO)**

El imatinib (Glivec) es manufacturado por Novartis. Tiene clave institucional en el IMSS (4225). Es el tratamiento de primera línea actualmente recomendado para pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en fase crónica. Los pacientes derechohabientes del IMSS, con diagnóstico reciente, reciben este fármaco ya disponible en los hospitales de tercer nivel.

Cada paciente iniciará tratamiento de la LMC, cuando reúna los criterios a razón de 400 mg/día de imatinib.

Se recomienda la ingesta de 4 tabletas de 100 mg en la mañana con o después del desayuno y con un vaso de 200 ml de agua.

## **TRATAMIENTO EN EL GRUPO B : INTERFERON ALFA 2 A PEGILADO + IMATINIB.**

El interferón pegilado alfa 2 a (Pegasys) es manufacturado por Roche. Tiene clave institucional en el IMSS, ISSSTE, PEMEX Y SEDENA (5223). La presentación del fármaco es de ampulas de 1 mililitro con 180 microgramos.

El interferón pegilado deberá iniciarse después de la sexta semana de tratamiento en el día 50 de iniciado el tratamiento con imatinib. La dosis a utilizarse en este estudio será de 90  $\mu$ g / semana por vía subcutánea, es decir 0.5 mL.

Al sexto mes de iniciado el tratamiento, se evaluará en este brazo de tratamiento el estado de remisión citogenética, si aún no hay remisión citogenética completa, se incrementará la dosis de interferón pegilado a 180 microgramos por semana (Es decir 1 mL del fármaco).

## **TRATAMIENTOS CONCOMITANTES E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.**

Interferón: no efecto en la actividad de citocromos y acetil transferasa hepática.

Imatinib: Es inhibidor competitivo de la CYP 2D6 y la CYP3A4/5 sugiriendo que las interacciones son posibles cuando el imatinib es administrado junto a fármacos cuyo metabolismo es dependiente de las isoenzimas citocromo P450.

## **ASPECTOS IMPORTANTES DEL IMATINIB Y DEL INTERFERON PEGILADO EN RELACION AL EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD.**

El interferón podría producir aborto en primates. No debería usarse en el embarazo. El interferón pegilado debe usarse en mujeres en edad fértil siempre y cuando se verifique que se usan métodos de anticoncepción durante todo el periodo de tratamiento. Se desconoce si los componentes del interferón pegilado se excretan por la leche humana. No debe por lo tanto indicarse IFN pegilado en la lactancia.

En relación al imatinib este puede producir abortos y es potencialmente teratogénico en dosis altas para conejos y ratas. Por lo tanto no debe administrarse en el embarazo. En mujeres en edad fértil la

anticoncepción debe continuar por lo menos hasta 7 días después de la última dosis de imatinib para permitir la aclaración completa del fármaco y sus metabolitos. Debido a las potenciales interacciones farmacológicas de los anticonceptivos debe estimularse el uso de métodos anticonceptivos de barrera. El imatinib no debe administrarse en la lactancia. El imatinib puede producir espermatogénesis reducida y defectuosa, por lo tanto los pacientes de sexo masculino también deben usar métodos de barrera para evitar el embarazo.

## **ALEATORIZACION Y TRATAMIENTOS PREVIOS PERMITIDOS EN AMBOS GRUPOS.**

### **- ALEATORIZACION**

Todos los pacientes que sean candidatos – a juicio del investigador- a ingresar a este estudio serán aleatorizados en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

### **TRATAMIENTOS PREVIOS Y PRETRATAMIENTO**

Los tratamientos previos permitidos serán: hidroxurea, dosis bajas de citarabina en infusión rápida o subcutánea no mayor a dos semanas, o anagrelide.

Es muy recomendable el uso de hidroxurea en situaciones de hiperleucocitosis con más de 100.000 leucocitos/mL o trombocitosis mayor de 1.000.000 o esplenomegalia de más de 15 cm DRCI.

### **MODIFICACIONES DE LA DOSIS DEBIDO A LOS EVENTOS ADVERSOS**

Estos pueden ser de tipo hematológico y no hematológico.

### **AJUSTES DE LA DOSIS DEBIDO A EVENTOS ADVERSOS DE TIPO HEMATOLÓGICO.**

La reducción de dosis es importante si el paciente desarrolla neutropenia o trombocitopenia. La anemia no requiere ninguna reducción de dosis y debe ser manejada con transfusión de concentrados eritrocitarios o eritropoyetina.

#### **- Toxicidad hematológica del tratamiento brazo A:**

Si es grado 1 y 2 (Neutrófilos más de  $1000 \times 10^9/L$  y cuenta de plaquetas más de  $50 \times 10^9/L$ ) mantener la dosis al 100% del tratamiento planeado. Si la toxicidad es de grado 3 (NT de más de 500 y menos de 1000 NT y plaquetas de menos de  $50.000/\mu L$ ) se debe suspender el imatinib e iniciar filgrastim (300 microgramos cada 48 horas) y vigilar semanalmente con BH. Si hay recuperación reiniciar el imatinib a 300 mg por 4 semanas y si se mantiene estable reiniciar el imatinib a 400 mg/día.

También pueden usarse dosis bajas de filgrastim (300 microgramos, 3 veces a la semana) para revertir la neutropenia y al reiniciar imatinib mantener estas dosis bajas y disminuir gradualmente hasta suspender. Este hecho debe registrarse detalladamente en la CRF.

Si se registra toxicidad hematológica grado 4 (plaquetas menos de 10 mil/mL y NT menos de 500 por mL) debe suspenderse el tratamiento con imatinib e iniciar filgrastim hasta que haya recuperación y reiniciar entonces el imatinib a 300 mg por 3 semanas y luego a 400 mg.

#### **- Toxicidad hematológica del tratamiento brazo B**

En caso de toxicidad grado 1 o 2, disminuir la dosis de los fármacos el imatinib a 300 mg/día y el Peginterferón a 45 microgramos (0.25 mL).

En caso de presentar toxicidad grado 3, se debe suspender el Peginterferón y el imatinib, hasta que haya recuperación, se tomarán BH semanales. Opcionalmente – si está disponible- se puede usar filgrastim en dosis bajas para no suspender los fármacos y administrar el imatinib a un 75% de la dosis y el Peginterferón al 50% junto al FEC-G.

Si se presentan más de tres episodios de toxicidad grado 3, valorar suspensión del Peginterferón.

En caso de toxicidad grado 4 se deben suspender ambos fármacos. Se debe vigilar al paciente con BH semanales. Indicar filgrastim, antimicrobianos, transfusión de plaquetas y/o internamiento a juicio del investigador.

Una vez que el paciente se recupere de la mielosupresión, reiniciar la dosis de imatinib a 300 mg/día y Peginterferón al 50% es decir 45 microgramos/semana. Valorar el uso concomitante de dosis bajas de filgrastim para evitar un nuevo cuadro de toxicidad tan intensa. Si se presenta un segundo episodio de toxicidad grado 4, se deben suspender ambos fármacos por 4 semanas.

#### **- Efectos adversos no hematológicos en el brazo A.**

No ajustar la dosis si la toxicidad es grado 1. Si se presenta toxicidad grado 2, se suspende el imatinib y se reinicia a 300 mg/día. Si se presenta toxicidad grado 3 debido al imatinib, este debe suspenderse. Reiniciar hasta que haya recuperación con 300 mg/día y valorar en 2 o 3 semanas incremento de la dosis a 400 mg/día.

Si un paciente experimenta toxicidad grado 4 ( con compromiso de la vida) debe suspenderse el imatinib de manera permanente.

#### **- Efectos adversos no hematológicos del brazo de B.**

Si hay toxicidad grado 1, no ajustar la dosis. Si la toxicidad es de grado 2 y se atribuye al imatinib, suspender solo el imatinib y al haber recuperación reiniciar a 300 mg/día de imatinib. Si la toxicidad es atribuible al Peginterferón, suspender solo el interferón, al recuperarse reiniciar el Peginterferón al 50% de la dosis = 45 microgramos/semana. Si no es posible distinguir cual fármaco produjo la toxicidad grado 2, deberán suspenderse ambos fármacos. Al haber recuperación de la toxicidad reiniciar el imatinib a

300 mg/día y el Peginterferón a 45 mcg/semana y valorar incremento de la dosis a 90 microgramos en las siguientes semanas.

Si se presenta toxicidad no hematológica grado 3, se deben seguir las mismas guías del párrafo anterior, tratando de atribuir los eventos adversos a alguno de los fármacos.

Si se presenta toxicidad grado 3 por segunda ocasión entonces sí se deben suspender ambos fármacos.

La toxicidad, su presencia o desaparición debe evaluarse semanalmente.

En caso de toxicidad grado 4 atribuida al imatinib se deben suspender ambos fármacos, y cuando haya recuperación, reiniciar sólo Peginterferón. En esa situación solo el imatinib debería suspenderse definitivamente.

Si la toxicidad grado 4 se atribuye al Peginterferón, se deben suspender ambos fármacos y reiniciar solo imatinib a 400 mg/día. El PEG-IFN se suspenderá entonces de manera definitiva.

Si no es posible saber si ambos fármacos produjeron la toxicidad grado 4 deberán suspenderse ambos fármacos de manera definitiva.

#### **- Reducción de la dosis por eventos adversos de tipo neuropsiquiátrico.**

Estos eventos se atribuyen directamente al Peg-IFN. Si es grado 1, no hacer ajustes en la dosis. Si es de grado 2, suspender Peg-IFN y reiniciar la dosis al 50%. Si se vuelve a presentar la toxicidad grado 2, se deberá suspender el Peg-IFN permanentemente. Si la toxicidad es de grado 3, se deberá suspender el Peg-IFN permanentemente.

#### **SUSPENSIÓN DE LOS FÁRMACOS DEL ESTUDIO O RETIROS NO PREVISTOS.**

El imatinib deberá suspenderse definitivamente en caso de toxicidad no hematológica grado 4.

El Peg-IFN deberá suspenderse en caso de evento adverso hematológico grado 3 (por cuarta ocasión) o evento adverso grado 4 (por segunda ocasión y a pesar del uso de filgrastim).

También deberá suspenderse solo el Peg-IFN en caso de eventos adversos no hematológicos de grado 3 (por segunda ocasión) o grado 4 (por primera ocasión) o en caso de evento adverso de tipo neuropsiquiátrico de grado 2 (en la tercera ocasión) y de grado 3 (en la primera ocasión de presentación).

También los fármacos pueden suspenderse definitivamente si se presentan los siguientes criterios:

El paciente decide no aceptar el fármaco o según el juicio del investigador, las razones para esta decisión deberán consignarse claramente en las CRF.

Si hay progresión a fase acelerada o a fase blástica

Si el paciente tiene un donador HLA compatible y será sometido a trasplante de médula ósea.

Si hay pérdida en el seguimiento y monitorización.

A pesar de que los pacientes puedan suspender los fármacos definitivamente, no serán excluidos para el análisis de supervivencia.

### **FRACASO DEL TRATAMIENTO**

Se considerará fracaso al tratamiento cuando se presente alguna de las siguientes condiciones:

Pérdida de la respuesta hematológica completa ( documentada con dos BH con dos semanas de diferencia);

Que persista a 6 meses de iniciado el tratamiento con remisión citogenética menor es decir con más de 35% de metafases con el cromosoma Filadelfia;

Pérdida de la respuesta citogenética completa ( que se debe documentar por la toma de dos muestras con 4 semanas de diferencia);

progresión a fase acelerada; y

intolerancia al tratamiento.

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Ensayo clínico aleatorizado, los pacientes son candidatos a ingresar al estudio, si tienen el diagnóstico confirmado de LMC.

### **FASE BASAL**

Historia clínica completa, que incluye anamnesis detallada, así como examen físico completo.

Debe definirse además en ese momento el estado de desempeño físico según la escala ECOG.

Estudios de laboratorio que incluyan: biometría hemática completa, frotis de sangre periférica inicial, química sanguínea, electrolitos séricos, DHL sérica.

USG de abdomen con énfasis en la medición del bazo.

Aspirado de médula ósea y cariotipo en médula ósea

Estudio de biología molecular (RT-PCR) en búsqueda del gen BCR-ABL en células de médula ósea.

### **FASE DE TRATAMIENTO.**

Biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático y creatinina, cada semana por 4 semanas y luego cada 2 semanas por 1 mes y luego cada 3 semanas por 2 meses y finalmente cada 4 semanas, durante el tratamiento.

Estudio citogenético al tercer mes, al sexto mes, al noveno mes al año y a los 18 meses de iniciado el tratamiento.

RT-PCR cuantitativo para BCR-ABL al tercer mes, al sexto mes, al año y a los 18 meses de iniciado el tratamiento.

## **FASE DE RETIRADA**

Se retirarán del estudio a todos los pacientes que cumplan con los criterios de eliminación.

### **Asignación a Grupos de Tratamiento.**

La asignación al grupo de tratamiento será de manera aleatoria y bajo la supervisión del HE CMN siglo XXI que asignará el grupo de tratamiento a cada pacientes

### **Duración del Estudio**

El estudio tendrá un periodo de inclusión de 2 años, con un periodo de seguimiento de 5 años, iniciando el 01 de diciembre de 2005 y terminando la inclusión el 01 de diciembre de 2007. El seguimiento de esta cohorte se realizará hasta el año 2010.

Se hará un análisis intermedio en diciembre del año 2006.

### **Procedimientos**

Serán incluidos todos pacientes con el diagnóstico de LMC en FC, atendidos en el servicio de Hematología del centro participante.

El diagnóstico inicial se sospechará con base en un cuadro clínico compatible, un frotis de sangre periférica con patrón leucoeritroblástico, y la presencia de una médula ósea hipercelular.

Se tomará una muestra adicional de médula ósea para estudio citogenético y otra muestra para estudios de biología molecular. El estudio citogenético es fundamental para encontrar el cromosoma Filadelfia o traslocación t (9; 22). El estudio de biología molecular es importante y se realizará a través de la prueba de RT-PCR para encontrar el gen BCR-ABL.

El estudio citogenético se realizará en células de médula ósea por técnicas convencionales de bandeo y evaluando por lo menos 20 metafases. Si hay menos de 20 metafases evaluables, se deberá repetir un nuevo aspirado de médula ósea con un intervalo de 4 semanas. El estudio citogenético se realizará al diagnóstico, a los 3 meses de tratamiento, a los 6 meses, a los 12 meses y a los 18 meses de iniciado el tratamiento.

El estudio de biología molecular que incluye la identificación y la cuantificación del transcrito BCR/ABL en médula ósea o sangre periférica, será realizado por técnicas estándar. El termociclador empleado será de tipo Light Cycler. Los estudios de biología molecular serán enviados al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, a los laboratorios de investigación, en el Laboratorio de Hematología Especial, con el Doctor en Ciencias Sergio Gutierrez Castellanos. Los pacientes que residen en México D.F. pueden acudir a este laboratorio para la toma de muestra de sangre periférica. De los pacientes que residen en el interior de la República, las muestras serán enviadas por mensajería.

### **VARIACIONES O AJUSTES ADICIONALES.**

Las variaciones a los ajustes de dosis que se proponen se aceptarán cuando se consideren como la mejor opción para el paciente. Estas variaciones deberán consignarse en el expediente.

## **PARÁMETROS DE RESPUESTA.**

### **Parámetro Primario de Respuesta**

#### **- Remisión hematológica completa.**

Normalización de la biometría hemática o presencia de leucopenia leve y trombocitopenia leve.

Desaparición de los síntomas y signos de la enfermedad

### **Parámetro(s) Secundario(s) de Respuesta**

#### **- Remisión citogenética.**

\* Respuesta Nula: >95 % de células de la MO con Cromosoma Filadelfia.

\* Respuesta citogenética mínima: 66-95% de células Filadelfia (+)

\* Respuesta citogenética *menor*: 36-65% de células Filadelfia (+).

\* Respuesta citogenética *parcial*: 1-35% de células Filadelfia (+).

\* Respuesta citogenética *completa*: ausencia de células Filadelfia (+).

#### **- Remisión molecular.**

Desaparición del gen BCR-ABL por técnicas de biología molecular. Disminución de 3 o más log de la relación BCR-ABL/ABL ó en caso de ser en Escala internacional IS < 0.1%

\* Respuesta molecular mayor: relación BCR-ABL/ABL < 0.1%.

\* Respuesta molecular completa: relación BCR-ABL/ABL indetectable.

### **Otros aspectos estadísticos a considerar.**

La respuesta molecular se considerará de acuerdo a la reducción logarítmica de la cantidad de transcritos BCR-ABL.

La supervivencia se calculará desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de fallecimiento. La supervivencia libre de progresión se calculará desde la fecha de inclusión al estudio hasta la fecha de progresión a fase acelerada, fase blástica o el fallecimiento.

Los eventos adversos serán identificados y calificados de acuerdo a la escala de toxicidad de la OMS y se dividirán en eventos adversos hematológicos y eventos adversos no hematológicos.

La frecuencia de los eventos adversos se calculará y expresará como el porcentaje de pacientes que sufrieron al menos uno de los eventos adversos o como el número de eventos adversos por paciente, debido a que varios pacientes pueden presentar los mismos o diferentes eventos adversos al mismo tiempo o en más de una ocasión.

## **ANÁLISIS**

Se realizó un análisis descriptivo de frecuencia expresada en medias y porcentajes.

### **RECURSOS PARA EL ESTUDIO.**

Los pacientes con LMC son atendidos por especialistas en Hematología.

Los recursos para el diagnóstico y tratamiento farmacológico y de soporte de los pacientes con LMC están disponibles en el HE CMN Siglo XXI.

Los estudios de citogenética y biología molecular que no están disponibles en el IMSS, serán patrocinados por Roche / Pegasys, para el estudio de los pacientes incluidos en el presente estudio.

### **ASPECTOS ÉTICOS**

#### **- Consideraciones generales**

Los procedimientos descritos en este estudio se apegan a la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial y a las normas de investigación que se están establecidas en el Instituto Mexicano del Seguro Social y en la Secretaría de Salud de México.

La presente investigación clínica tiene como su postulado principal procurar el bienestar del paciente con leucemia mieloide crónica, así como respetar sus derechos y voluntad. Esto en nuestro país, está regido por las normas y principios que determinan el trabajo de los investigadores en ciencias de la salud.

Los procedimientos de diagnóstico de la leucemia mieloide crónica son los mismos que se realizan en la práctica médica habitual nacional e internacional.

El tratamiento que recibirá el paciente está dentro de las terapias recomendadas en la actualidad.

La combinación de agentes para tratar la leucemia mieloide crónica ha sido una práctica habitual en los últimos quince años en hematología.

El estándar de tratamiento previo que era el interferón alfa + citarabina subcutánea fue adoptado luego de que demostró que la combinación era superior al interferón solo.

Es por eso que se plantea que la combinación del nuevo estándar de tratamiento que es el imatinib más el interferón pegilado podría ofrecer un beneficio adicional a quienes reciban este tratamiento.

Es importante aclarar que si un paciente decide no participar en el proyecto de investigación, recibirá de cualquier manera el tratamiento con imatinib, y requerirá una monitorización estrecha con un programa muy similar al propuesto para esta investigación.

Es decir de todas maneras requerirá estudios de control como son los aspirados de médula ósea para evaluar la remisión citogenética y molecular que son trascendentes, ya que una vez que se obtienen se relacionan directamente con mayor supervivencia libre de enfermedad y libre de eventos.

Las dosis de ambos medicamentos que se utilizarán son las establecidas, es decir que se espera un perfil de toxicidad muy bajo. Inclusive haciendo una comparación con los pacientes con hepatitis C, ellos reciben tratamiento con interferón pegilado en dosis 4 veces superiores al del presente estudio, ya que el presente estudio indica el interferón pegilado a razón de 1 microgramo a 1.5 microgramos por kg de peso corporal a diferencia de la dosis de Peg interferón en hepatitis C que es de 4 microgramos por kg de peso.

#### **CRONOGRAMA:**

2005-2007

ENROLAMIENTO DE PACIENTES

2007-2009

MARCO TEORICO

REVISION DE EXPEDIENTES

2009

RECOPIACION DE DATOS

REVISION Y CORRECCIONES

2010

ANALISIS

RESULTADOS

CONCLUSIONES

REVISION Y CORRECCIONES

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

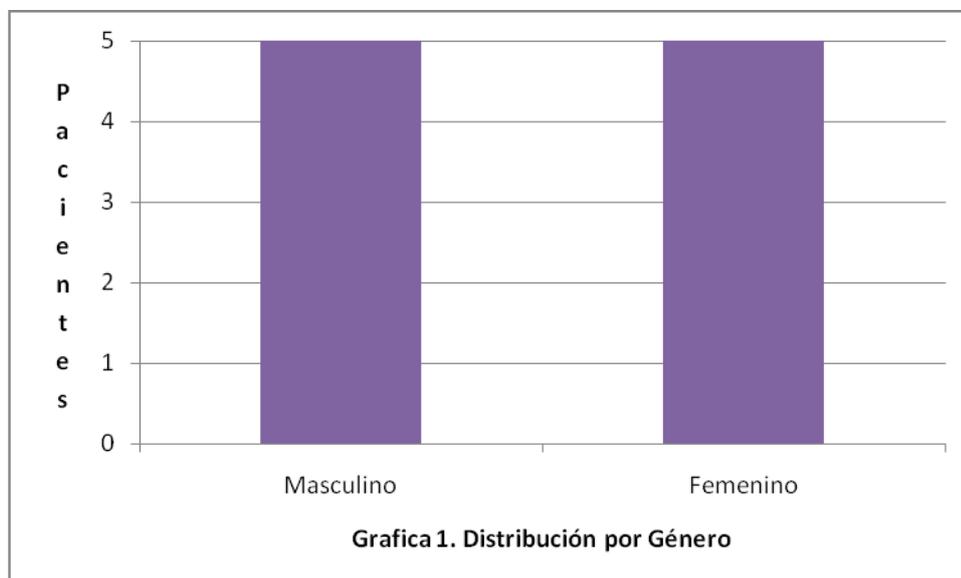
Se debe obtener el consentimiento por escrito del paciente para participar en el estudio, después de haberle proporcionado una explicación completa, verbal y por escrito, sobre las opciones del tratamiento, incluyendo los métodos de tratamiento convencionales y aceptados generalmente, y la manera en que se asigna el tratamiento.

Se debe respetar el derecho del paciente a negarse a participar en el estudio, sin tener que proporcionar explicación alguna al respecto. Una vez que el paciente se haya incluido en el ensayo, el médico sigue estando autorizado a administrar un tratamiento alternativo al especificado en el protocolo, en cualquier momento, si cree que es lo mejor para el paciente. Se deben registrar los motivos por los que se administra este tratamiento alternativo y el paciente debe continuar en el estudio para el seguimiento y el análisis de los datos, de acuerdo con la opción de tratamiento que se le haya asignado. Del mismo modo, el paciente debe mantener su derecho a negarse a seguir recibiendo el tratamiento del protocolo

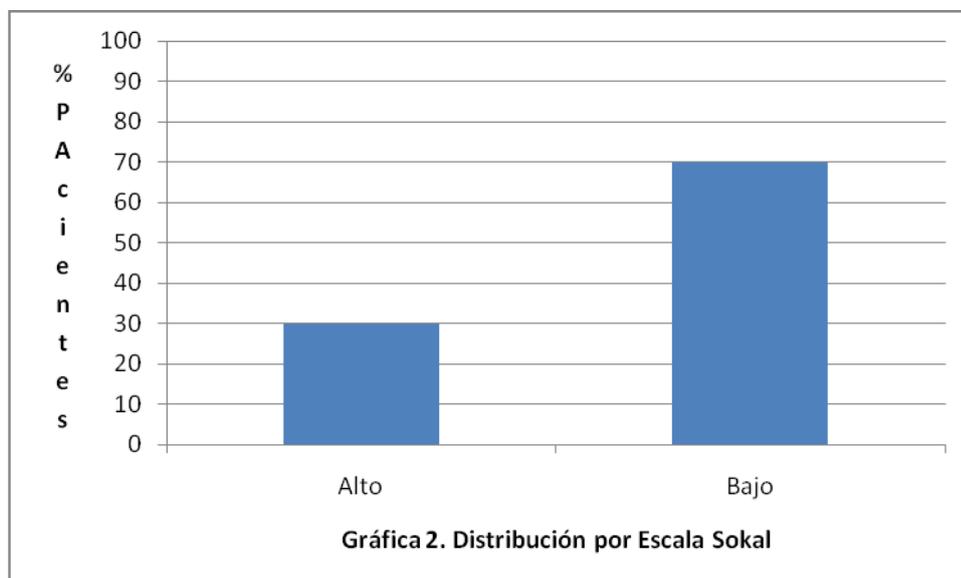
en cualquier momento, sin tener que aducir motivo alguno y sin que su decisión perjudique el tratamiento adicional que reciba.

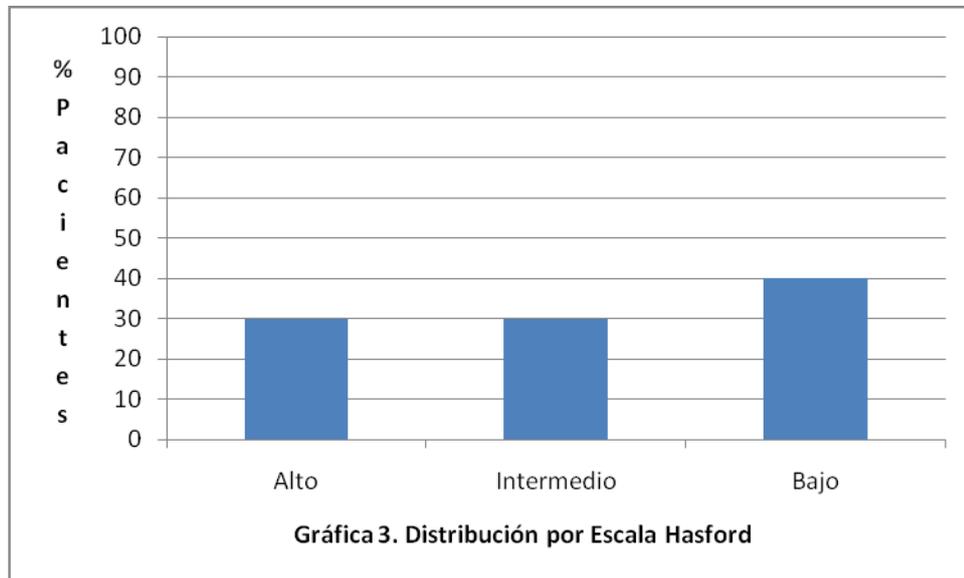
## RESULTADOS

En este reporte inicial se analizaron 10 pacientes con diagnóstico de LMC en FC de reciente diagnóstico por un periodo de 12 meses a partir de iniciado el tratamiento. Se distribuyeron de manera aleatorizada en los 2 brazos (A: imatinib solo y B: imatinib +interferón), incluyéndose en cada brazo 5 pacientes. No se encontró diferencia en la distribución por género (Gráfica 1), ya que fueron 50% mujeres y 50% hombres y la edad media fue 35 años (rango: 25-55).



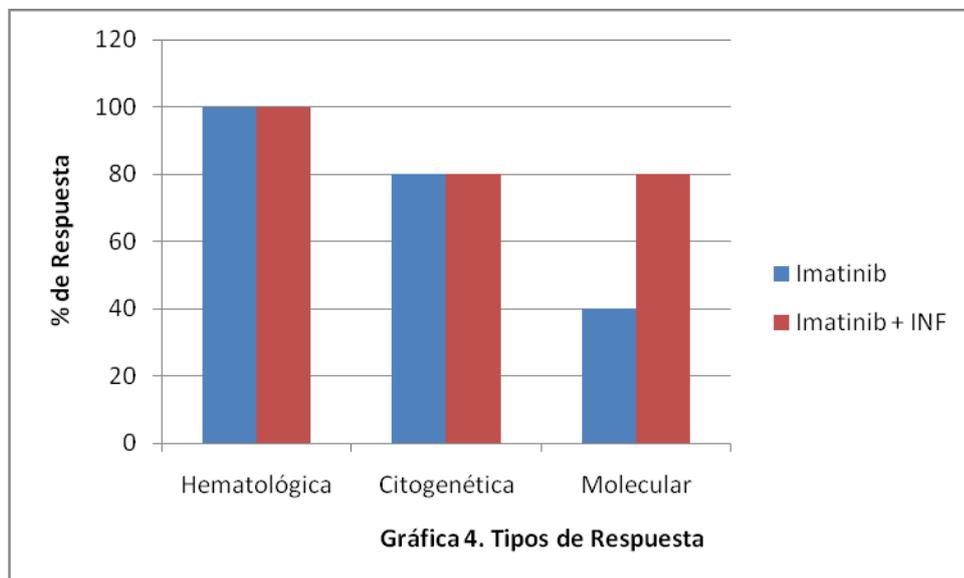
La distribución de los pacientes de acuerdo a las escalas de riesgo fue: 1) Sokal (gráfica 2); riesgo bajo (70%) y riesgo alto (30%) y Hasford (Gráfica 3) riesgo bajo (40%), riesgo intermedio (30%) y riesgo alto (30%). Cabe mencionar que los pacientes con riesgo alto (Sokal y Hasford) fueron el 40% en el grupo A y 20% en el grupo B.





Del total de los pacientes, obtuvieron RHC el 100% a los 3 meses de tratamiento, RcyC 80% y RMM 60% a los 12 meses.

Separando de acuerdo al brazo de tratamiento, en ambos grupos se obtuvo RHC a los 3 meses; la RCC se obtuvo en 80% en ambos brazos a los 12 meses y la RMM en 40% en los pacientes que recibieron solo imatinib comparado con 80% de aquellos que recibieron imatinib + INF (12 meses).



Por otro lado se presentó respuesta subóptima en el 10% del total de los pacientes y también 10% de falla al tratamiento. El paciente de respuesta subóptima tenía Respuesta citogenética parcial a los 12 meses y el paciente con falla a tratamiento esta fue primaria, ya que nunca obtuvo ningún grado de respuesta citogenética.

Por grupos la respuesta subóptima se presentó en 20%(1 paciente) de los pacientes que recibieron solo imatinib y ningún paciente del grupo B y la falla al tratamiento se presentó en 20% (1 paciente) de los pacientes en el grupo de imatinib + INF y ningún paciente del grupo A.

En cuanto a la toxicidad de Imatinib (tabla 1), el 70% de los pacientes presentó EA no hematológicos, siendo los más frecuentes mialgias, edema periorbitario y periférico y manifestaciones gastrointestinales en 30% de los pacientes, seguidos de rash y disestesias en 20% de los pacientes. Ninguno de estos EA fue grado 3-4 y no se requirió en ningún caso interrupción o disminución de la dosis.

La toxicidad hematológica relacionada con imatinib (tabla 1) se presentó en el 60% de los casos, con neutropenia y anemia en 40% y trombocitopenia en 50%, pero los eventos grado 3-4 se presentaron en 10% en neutropenia y otro 10% en trombocitopenia. La anemia en todos los casos fue grado I. Estos EA fueron manejados con interrupción parcial, disminución de la dosis y apoyo con factor estimulante (FEC-G). En todos se pudo retomar la dosis estándar de imatinib.

Con respecto al interferón, el 60% de los pacientes presentó EA no hematológicos. Rash en 60% y elevación de transaminasas en 20%. Solo un paciente presento rash G 3-4 (20%) que ameritó suspensión de interferón.

La toxicidad hematológica al interferón se presentó en el 100% de los pacientes de este brazo. Neutropenia en 80% y trombocitopenia en 60% de pacientes. Grado 3-4 de neutropenia en 40% (2 pacientes) y la trombocitopenia solo fue grado I. Solo un paciente cumplió el año con INF. Los restantes lo suspendieron antes del año, con una media de 6 meses (rango 1-12 meses). Las causas de suspensión fueron toxicidad dermatológica (1 pac), hepatotoxicidad (1 pac), neutropenia GIV (1 pac) y por decisión del paciente debido a hemorragia uterina disfuncional (1 pac)

Tabla 1. Toxicidad relacionada a Imatinib monoterapia (incluyendo los 10 pacientes).

EVENTOS ADVERSOS NO HEMATLOGICOS

EVENTOS ADVERSOS HEMATOLOGICOS

Efecto adverso	Grado 0-4	Grado 3-4	Efecto Adverso	Grado 0-4	Grado 3-4
Mialgias	30% (3)	0%	Neutropenia	40%(4)	10%(1)
Edema	30%(3)	0%	Trombocitopenia	50%(5)	10%(1)
Alteraciones GI	30%(3)	0%	Anemia	40%(4)	0%
Disestesias	20%(2)	0%			
Rash	20%(2)	0%			
Artralgias	10%(1)	0%			
Cefalea	10%(1)	0%			
Alopecia	10%(1)	0%			

Tabla 2. Toxicidad relacionada a Interferón. (Total de pacientes=5).

Efecto Adverso	Grado 0-4	Grado 3-4	Efecto Adverso	Grado 0-4	Grado 3-4
Rash	60%(3)	20%(1)	Neutropenia	80%(4)	40%(2)
Hepatotoxicidad	20%(1)	20%(1)	Trombocitopenia	60%(3)	0%

Al año de tratamiento, la supervivencia global fue del 100%, no se presentó transformación de la enfermedad en ningún paciente y la supervivencia libre de evento fue también del 100%. Sin embargo podemos agregar que hasta la fecha (54 meses), SG es del 100%, y la SLE es de 60%.

## DISCUSION

En este estudio aleatorizado, se comparó Imatinib a dosis estándar de 400 mg contra la combinación de Imatinib 400mg con Interferón pegilado alfa 2<sup>a</sup> (a dosis bajas), como tratamiento en pacientes con diagnóstico reciente de LMC fase crónica.

No se encontró ninguna diferencia en cuanto al género (50% hombres y 50% mujeres), lo cual difiere de manera discreta con lo reportado en la literatura en donde se menciona un predominio de hombres de 1.3 a 1.

Con respecto a la edad encontramos que nuestra muestra de estudio presentó una media de 35 años, es decir nuestra población es más joven de lo reportado, ya que esta enfermedad es más común en pacientes de entre 50 y 60 años. Desafortunadamente nuestra muestra es pequeña, y se requieren estudios epidemiológicos en nuestro país para determinar la media de edad en nuestra población.

Se estratificaron a los pacientes de acuerdo a las escalas de riesgo de Sokal y Hasford, encontrando 30% de riesgo alto, en ambas escalas. No fue posible valorar respuesta al tratamiento de acuerdo al riesgo, por el número de pacientes.

Respecto a los objetivos primarios, Cuando este estudio fue diseñado la dosis de Imatinib 400 mg, ya estaba establecida como dosis estándar para esta enfermedad. Con estas dosis se alcanzaban RMM a 12 meses 39% (IRIS TRIAL), lo que es casi similar en nuestro estudio logrando 40%. La combinación con INF pegilado alfa 2A logró RMM en 80% de los pacientes, lo que indica que esta combinación alcanza respuesta significativamente más altas, comparado con imatinib monoterapia o con otros tratamientos, este es uno de los objetivos principales de nuestro estudio. Se observó una relación de mejores respuestas y más duraderas en pacientes que recibieron INF pegilado alfa 2A por más tiempo, lo que sugiere que esta combinación deberá de administrarse por lo menos 12 meses, recordando que actualmente dice la literatura que el tratamiento tendrá más éxito, cuando la RMM y RCC se alcanzan más rápido, y se reduce el riesgo de progresión de la enfermedad y mayor supervivencia global. bibliografía de la literatura que señala a favor de RMM

Una de las limitaciones para el tratamiento combinado es la presencia de toxicidad tanto hematológica como no hematológica. En nuestro estudio, la toxicidad hematológica asociada a Imatinib se presentó en un 50% de los pacientes, pero siendo solo el 10% toxicidad grado 3-4, a causa de neutropenia y trombocitopenia. La toxicidad no hematológica se presentó en 30% de los pacientes, pero 0% para toxicidad grado 3-4. Estos datos coinciden con la literatura universal. Por otro lado la toxicidad asociada a Interferón pegilado alfa 2A no hematológica se presentó en el 60%, el 20% fue grado 3-4 (rash y

hepatotoxicidad) lo que ameritó suspensión del fármaco. La hematológica se presentó en el 100% de los pacientes siendo de grado 3-4 en el 40% (neutropenia), ameritando ajuste en la dosis de este fármaco.

Al año de tratamiento, la supervivencia global fue del 100%, no se presentó transformación de la enfermedad en ningún paciente y la supervivencia libre de evento fue también del 100%. Sin embargo podemos agregar que hasta la fecha (54 meses), SG es del 100%, y la SLE es de 60%. Campos agrega a expensas de que es la SLE de 60% )es decir 1 suboptimo, 1 refractario y los otros 2?

Actualmente se cuentan con inhibidores cinasa de tirocin de 2da generación tales como Nilotinib y Dasatinib, con los cuales se alcanzan RMM a 12 meses de 44 y 46% respectivamente como monoterapia, cuando se usan de primera línea en LMC-FC. En el Estudio IRIS se menciona que cuando la RMM y RCC se alcanzan más rápido, se reduce el riesgo de progresión de la enfermedad e incrementa la sobrevida global, por lo tanto considero que habrá que realizarse estudios combinando ITK de 2da generación con INF alfa 2A, para incrementar la eficacia de estos medicamentos.

## **CONCLUSION**

Con este estudio concluimos que se presentan tasas similares de RCC con IM 400mg VO diarios vs IM + INF Peg  $\alpha$ 2a. Sin embargo de manera notorias la combinación de IM + INF Peg  $\alpha$ 2a obtuvo tasa más alta de RMM (80% vs 40%), lo que se puede traducir en mejor SG y SLT. Por lo tanto esta combinación es factible, pero, se requiere mayor seguimiento para estos pacientes. Nuestros datos son similares a lo reportado en la literatura.

## BIBLIOGRAFIA

1. Faderl S; Talpaz M; Estrov Z; Kantarjian H. Chronic Myelogenous Leukemia: Biology and Therapy. *Ann Intern Med.* 1999;131:207-219.
2. Kantarjian HM, Dixon D, Keating MJ, Talpaz M, Walters RS, McCredie KB, et al. Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer.* 1988;61:1441-6.
3. Kurzrock R, Kantarjian HM; Druker BJ; Talpaz M. Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias: From Basic Mechanisms to Molecular Therapeutics. *Ann Intern Med.* 2003;138:819-830.
4. Kantarjian HM, Deisseroth AB, Kurzrock R, et al: Chronic myelogenous leukemia: A concise update. *Blood* 82:691-703, 1993
5. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1999;340:1330-40.
6. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2000;96:3343-56.
7. Deininger MWN. Cytogenetic studies in patients on imatinib. *Semin Hematol* 2003; 40: 97-103.
8. Cortes J, Kantarjian H. Advanced-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Semin in Hematol.* Vol 40, No 1 ( January), 2003: pp 79-86)
9. Wadhwa J, Szydlo RM, Apperley JF, et al: Factors affecting duration of survival after onset of blastic transformation of chronic myeloid leukemia. *Blood* 99:2304-2309, 2002.
10. Thomas D, Kantarjian H, O'Brien S, et al: "Sudden" blastic phase (SBP) transformation in the first 2 years (YRS) of interferon-a (IFN) therapy (RX) for chronic phase (CP) chronic myelogenous leukemia (CML). *Blood* 92:251a, 1998 (suppl 1, abstr 1027)
11. Hasford J, Pfirmann M, Hehlmann R. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alpha. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *Jour of the National Cancer Institute.* 1998; 90 850-8.
12. Cervantes F, Hernández-Boluda JC, Ferrer A, Cid J, Montserrat E. The changing profile of Ph-positive chronic myeloid leukemia at presentation: possible impact of earlier diagnosis on survival. *Haematologica* 1999; 84:324-327.
13. Marin D, Goldman JM, Apperley JF. Prognostic factor for patients with chronic myeloid leukaemia treated with imatinib mesylate after failure of interferon alpha. *Leukemia* (2003) 17, 1448-1453.

14. Garcia-Manero G, Faderl S, O'Brien S, Cortes J, Talpaz M, Kantarjian HM. Chronic Myelogenous Leukemia: A Review and Update of Therapeutic Strategies. *Cancer*. August 1, 2003 / Volume 98 / Number 3. 437-457
15. Guilhot F, Roy L, Guilhot J, Millot F. Interferon therapy in chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2004 Jun;18(3):585-603, viii.
16. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med*. 2003 Oct 9;349(15):1451-64.
17. Goldman JM. Therapeutic Strategies for Chronic Myeloid Leukemia in the Chronic (stable) Phase. *Seminars in Hematology*, Vol 40, No 1, Suppl 1 ( January), 2003: pp 10-17  
10
18. Stephen G. O'Brien and Michael W.N. Deininger. Imatinib in Patients With Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Semin Hematol* 40(suppl 2):26-30.
19. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Cornelissen JJ, Fischer T, Hochhaus A, Hughes T, Lechner K, Nielsen JL, Rousselot P, Reiffers J, Saglio G, Shepherd J, Simonsson B, Gratwohl A, Goldman JM, Kantarjian H, Taylor K, Verhoef G, Bolton AE, Capdeville R, Druker BJ; IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003 Mar 13;348(11):994-1004.
20. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Garcia-Manero G, Verstovsek S, Giles F, Rios MB, Shan J, Letvak L, Thomas D, Faderl S, Ferrajoli A, Cortes J. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004 Apr 15; 103(8): 2873-8
21. Xu Y, Wahner AE, Nguyen PL. Progression of chronic myeloid leukemia to blast crisis during treatment with imatinib mesylate. *Arch Pathol Lab*.2004 Sep;128(9):980-5
22. Mohamed AN, Pemberton P, Zonder J, Schiffer CA. The effect of imatinib mesylate on patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia with secondary chromosomal aberrations. *Clin Cancer Res*.2003 Apr;9 (4) : 1333-7
23. Anstrom KJ, Reed SD, Allen AS, Glendenning GA, Schulman KA. Long-term survival estimates for imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2004 Dec 1;101(11):2584-92.
24. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes J, Giles FJ, Rios MB, Shan J, Faderl S,  
Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Verstovsek S, Wierda W, Keating M, Talpaz M. Imatinib mesylate therapy improves survival in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic

- myelogenous leukemia in the chronic phase: comparison with historic data. *Cancer*. 2003 Dec 15;98(12):2636-42.
25. Hochhaus A, La Rosee P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia*. 2004 Aug;18(8):1321-31.
26. Hochhaus A, Berger U, Hehlmann R. Therapy of chronic myelogenous leukemia in 2004. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004 Oct 1;129(40):2122-7.
27. Olavarria E, Ottmann OG, Deininger M, Clark RE, Bandini G, Byrne J, Lipton J, Vitek A, Michallet M, Siegert W, Ullmann A, Wassmann B, Niederwieser D, Fischer T; Chronic Leukaemia Working Party of the European Group of Bone and Marrow Transplantation (EBMT). Response to imatinib in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2003 Sep;17(9):1707-12.
28. Baccarani M, Martinelli G, Rosti G, Trabacchi E, Testoni N, Bassi S, Amabile M, Soverini S, Castagnetti F, Cilloni D, Izzo B, de Vivo A, Messa E, Bonifazi F, Poerio A, Luatti S, Giugliano E, Alberti D, Fincato G, Russo D, Pane F, Saglio G; GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. Imatinib and pegylated human recombinant interferon-alpha2b in early chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2004 Dec 15;104(13):4245-51.
29. Hochhaus A, Fischer T, Bruemmendorf T, Bostel T, Burchert A, Neubauer A, Rose MT, Gschaidmeier H, Hehlmann R. Combination therapy of chronic myeloid leukemia with imatinib and pegylated interferon alfa 2 a. Abstract 2287. ASCO 2003.
30. Talpaz M, McCredie K.B., Mavligit G.M. & Gutterman J. Leucocyte interferon-induced myeloid cyto-reduction in chronic myeloid leukemia. *Blood*, 1983. 62, 1052-1056.
31. Talpaz M, Kantarjian HM, McCredie K, Trujillo JM, Keating MJ, Gutterman JU. Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon alpha A in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1986;314:1065-9.
32. Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien S, Beran M, Pierce S, Talpaz M, et al. Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon alpha therapy. *Annals of Internal Medicine* (Baltimore) 1995;122:254-61.
33. Baccarani M, Russo D, Rosti G, Martinelli G. Interferon-Alfa for Chronic Myeloid Leukemia. *Semin Hematol* 40:22-33. 2003.
34. Allan NC, Richards SM, Shepherd PC: UK Medical Research Council randomised, multicentre trial of interferon-alpha n1 for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic

- response. The UK Medical Research Council's Working Parties for Therapeutic Trials in Adult Leukaemia. *Lancet* 1995; 345: 1392-1397.
35. Ohnishi K, Ohno R, Tomonaga M, et al. A randomized trial comparing interferon - alpha with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood* 1995; 86: 906-916.
  36. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, et al. Randomized comparison of I interferon alpha with busulfan and hydroxiurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood* 1994; 84: 4064-4077.
  37. Schofield JR, Robinson WA, Murphy JR, et al. Low doses of interferon - alpha are as effective as higher doses in inducing remissions and prolonging survival in chronic myeloid leukemia. *Annals of Internal Medicine* 1994; 121:736-744.
  38. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia: Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 1994; 330: 820-825.
  39. Aviles A, Neri N, Huerta-Guzman J, Perez F, Sotelo L. Interferon alpha 2b as maintenance therapy improves outcome in follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2004 Nov;45(11):2247-51
  40. Vela-Ojeda J, Garcia-Ruiz Esparza MA, Padilla-Gonzalez Y, Rosas-Cabral A, Garcia-Chavez J, Xolotl-Castillo M, Salazar-Exaire D, Arenas-Osuna J, Avina-Zubieta JA, Vadillo-Buenfil M, Abraham-Majluf S. IFN-alpha as induction and maintenance treatment of patients newly diagnosed with Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Interferon Cytokine Res*. 2002 Oct;22(10):1013-6.
  41. Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M. Interferon as adjuvant treatment for melanoma. *Lancet*. 2002 Sep 14;360(9336):878.
  42. Schafer AI. Thrombocytosis. *N Engl J Med*. 2004 Mar 18;350(12):1211-9.
  43. Pawlotsky JM. Current and future concepts in hepatitis C therapy. *Semin Liver Dis*. 2005 Feb;25(1):72-83.
  44. Glue P, Fang JWS, Rouzier-Panis R, et al. Pegylated interferon-alfa 2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and preliminary efficacy data. *Clin Pharmacol Ther* 2000a, 68: 556-567.
  45. Cervantes F, Camos M, Boque C, Besses C, Alcalá A, Sureda A. Polyethylene glycol interferon-a2b alone or in combination with low-dose Ara-C in patients newly diagnosed with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2004 Jul;89(7):870-1.
  46. Choueiri TK, Hutson TE, Bukowski RM. Evolving role of pegylated interferons in metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2003 Dec;3(6):823-9.

47. Bukowski RM, Tendler C, Cutler D, Rose E, Laughlin MM, Statkevich P. Treating cancer with PEG Intron: pharmacokinetic profile and dosing guidelines for an improved interferon-alpha-2b formulation. *Cancer*. 2002 Jul 15;95(2):389-96.
48. Michallet M, Maloisel F, Delain M, Hellmann A, Rosas A, Silver RT, Tendler C; PEG-Intron CML Study Group. Pegylated recombinant interferon alpha-2b vs recombinant interferon alpha-2b for the initial treatment of chronic-phase chronic myelogenous leukemia: a phase III study. *Leukemia*. 2004 Feb;18(2):309-15.
49. Rosti G, Trabacchi E, Bassi S, Bonifazi F, de Vivo A, Martinelli G, Alberti D, Fincato G, Saglio G, Baccarani M; Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Risk and early cytogenetic response to imatinib and interferon in chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2003 Mar;88(3): 256-9
50. Pehamberger H. Perspectives of pegylated interferon use in dermatological oncology. *Recent Results Cancer Res*. 2002;160:158-64.
51. Garcia-Manero G, Talpaz M, Giles FJ, Cortes J, Faderl S, O'Brien S, Thomas D, Verstovsek S, Rios MB, Shan J, Ferrajoli A, Wierda W, Kantarjian H. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myelogenous Leukemia with Weekly Polyethylene Glycol Formulation of Interferon-Alpha-2b and Low-Dose Cytosine Arabinoside. *Cancer* 2003;97:3010-6.
52. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031- 7).
53. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti- Passerini C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002;346:645- 52.
54. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002;99:1928- 37.
55. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002;99:3530- 9.
56. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994- 1004.

57. Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, Hudgens SA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. *J Clin Oncol* 2003;21: 2138–46.
58. Hughes T, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley M, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alpha plus cytarabine in newly-diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;349:1423–32
59. Huntly BJ, Reid AG, Bench AJ, Campbell LJ, Telford N, Shepherd P, et al. Deletions of the derivative chromosome 9 occur at the time of the Philadelphia translocation and provide a powerful and independent prognostic indicator in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2001;98: 1732–8.
60. Brummendorf TH, Holyoake TL, Rufer N, Barnett MJ, Schulzer M, Eaves CJ, et al. Prognostic implications of differences in telomere length between normal and malignant cells from patients with chronic myeloid leukemia measured by flow cytometry. *Blood* 2000;95:1883–90.
61. Grand F, Kulkarni S, Chase A, Goldman JM, Gordon M, Cross NC. Frequent deletion of hSNF5/INI1, a component of the SWI/SNF complex, in chronic myeloid leukemia. *Cancer Res* 1999;59: 3870–4.
62. Sinclair PB, Nacheva EP, Leversha M, Telford N, Chang J, Reid A, et al. Large deletions at the t(9;22) breakpoint are common and may identify a poor-prognosis subgroup of patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000;95:738–43.
63. Cohen N, Rozenfeld-Granot G, Hardan I, Brok-Simoni F, Amariglio N, Rechavi G, et al. Subgroup of patients with Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia characterized by a deletion of 9q proximal to ABL gene: expression profiling, resistance to interferon therapy, and poor prognosis. *Cancer Genet Cytogenet* 2001;128:114–9
64. Kolomietz E, Al-Maghrabi J, Brennan S, Karaskova J, Minkin S, Lipton J, et al. Primary chromosomal rearrangements of leukemia are frequently accompanied by extensive submicroscopic deletions and may lead to altered prognosis. *Blood* 2001;97:3581–8.
65. Huntly BJ, Guilhot F, Reid AG, Vassiliou G, Hennig E, Franke C, et al. Imatinib improves but may not fully reverse the poor prognosis of patients with CML with derivative chromosome 9 deletions. *Blood* 2003;102: 2205–12.
66. Iwama H, Ohyashiki K, Ohyashiki JH, Hayashi S, Kawakubo K, Shay JW, et al. The relationship between telomere length and therapy-associated cytogenetic responses in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer* 1997;79:1552–60.

67. Kaneta Y, Kagami Y, Katagiri T, Tsunoda T, Jin-nai I, Taguchi H, et al. Prediction of sensitivity to STI571 among chronic myeloid leukemia patients by genome-wide cDNA microarray analysis. *Jpn J Cancer Res* 2002;93:849– 56.
68. Hochhaus A, Lin F, Reiter A, Skladny H, Hehlmann R, Goldman JM, et al. Quantitative molecular methods to monitor the response of CML patients to interferon-alpha. *Bone Marrow Transplant* 1996;17(Suppl 3):S41– 4.
69. Hochhaus A, Lin F, Reiter A, Skladny H, van Rhee F, Shepherd PC, et al. Variable numbers of BCR-ABL transcripts persist in CML patients who achieve complete cytogenetic remission with interferon-alpha. *Br J Haematol* 1995;91:126– 131.
70. Kurzrock R, Estrov Z, Kantarjian H, Talpaz M. Conversion of interferon-induced, long-term cytogenetic remissions in chronic myelogenous leukemia to polymerase chain reaction negativity. *J Clin Oncol* 1998;16:1526– 31.
71. Stentoft J, Pallisgaard N, Kjeldsen E, Holm MS, Nielsen JL, Hokland P. Kinetics of BCR-ABL fusion transcript levels in chronic myeloid leukemia patients treated with STI571 measured by quantitative real-time polymerase chain reaction. *Eur J Haematol* 2001;67:302–8.
72. Hughes T, Branford S. Molecular monitoring of chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2003;40:62–8.
73. Wang L, Pearson K, Ferguson JE, Clark RE. The early molecular response to imatinib predicts cytogenetic and clinical outcome in chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2003;120:990– 9.
74. Morley A. Quantifying leukemia. *N Engl J Med* 1998;339:627– 9.
75. Holyoake TL, Jiang X, Jorgensen HG, Graham S, Alcorn MJ, Laird C, et al. Primitive quiescent leukemic cells from patients with chronic myeloid leukemia spontaneously initiate factor-independent growth in vitro in association with up-regulation of expression of interleukin-3. *Blood* 2001;97:720– 8)
76. Holtz MS, Slovak ML, Zhang F, Sawyers CL, Forman SJ, Bhatia R. Imatinib mesylate (STI571) inhibits growth of primitive malignant progenitors in chronic myelogenous leukemia through reversal of abnormally increased proliferation. *Blood* 2002; 99: 3792– 800)
77. Bhatia R, Holtz M, Niu N, Gray R, Snyder DS, Sawyers CL, et al. Persistence of malignant hematopoietic progenitors in chronic myelogenous leukemia patients in complete cytogenetic remission following imatinib mesylate treatment. *Blood* 2003;101: 4701– 7.
78. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, Giles F, Garcia-Manero G, Faderl S, et al. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2003;101:473– 5

79. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Giles F, Rios MB, White K, et al. Prediction of initial cytogenetic response for subsequent major and complete cytogenetic response to imatinib mesylate therapy in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 2003;97:2225– 8.
80. Crossman LC, O'Brien SG. Imatinib therapy in chronic myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2004 Jun;18(3):605-17, viii.
81. Lipton JH, Khoroshko ND, Golenkov AK, Abdulkadyrov KM, Nair MK, Rhagunadharao D, Brümmendorf T, Bergstrom B and the CML PEGASYS CML Study Group. Two-year survival data from randomized study of peginterferon alfa -2a (40 kD) versus interferon alfa – 2 a in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia. Abstract 3363. 44<sup>th</sup> ASH Annual Meeting.
82. Berger U, Engelich G, Reiter A, Hochhaus A, Hehlmann R; German CML Study Group. Imatinib and beyond--the new CML study IV. A randomized controlled comparison of imatinib vs imatinib/interferon-alpha vs imatinib/low-dose AraC vs imatinib after interferon-alpha failure in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol.* 2004 Apr;83(4):258-64.
83. Góngora-Biachi R, Selva-Pallares J, Gómez-Almaguer D, Meillón-García L, Vela-Ojeda J, Espinosa-Larrañaga F. Grupo Colaborativo AMEH/LMC . Declaración Mexicana de Posición para el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica, 2005. *Revista de Hematología* Vol. 6, Supl.2, 2005. Organó Oficial de la Agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología. Disponible en internet : <http://www.ameh.org / pdfs/revhematolv6ns2.pdf>

## **Anexos**

### **ANEXO 1.**

#### **OBTENCIÓN DE REMISION CITOGENÉTICA Y MOLECULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA DE RECIENTE DIAGNOSTICO. UNA COMPARACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO CON IMATINIB VERSUS IMATINIB + INTERFERON PEGILADO ALFA 2 A. ESTUDIO CLINICO ALEATORIZADO.**

##### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

- Edad igual o mayor a 16 años
- Tener el diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica en Fase Crónica Temprana de reciente diagnóstico. El diagnóstico debe ser confirmado por la presencia del cromosoma Filadelfia en el estudio citogenético o del gen BCR-ABL o la proteína p210 por técnicas de biología molecular.

##### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- LMC Cr Ph(+), BCR-ABL(+) en fase crónica temprana de reciente diagnóstico. De riesgo bajo, intermedio y alto de Hasford ( Ver anexo 3, para el cálculo del riesgo )
- Diagnóstico confirmado de LMC por citogenética y/o biología molecular
- Edad: 16-80 años
- Escala de desempeño físico ECOG de 0,1 o 2. (Ver anexo 4 )
- Expectativa de vida : Mayor a 48 hrs.
- Hematopoyético: BH normal o menos de 50.000 leucocitos/microlitro; y más de 50.000 plaquetas /microlitro.
- Hepático: Hasta 1.5 veces de lo normal en bilirrubinas y hasta 4 veces de lo normal en transaminasas
- Renal: Creatinina sérica normal
- Reproductivo: Prueba de embarazo negativa en mujeres en etapa de gestación.
- Evaluación psiquiátrica en todos los pacientes que serán tratados con interferón.
- Carta de consentimiento por información firmada por el paciente (Ver anexo 5)

##### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

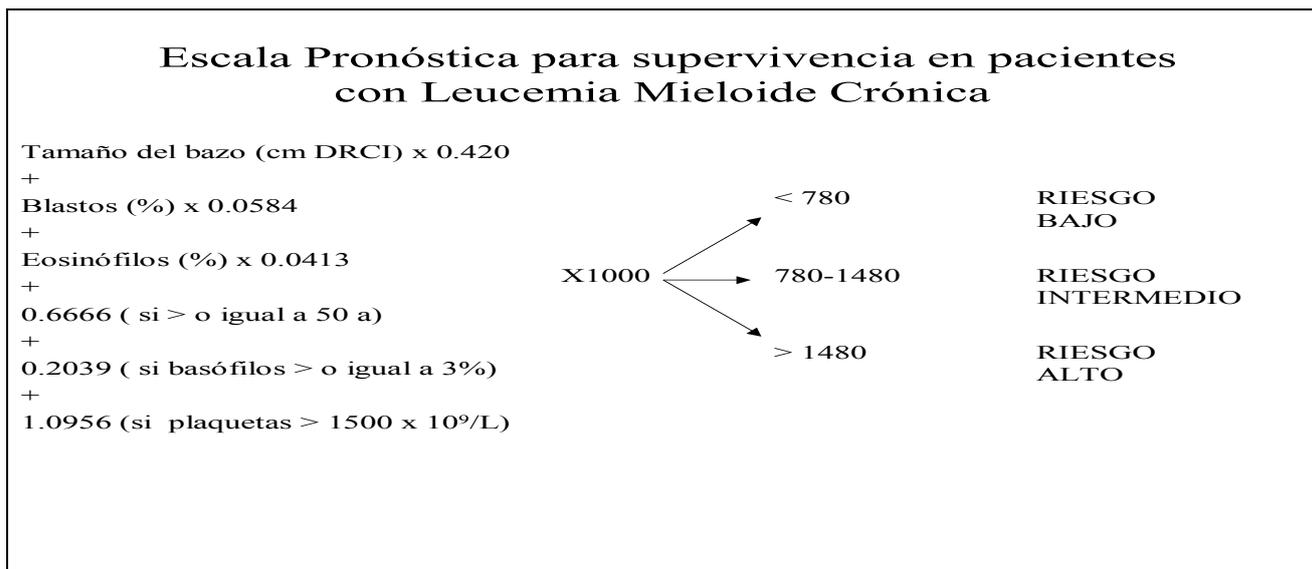
- Escala de desempeño físico (ECOG) igual o mayor a 3
- Creatinina sérica al doble de lo normal
- Bilirrubina total sérica por encima de 1.5 veces el valor normal superior
- ALT o AST cinco veces por encima de lo normal antes del estudio

- Insuficiencia Cardíaca Congestiva Clase IV NYHA
- Paciente con enfermedad infecciosa grave activa, así como condiciones médicas concomitantes graves que ponen en riesgo la vida del paciente.
- PIE (+) Prueba inicial de Embarazo positiva
- Historia de no cumplimiento de órdenes médicas específicas para el tratamiento de la LMC

**CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

- Toxicidad grado IV (hematológica, hepática, renal)
- Valoración psiquiátrica que indica síndrome depresivo mayor
- PIE (+) durante el estudio
- Falta de apego a las indicaciones médicas
- Transformación a crisis blástica o fase acelerada

**ANEXO 2.  
ESCALA EUROPEA ( HASFORD) PARA ESTABLECER EL PRONOSTICO DE PACIENTES CON  
LMC EN FASE CRÓNICA.**



Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon- $\alpha$ . Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. Journal of the National Cancer Institute 1998; 90: 850-8.

**La fórmula aplicada para valorar el pronóstico por grupo de pacientes fue:**

$$\begin{aligned}
 &0.6666 \times \text{edad} \quad (0 \text{ cuando la edad } < 50 \text{ años; } 1 = > 50 \text{ años}) \\
 &\qquad\qquad\qquad + \\
 &0.0420 \times \text{tamaño del bazo ( en cm. por debajo del reborde costal izquierdo –RCI-)} \\
 &\qquad\qquad\qquad + \\
 &0.0584 \times \text{blastos (\%)} \\
 &\qquad\qquad\qquad + \\
 &0.0413 \times \text{eosinófilos (\%)} \\
 &\qquad\qquad\qquad + \\
 &0.2039 \times \text{basófilos ( 0 = si basófilos } < 3\%; 1 = \text{ cualquier otro)} \\
 &\qquad\qquad\qquad + \\
 &1.0956 \times \text{cuenta de plaquetas ( 0 = plaquetas } < 1500 \times 10^9/\text{L; } 1 = \text{ cualquier otro)} \\
 &\qquad\qquad\qquad \times \\
 &1000
 \end{aligned}$$

La aplicación de esta fórmula permitió la estratificación de los pacientes con LMC en tres grupos.

### **ANEXO 3.**

#### **ESTADO FUNCIONAL (SEGÚN LA OMS)**

- 0 Capaz de desempeñar toda la actividad normal, sin limitaciones
  
- 1 Limitación en las actividades físicamente extenuantes, pero ambulatorio y capaz de realizar trabajo ligero
  
- 2 Ambulatorio y capaz de todos los cuidados personales, pero incapaz de desempeñar ningún trabajo; hasta y aproximadamente más del 50% de las horas del día
  
- 3 Sólo es capaz de cuidar de sí mismo con limitaciones; confinado a la cama o a una silla más del 50% de las horas del día
  
- 4 Completamente discapacitado; no puede cuidar de sí mismo; totalmente confinado a la cama o a una silla.

#### **ANEXO 4**

### **OBTENCIÓN DE REMISION CITOGENÉTICA Y MOLECULAR EN PACIENTES TRATADOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA DE RECIENTE DIAGNOSTICO. UNA COMPARACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO CON IMATINIB VERSUS IMATINIB + INTERFERON PEGILADO ALFA 2 A. ESTUDIO CLINICO ALEATORIZADO.**

---

#### **Sección 2. Consentimiento Informado**

##### **Instrucciones**

##### **Obtención del Consentimiento Informado**

- Explique al paciente la naturaleza del estudio.
- Proporcione al paciente la “Información Para el Paciente” que se encuentra en la sección No. 1 permita que la lea y resalte todas sus dudas.
- Si el paciente acepta participar en el estudio, llene completamente el “Consentimiento Informado” que se encuentra en la “Sección No. 2” incluyendo todas las firmas.
- Separe la copia firmada (hoja rosa) del “Consentimiento Informado” y engrápelo al final de la “Información Para el Paciente” Proporcione este documento completo al paciente.
- Mantenga el original (hoja blanca) del “Consentimiento Informado” completamente lleno en la Sección 2

##### **Llenado del Formato de Reporte de Casos**

- Use bolígrafo negro
- Utilice esta contraportada para apoyar la escritura y evitar escribir en el autocópiante de páginas posteriores
- En caso de error al ingresar datos, no borre o deje ilegible el error, Cruce con una línea horizontal el dato erróneo. Anote al lado el dato correcto, sus iniciales y la fecha. Ejemplo:

OBTENCIÓN DE REMISION CITOGENÉTICA Y MOLECULAR EN PACIENTES TRATADOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA DE RECIENTE DIAGNOSTICO. UNA COMPARACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO CON IMATINIB VERSUS IMATINIB + INTERFERON PEGILADO ALFA 2 A. ESTUDIO CLINICO ALEATORIZADO.

**FIRMA DE INFORME DE CONSENTIMIENTO**

No. De Centro: No. de Paciente: Iniciales del Paciente: \_\_\_\_\_

Informé al paciente el propósito y la naturaleza del estudio. El paciente leyó la Información Para el Paciente, aceptó voluntariamente ingresar al estudio, firmó la Carta de Consentimiento de Informado y se llevó una copia debidamente llenada. El original de la Carta de Consentimiento de Informado, debidamente llenada, se encuentra en este mismo cuaderno, junto con el Formato de Reporte de Caso.

Fecha de firma de la Carta de Consentimiento de Informado:

D	D	M	M	A	A
---	---	---	---	---	---

**Nombre** de la persona que recabó la Carta de Consentimiento de Informado:

\_\_\_\_\_  
(MAYUSCULAS)

**Firma** de la persona que recabó la Carta de Consentimiento de Informado

\_\_\_\_\_

Firma del investigador, en caso de no haber sido quien recabó la Carta de Consentimiento de Informado:

\_\_\_\_\_

## ANEXO 4

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

TITULO DEL ESTUDIO:

OBTENCIÓN DE REMISION CITOGENÉTICA Y MOLECULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA DE RECIENTE DIAGNOSTICO. UNA COMPARACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO CON IMATINIB VERSUS IMATINIB + INTERFERON PEGILADO ALFA 2 A. ESTUDIO CLINICO ALEATORIZADO.

Paciente: .....  
(Nombre Completo)

..... (fecha de nacimiento)

Diagnóstico: .....

El paciente recibió información en .....(fecha)

por .....

#### 1. Información acerca de la enfermedad.

Usted ha sido diagnosticado (a) recientemente con Leucemia Mieloide Crónica (LMC). Esta leucemia tiene 3 etapas, la primera se llama **fase crónica**, que dura de 3 a 5 años, la segunda se llama **fase acelerada** y dura en promedio 12 meses y la última etapa se llama **crisis blástica**, esta etapa final resiste a todos los tratamientos disponibles incluso al trasplante de médula ósea, y que tiene una duración promedio de 3 a 4 meses. Finalmente los pacientes fallecen por complicaciones graves ya que la leucemia se vuelve incontrolable. Afortunadamente usted se encuentra en la primera etapa de la enfermedad y por lo tanto hay mucho que hacer para controlar al máximo posible esta leucemia y tal vez curarla.

#### 2. Información acerca de cómo se hace el diagnóstico de esta leucemia.

El diagnóstico se sospecha con base a la presencia de síntomas que un (a) enfermo (a) presenta como son debilidad, cansancio fácil, sudoración excesiva, palidez, crecimiento del bazo, etc. El examen clínico muestra principalmente al bazo muy aumentado de tamaño. Una biometría hemática muestra gran aumento en la cantidad de leucocitos, generalmente más de 100.000 ( por microlitro), para hacer el diagnóstico definitivo se realiza el estudio de médula ósea que se llama **aspirado de médula ósea**, a través de este estudio se obtienen muestras ( 7 mililitros de médula ósea) que se envían a laboratorios especializados para su análisis. Le informamos que esta leucemia es el cáncer que mejor se ha estudiado, precisamente porque es fácil obtener muestras de médula ósea para su análisis. Los estudios especiales mostrarán cuanto por ciento de células de su médula ósea tiene el así llamado: **cromosoma Filadelfia**. (Este cromosoma se llama así porque hace 45 años se describió por primera vez en la ciudad de Filadelfia en los Estados Unidos, en pacientes con esta enfermedad). Este estudio de médula ósea inicial es importante porque en primer lugar ayuda a **confirmar con toda seguridad** el diagnóstico y distinguir de otras enfermedades parecidas, además de que servirá como una base, con la que se harán comparaciones cada tres meses para ver como está respondiendo su leucemia al tratamiento . Por ejemplo, si antes de iniciar el tratamiento encontramos que el 100% de las células de la médula ósea tiene este cromosoma Filadelfia, en tres meses será importante saber que porcentaje de células ya no tiene el cromosoma Filadelfia, y son normales. Si en el análisis se encuentra que ya todas las células son normales, esa será una excelente noticia, porque el cromosoma Filadelfia ya no es detectable, por lo que se tendrá que buscar sus huellas (los genes de la leucemia )con técnicas más finas y precisas, que se llaman Pruebas de **Biología Molecular**.

Otra muestra es la **biopsia de hueso**, que la obtiene el hematólogo inmediatamente después del aspirado, esta pequeña porción de hueso ( menos de 1 cm) se envía al laboratorio de Patología . La

biopsia de hueso se tomará solo en esta ocasión, es decir al diagnóstico. Es importante para ver si hay o no fibrosis en la médula ósea.

Otros estudios que se realizarán son parte del diagnóstico, por ejemplo la realización de un ultrasonido de abdomen para la medición del bazo, biometrías hemáticas, pruebas de funcionamiento del hígado y de los riñones, y determinación del sodio, potasio, glucosa en el suero. Estos estudios se realizarán al principio del estudio cada semana por cuatro semanas y luego cada 15 días el segundo mes de tratamiento, y a partir del tercer mes, solo una vez al mes.

Estos estudios son importantes porque el tratamiento que usted recibirá es con los dos medicamentos más efectivos que hay para tratar esta leucemia. Ya que ambos son capaces de desaparecer el cromosoma Filadelfia, en esa situación se buscarán trazas o huellas a través de estas pruebas más finas. Le solicitamos autorización para poder obtener las muestras y para analizarlas en los laboratorios de investigación en hematología.

### **3. Información sobre el aspirado de médula ósea.**

Con relación al aspirado de médula ósea, éste es un procedimiento que habitualmente se realiza en la consulta externa de hematología, no requiere que usted esté hospitalizado, no requiere sedación, no requiere anestesia general y se realiza por punción con anestesia local (xylocaína). Este aspirado se realizará por una punción dirigida en la parte posterior del hueso de la cadera en lo que se denomina la **cresta iliaca postero superior**, es decir en la parte más prominente del hueso de la cadera en la parte posterior. Muy rara vez podría haber dolor de pocas horas de duración que alivia con analgésicos no fuertes, en muy rara ocasión podría presentarse un pequeño hematoma que se reabsorbe en pocos días. Sin embargo, si usted, no desea participar en el presente estudio, esta institución de salud le ofrecerá el mejor tratamiento disponible para su enfermedad y seguirá las guías nacionales e internacionales para tratar esta enfermedad que establecen que debe evaluarse como está respondiendo al tratamiento a través del **análisis de la médula ósea** al momento del diagnóstico y luego cada tres meses durante el primer año. Esta misma guía nacional e internacional se ha adoptado para los pacientes que después de firmar esta carta informativa, ingresen al presente estudio.

### **4. Información sobre los principales tratamientos de la leucemia mieloide crónica.**

#### **a) Información sobre el trasplante de medula ósea. Sus beneficios, sus limitaciones y sus desventajas.**

El trasplante es una de las mejores opciones para curar la leucemia. Sin embargo no es posible ofrecer este tratamiento a todos los pacientes, ya que solo 2 o 3 de cada 10 enfermos tiene un donador compatible (generalmente un hermano o hermana compatible). Es más difícil trasplantar a personas de mayor edad porque presentan más complicaciones. Los enfermos que sí pueden recibir un trasplante, generalmente deben beneficiarse de este tratamiento durante el primer año después del diagnóstico. El trasplante consiste en transfundir células de médula ósea sanas de un receptor compatible al enfermo (a). El trasplante puede curar la leucemia pero también puede originar varias complicaciones como infecciones por virus y hongos y una reacción inmunológica llamada enfermedad injerto contra huésped, que incluso pueden poner en riesgo la vida.

La probabilidad de éxito de un trasplante de médula ósea en esta etapa inicial de la enfermedad es de aproximadamente 70% y existe un 30% de riesgo de tener recaída de la leucemia o de fallecer debido a las complicaciones del trasplante. Debido a que la mayoría de los pacientes no puede ser trasplantado, (7 de cada 10 pacientes) entonces es importante ofrecer tratamientos alternos como los que se describen a continuación:

#### **b) Información sobre el interferón alfa 2 a pegilado. Sus beneficios y sus efectos adversos.**

El interferón fue el primer medicamento que demostró ser capaz de desaparecer el cromosoma Filadelfia. Se empezó a usar en 1984 y actualmente continúa siendo utilizado por cientos de enfermos con este tipo de leucemia, y ha demostrado que puede prolongar la vida de los pacientes y la duración de la enfermedad (el enfermo vive 10 años en lugar de 4-5 años).

Hace pocos años, ha sido desarrollado un nuevo interferón llamado PEGILADO, este medicamento es más efectivo que el interferón no pegilado, ya que requiere aplicación subcutánea solo una vez por

semana y cuando fue comparado con el interferón convencional se observó que este nuevo interferón era superior para hacer desaparecer el cromosoma Filadelfia.

Los efectos adversos del interferón son leves, reversibles y controlables. En los hospitales del IMSS, el interferón se ha usado durante más de 10 años para la mayoría de los pacientes con LMC, y actualmente se continúa utilizando en enfermedades como la leucemia de células peludas, el linfoma no hodgkin y la trombocitosis esencial. Los efectos adversos que una persona podría experimentar especialmente con las primeras dosis son: fiebre, escalofríos, cefalea, dolor muscular, pérdida de apetito y pérdida de cabello leve. En muy raras ocasiones (menos del 3%) algunos pacientes presentan síntomas de depresión y pueden presentar somnolencia, trastornos en la atención, o debilidad muscular., que responde al tratamiento con antidepresivos. Esto puede llevar a que el médico decida disminuir la dosis del interferón.

Otros efectos raros son cambios en la coloración de la piel, náusea, vómito o diarrea. En muy raras ocasiones (menos del 1%) el interferón podría afectar la función renal y producir arritmias en pacientes con enfermedad de los vasos sanguíneos del corazón (coronariopatía), si estos efectos en riñones y corazón se llegan a presentar el tratamiento con interferón se suspenderá.

También puede presentarse disminución de la células sanguíneas (anemia = disminución de glóbulos rojos); trombocitopenia (= disminución de plaquetas) y leucopenia (= disminución de glóbulos blancos), en esa situación se disminuye la dosis de interferón o se suspende por algún tiempo.

Sin embargo se enfatiza que este medicamento es considerado seguro y eficaz ya que es el mejor medicamento cuando una persona está embarazada y tiene leucemia mieloide crónica.

### **c) Información sobre el tratamiento con imatinib. Sus ventajas y sus eventos adversos.**

El tratamiento más nuevo y que ha demostrado muy alta efectividad se llama **imatinib**. La dosis para tratar a esta leucemia son cuatro tabletas cada día de manera indefinida. Este medicamento es muy efectivo, y fue desarrollado específicamente para tratar esta leucemia. Es extremadamente potente para desaparecer el cromosoma Filadelfia. Actúa de manera muy interesante porque bloquea el crecimiento de las células leucémicas de manera selectiva. Tiene pocos efectos adversos. Se empezó a usar por primera vez en 1998 y actualmente es el tratamiento de elección para todos los pacientes a quienes se diagnostica la enfermedad. Este medicamento impresionó a hematólogos y oncólogos desde su aparición y representa un gran avance y un modelo para nuevos medicamentos contra el cáncer.

Los efectos adversos del imatinib que algunos pacientes podrían presentar son náusea, vómito, calambres musculares, retención de líquidos (edema) principalmente en los párpados. Estos efectos son controlables y no obligan a suspender el tratamiento. Otros efectos adversos que algunos pacientes presentan son la disminución de la células sanguíneas (anemia = disminución de glóbulos rojos); trombocitopenia (= disminución de plaquetas) y leucopenia (= disminución de glóbulos blancos). Esta disminución en las cuentas de células sanguíneas, puede hacer que se disminuya la dosis del medicamento.

Muy raras veces puede presentarse alteración en la pruebas de funcionamiento hepático, por este motivo, durante las primeras semanas de tratamiento y luego cada tres meses evaluaremos este aspecto con pruebas de funcionamiento hepático.

Muchos hematólogos han observado que a pesar de que este medicamento es tan potente para desaparecer el cromosoma Filadelfia, no es tan potente para desaparecer el cromosoma por técnicas más finas (como habíamos comentado, de biología molecular), por lo tanto hematólogos de otros países (Alemania, Inglaterra, Italia y los países nórdicos), han añadido al tratamiento con imatinib otros medicamentos útiles también como el interferón y la citarabina o el etopósido para mejorar las respuestas al tratamiento.

## **5. Información sobre la combinación de imatinib con interferón pegilado**

En este estudio se compararán dos tratamientos en pacientes que tengan el diagnóstico de leucemia mieloide crónica, en la fase crónica o inicial de la enfermedad, El que usted sea asignado a uno u otro grupo será por sorteo.

Un grupo de pacientes recibirá tratamiento con **imatinib**, que como habíamos comentado se considera como el mejor tratamiento actualmente aprobado por la Secretaría de Salud de México y la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus iniciales en inglés).

El otro grupo de pacientes recibirá **imatinib más interferón pegilado** (tratamiento combinado). El interferón pegilado se empezará a aplicar a partir del día 50. Lo que se pretende saber es si la combinación de los dos medicamentos antileucémicos más potentes puede mejorar la respuesta y que esto se refleje en más años de vida sin leucemia.

Ya se han realizado estudios clínicos que evaluaron la combinación de imatinib con interferón (tanto en Alemania como en Italia) y ambos han demostrado que esta combinación puede ser muy útil para los pacientes con LMC. Sin embargo, aún una comparación del mejor tratamiento actual que es el imatinib, con la combinación de imatinib más interferón no ha sido realizada, por esto consideramos que este estudio es importante porque si muestra que el grupo de tratamiento combinado elimina más rápidamente la leucemia, sin presentar más efectos adversos, nos permitiría sugerir que tal vez la combinación de estos dos potentes medicamentos antileucémicos es mejor que el tratamiento con uno solo. Esto se conocerá cuando el estudio concluya.

## 6. Precauciones para evitar el embarazo.

Si usted decide participar en este estudio, deberá evitar el embarazo mediante el uso de un método para evitar el embarazo que sea efectivo. Si una persona se embaraza, debe informar inmediatamente a su médico. Usted recibirá orientación acerca del uso de métodos efectivos para que los utilice y para evitar el embarazo.

## 7. Información de que es lo que evaluará este estudio de comparación al sorteo (azar):

El objetivo principal del estudio es determinar si la combinación de imatinib con interferón pegilado a dosis bajas y una vez por semana, es superior al imatinib como tratamiento único. Con este fin evaluaremos los siguientes aspectos: cada 3 meses a partir del diagnóstico:

- 1) **Cómo está su biometría hemática?** Recuerde que al diagnóstico de su enfermedad usted tenía tal vez 20.000 30.000, o incluso más de 100.000 leucocitos por cada mililitro de sangre, se espera que después de 3 meses de tratamiento, la biometría hemática se encuentre normal, a eso le llamamos **respuesta HEMATOLOGICA**.
- 2) **Porcentaje de células de la médula ósea que todavía tienen el cromosoma Filadelfia.** Recuerde que al diagnóstico de la enfermedad, puede haber 100% de Filadelfia, en las células de la médula ósea y es posible que después de 3 meses desaparezca y el cariotipo informe entonces **remisión citogenética**. Si esto no sucede al tercer mes, tal vez suceda al sexto, al noveno o en el doceavo.
- 3) Y finalmente se evaluará cuanto desaparecen las huellas del cromosoma Filadelfia por técnicas más finas (de biología molecular). Se buscarán moléculas o trazas de leucemia residual y se evaluará cual de los dos grupos de tratamiento obtuvo desaparición del gen de la leucemia. Si el gen de la leucemia desaparece se ha obtenido la **remisión molecular**.
- 4) Aún no se sabe si ambos grupos de tratamiento tendrán una respuesta idéntica o alguno de los dos grupos de tratamiento obtendrá más rápidamente la remisión (o respuesta) hematológica, citogenética y molecular. Además se evaluará cuantos pacientes se mantienen sin datos de leucemia a un año desde el diagnóstico a 2 años y a 5 años de iniciado el tratamiento

## 8. Asignación a grupo de tratamiento.

Usted será asignado a uno de los dos grupos de tratamiento, la asignación será por sorteo (al azar), ninguno de los investigadores participará ni influirá para que algún paciente ingrese a uno o a otro grupo de tratamiento, para garantizar que los resultados del estudio son confiables.

## 9. Duración del estudio.

La parte más intensa del estudio será durante el primer año de tratamiento y después los pacientes serán evaluados cada 6 meses durante cinco años. Le serán tomadas muestras de sangre para

monitorizar su cuenta de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas, También evaluaremos como está funcionando el hígado y los riñones a través de pruebas de laboratorio. Cuando empiece el tratamiento será atendido cada semana ( el primer mes) y luego cada 15 días ( el segundo mes) y finalmente cada mes hasta el año de tratamiento, a partir del segundo año de tratamiento, usted será evaluado con menos frecuencia 3 o 4 veces por año, porque para entonces la leucemia muy probablemente estará bien controlada.

Con relación a los estudios de médula ósea se le tomará una muestra inicial, otra a los tres meses, una tercera muestra a los 6 meses y una cuarta muestra al año de iniciado el tratamiento. Si desaparece el cromosoma Filadelfia los siguientes controles se harán con menor frecuencia, pero si el cromosoma Filadelfia persiste probablemente solicitemos su autorización para tomar una muestra adicional de médula ósea cuando sea necesario.

#### **10. Vigilancia de los eventos adversos de cualquiera de los tratamientos.**

Usted será atendido por médicos especialistas en hematología, que tienen experiencia en diagnosticar la enfermedad, dar tratamiento para leucemias crónicas y agudas y para reconocer los efectos adversos de los medicamentos antileucémicos. De acuerdo a la intensidad de los probables eventos adversos, su hematólogo (a) determinará si vale la pena suspender transitoria o definitivamente alguno de los tratamientos. Para vigilar y detectar rápida y tempranamente algún efecto adverso usted tendrá un calendario de citas programadas y usted podrá contactarse al siguiente teléfono \_\_\_\_\_, con los doctores \_\_\_\_\_, más aún, si alguna duda surge durante el tratamiento o presenta usted alguna cirugía de emergencia u otra situación que requiere valoración por la especialidad de hematología.

#### **11. Beneficios de participar en el estudio.**

Al ingresar al presente estudio usted será evaluado de manera frecuente tanto como para evaluar la calidad de la respuesta al tratamiento como para detectar posibles efectos adversos del tratamiento. Usted recibirá el mejor tratamiento disponible para esta enfermedad y la respuesta a este tratamiento se vigilará con mucho cuidado.

Este tipo de estudios contribuyen a que se sepa mejor cuales son los mejores tratamientos para el cáncer y la leucemia.

#### **12. Si usted decide no participar en el presente estudio, como se tratará su enfermedad?**

Si usted decide no participar en el presente estudio, será atendido por el equipo de hematología de su hospital y lo más probable es que reciba el tratamiento más nuevo y efectivo para esta leucemia disponible en su hospital. De acuerdo a su edad y al hecho de tener o no donador para un trasplante de médula ósea, usted será enviado a la Clínica de Trasplante de Médula Osea.

#### **13. Garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración.**

Usted será atendido por médicos especialistas en hematología y con una amplia experiencia en el tratamiento de leucemias y de linfomas. Nosotros con mucho gusto responderemos las preguntas que surjan de la lectura de este consentimiento por información y estamos dispuestos a aclarar sus dudas.

Si usted al finalizar este estudio desea conocer los resultados del mismo, éstos serán proporcionados y explicados sin restricción.

#### **14. Libertad para tomar cualquier decisión y declaración de confidencialidad.**

Usted es libre de decidir si desea o no participar en este estudio. Si usted tiene un donador de médula ósea, usted será enviado a una Clínica de Trasplante para que se evalúe su inclusión al programa de trasplante de su hospital. Al participar en este estudio, usted está contribuyendo a la mejoría en el tratamiento de este tipo de leucemia. Este tipo de estudios forman parte del progreso científico. Usted tiene la libertad de retirarse del estudio en el momento que lo desee, sin dar razones que expliquen su retiro. Si esto sucede, Ud, continuará recibiendo tratamiento para su enfermedad. Sus

datos personales serán manejados de manera confidencial. Se le garantiza que su identidad así como los datos recolectados se mantendrán en estricta confidencialidad.

Los datos recolectados deben ser exactos y verdaderos, razón por la cual su archivo puede ser revisado por miembros del equipo médico o por los comités de Investigación que así lo consideren.

Si usted, ha leído y aclaró sus dudas y sus preguntas han sido respondidas y decide participar en el presente estudio clínico, se requerirá su autorización a través de su firma, así como la de un testigo y el investigador.

Nombre y firma del paciente.....

Nombre y firma del testigo.....

Nombre y firma del investigador.....

**ANEXO 5. CRF. RECOLECCION DE DATOS.**

OBTENCIÓN DE REMISION CITOGENÉTICA Y MOLECULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA DE RECIENTE DIAGNOSTICO. UNA COMPARACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO CON IMATINIB VERSUS IMATINIB + INTERFERON PEGILADO ALFA 2 A. ESTUDIO CLINICO ALEATORIZADO.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN Y DEMOGRAFÍA**

No. de Centro: \_\_\_\_\_ No. de Paciente: \_\_\_\_\_ Iniciales del Paciente: \_\_\_\_\_

El paciente cumple con todos los Criterios de Inclusión SI  NO  No incluir al paciente al estudio

El paciente carece de Criterios de Exclusión SI  NO  No incluir al paciente al estudio

**DEMOGRAFÍA**

Fecha de Nacimiento

Sexo M  F

Tabaquismo SI  NO

Índice de Tabaquismo

Número de cigarrros diarios x años / 20

**Escolaridad**

Primaria

Secundaria

Preparatoria

Universidad

Otro (Especificar)

Peso  Kg

Talla    cm

Origen y Residencia

Empleo

Sin Empleo

Empleo tiempo completo

Empleo medio tiempo

No Aplicable

**OBTENCIÓN DE REMISION CITOGENÉTICA Y MOLECULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA DE RECIENTE DIAGNOSTICO. UNA COMPARACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO CON IMATINIB VERSUS IMATINIB + INTERFERON PEGILADO ALFA 2 A. ESTUDIO CLINICO ALEATORIZADO.**

**CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD**

No. de Centro: \_\_\_\_\_ No. de Paciente: \_\_\_\_\_ Iniciales del Paciente: \_\_\_\_\_

**CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD ANTES DEL INICIO DEL TRATAMIENTO.**

Fecha de Diagnostico 

D	D	M	M	A	A
---	---	---	---	---	---

Escala De Desempeño Físico (OMS) 

--	--	--

 %

Karnofsky 

--	--	--

 %

	SI	NO
Síntomas _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Leucostasis _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manifestaciones extramedulares (aparte del Bazo e Hígado) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SI Especificar \_\_\_\_\_

Tamaño del Bazo 

Cm. DRCI		
----------	--	--

USG diámetro max (opcional)		
-----------------------------	--	--

Tamaño del Hígado 

Cm. línea medioclavicular		
---------------------------	--	--

OBTENCIÓN DE REMISION CITOGENÉTICA Y MOLECULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA DE RECIENTE DIAGNOSTICO. UNA COMPARACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO CON IMATINIB VERSUS IMATINIB + INTERFERON PEGILADO ALFA 2 A. ESTUDIO CLINICO ALEATORIZADO.

**CITOMETRIA HEMATICA / FROTIS DE SANGRE PERIFERICA**

No. de Centro: \_\_\_\_\_ No. de Paciente: \_\_\_\_\_ Iniciales del Paciente: \_\_\_\_\_

**CARACTERÍSTICAS DE LA CITOMETRIA HEMATICA AL DIAGNOSTICO**

Hemoglobina	g/dL	<input type="text"/>	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>	
Hematocrito	%	<input type="text"/>	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>	
Leucocitos	X 10 <sup>9</sup> /L	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>
Plaquetas	X 10 <sup>9</sup> /L	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>

**CARACTERÍSTICAS DEL FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA CON RECuento DIFERENCIAL**

(realizar en al menos 200 células, en observación microscópica)

Blastos	%	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Promielocitos	%	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Mielocitos	%	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Metamielocitos	%	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Bandas	%	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Segmentados	%	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Basofilos	%	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Eosinofilos</b>	%	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Monocitos	%	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Linfocitos	%	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Eritroblastos	%	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

OBTENCIÓN DE REMISION CITOGÉNICA Y MOLECULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA DE RECIENTE DIAGNOSTICO. UNA COMPARACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO CON IMATINIB VERSUS IMATINIB + INTERFERON PEGILADO ALFA 2 A. ESTUDIO CLINICO ALEATORIZADO.

CARACTERÍSTICAS DEL ASPIRADO DE MEDULA ÓSEA

No. de Centro: \_\_\_\_\_ No. de Paciente: \_\_\_\_\_ Iniciales del Paciente: \_\_\_\_\_

		SI	NO
NO	Se realizó? comentario_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CELULARIDAD	Hipocelular	(1)	
	Normocelular	(2)	<input type="checkbox"/>
	Hiper celular	(3)	
RELACION M:E	3-5:1	(1)	
	6-10:1	(2)	<input type="checkbox"/>
	>10:1	(3)	
BLASTOS	%	<input type="text"/>	<input type="text"/>
PROMIELOCITOS	%	<input type="text"/>	<input type="text"/>
BASOFILOS	%	<input type="text"/>	<input type="text"/>
EOSINOFILOS	%	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**OBTENCIÓN DE REMISION CITOGENÉTICA Y MOLECULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA DE RECIENTE DIAGNOSTICO. UNA COMPARACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO CON IMATINIB VERSUS IMATINIB + INTERFERON PEGILADO ALFA 2 A. ESTUDIO CLINICO ALEATORIZADO.**

***CARACTERÍSTICAS DE LA BIOPSIA DE HUESO***

No. de Centro: \_\_\_\_\_ No. de Paciente: \_\_\_\_\_ Iniciales del Paciente: \_\_\_\_\_

			SI	NO	
Síntomas			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Hipocelular		(1)		
CELULARIDAD	Normocelular		(2)	<input type="checkbox"/>	
	Hiper celular		(3)		
	Reticulínica	(1)	Grado II	(4)	
FIBROSIS	Normal	(2)	Grado III	(5)	<input type="checkbox"/>
	Grado I	(3)	Grado IV	(6)	
	3-5:1		(1)		
RELACIÓN M:E	6-10:1		(2)	<input type="checkbox"/>	
	3= >10:1		(3)		
			SI	NO	
Incremento en Megacariocitos			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

**OBTENCIÓN DE REMISION CITOGENÉTICA Y MOLECULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA DE RECIENTE DIAGNOSTICO. UNA COMPARACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO CON IMATINIB VERSUS IMATINIB + INTERFERON PEGILADO ALFA 2 A. ESTUDIO CLINICO ALEATORIZADO.**

CARACTERÍSTICAS CITOGENÉTICAS DE LA MEDULA OSEA  
AL DIAGNOSTICO; A LOS 3 MESES, A LOS 6 MESES, A LOS 12 MESES.

No. de Centro: \_\_\_\_\_

No. de Paciente: \_\_\_\_\_

Iniciales del Paciente: \_\_\_\_\_

	Positivo	(1)	
Estatus del Cromosoma Ph	Negativo	(2)	<input type="text"/>
	Desconocido	(3)	
	Numero De Metafasas Evaluadas		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Numero De Celulas Ph Positivas			<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CARIOTIPO			<input type="text"/>
	Si	(1)	
Otras Anormalidades En Las Células Ph(+). Especificar Cual y Porcentaje	No	(2)	<input type="text"/>
	%	(3)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	Tipo	(3)	<input type="text"/>
	Si	(1)	
Otras Anormalidades En Las Células Ph (-). Especificar Cual y Porcentaje	No	(2)	<input type="text"/>
	%	(3)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	Tipo	(3)	<input type="text"/>

**OBTENCIÓN DE REMISION CITOGENÉTICA Y MOLECULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA DE RECIENTE DIAGNOSTICO. UNA COMPARACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO CON IMATINIB VERSUS IMATINIB + INTERFERON PEGILADO ALFA 2 A. ESTUDIO CLINICO ALEATORIZADO.**

**DATOS DE BIOLOGÍA MOLECULAR. AL DIAGNOSTICO, A LOS 3 MESES, A LOS 6 MESES, A LOS, A LOS 12 MESES, DE INICIADO EL TRATAMIENTO**

No. de Centro: \_\_\_\_\_ No. de Paciente: \_\_\_\_\_ Iniciales del Paciente: \_\_\_\_\_

Fecha Del Análisis Molecular

D	D	M	M	A	A
---	---	---	---	---	---

Médula Ósea (1)

Obtención De La Muestra

Sangre Periférica (2)

Volumen ml

--	--	--

Relación BCR-ABL / ABL %

--	--	--	--	--	--	--	--

Otro Gen De Control Especificar

Positivo (1)

PCR Anidado Negativo (2)

No realizado (3)

Nivel de transcrito BCR-ABL (cuantitativo)

Transcrito

(1) = b2a2      (2) = b3a2      (3) = b2a3  
 (4) = b3a3      (5) = e1a2  
 (6) = b2a2 y b3a2  
 (7) = e6a2      (8) = e19a2      (9) = otros

Positivo (1)

Transcrito BCR-ABL Negativo (2)

No realizado (3)

OBTENCIÓN DE REMISION CITOGENÉTICA Y MOLECULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA DE RECIENTE DIAGNOSTICO. UNA COMPARACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO CON IMATINIB VERSUS IMATINIB + INTERFERON PEGILADO ALFA 2 A. ESTUDIO CLINICO ALEATORIZADO.

TRATAMIENTO DE CITOREDUCCION INICIAL

No. de Centro: \_\_\_\_\_

No. de Paciente: \_\_\_\_\_

Iniciales del Paciente: \_\_\_\_\_

Pre tratamiento con imatinib

SI	NO
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

TRATAMIENTO CON  
HIDROXIUREA?

SI	NO
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dosis

Fecha Inicio / /

TRATAMIENTO CON CITARABINA

SI	NO
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dosis

Fecha Inicio / /

LEUCOFÉRESIS?

SI	NO
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Número de Sesiones

**OBTENCIÓN DE REMISIÓN CITOGENÉTICA Y MOLECULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA DE RECIENTE DIAGNOSTICO. UNA COMPARACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO CON IMATINIB VERSUS IMATINIB + INTERFERON PEGILADO ALFA 2 A. ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIZADO.**

No. de Centro: _____	Visita: Basal	No. de Paciente: _____	Iniciales del Paciente: _____
----------------------	---------------	------------------------	-------------------------------

<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"> <tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr> </table>													Fecha de Inicio con imatinib 400 mg

En caso de modificación indicar cambio

Fecha Inicio	Fecha Termino	Dosis	Razón de Cambio																									
<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:100%;"></td></tr></table>		
<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:100%;"></td></tr></table>		
<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:100%;"></td></tr></table>		
<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:100%;"></td></tr></table>		
<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:100%;"></td></tr></table>		
<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:100%;"></td></tr></table>		
<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:100%;"></td></tr></table>		
<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:100%;"></td></tr></table>		
<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:100%;"></td></tr></table>		

<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"> <tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr> </table>													Fecha Inicio con Pegasys 90 mcg

En caso de modificación indicar cambio

Fecha Inicio	Fecha Termino	Dosis	Razón de Cambio																									
<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:100%;"></td></tr></table>		
<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:100%;"></td></tr></table>		
<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:100%;"></td></tr></table>		
<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:100%;"></td></tr></table>		
<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:100%;"></td></tr></table>		
<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:100%;"></td></tr></table>		
<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:100%;"></td></tr></table>		
<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:100%;"></td></tr></table>		
<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:5%;"></td><td style="width:5%;"></td></tr></table>													<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"><tr><td style="width:100%;"></td></tr></table>		

--

OBTENCIÓN DE REMISION CITOGÉNÉTICA Y MOLECULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA DE RECIENTE DIAGNOSTICO. UNA COMPARACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO CON IMATINIB VERSUS IMATINIB + INTERFERON PEGILADO ALFA 2 A. ESTUDIO CLINICO ALEATORIZADO.

EVALUACIÓN CLÍNICA. SÍNTOMAS Y EXAMEN FÍSICO. (Llenar en cada visita)

No. de Centro: _____	No. de Paciente: _____	Iniciales del Paciente: _____
----------------------	------------------------	-------------------------------

Esplenomegalia	cm.		
Hepatomegalia	cm.		
	SI	NO	Comentario
Síntomas constitucionales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Edema palpebral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Edema en Ms Pélvicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Palidez	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Otro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Otro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Otro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Otro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

OBTENCIÓN DE REMISIÓN CITOGENÉTICA Y MOLECULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA DE RECIENTE DIAGNOSTICO. UNA COMPARACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO CON IMATINIB VERSUS IMATINIB + INTERFERON PEGILADO ALFA 2 A. ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIZADO

LABORATORIOS BASAL

No. de Centro: _____	Visita: Basal	No. de Paciente: _____	Iniciales del Paciente: _____
Fecha Basal _____ / _____ / _____			

No realizado

BIOMETRÍA HEMATICA

<input type="checkbox"/> Hemoglobina g/dL	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Hematocrito %	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Leucocitos 103/ $\mu$ L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Neutrofilos 103/ $\mu$ L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Plaquetas 103/ $\mu$ L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>

PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPATICA

<input type="checkbox"/> Bilirrubina Total mg/dL	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Bilirrubina D mg/dL	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Bilirrubina I mg/dL	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> SGOT (AST) UI/lt	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> SGPT (ALT) UI/lt	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> _____	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> _____	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> _____	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>

No realizado

PRUEBAS DE FUNCIÓN RENAL

<input type="checkbox"/> Creatinina mg/dL	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Sodio (mEq/L)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Potasio (mEq/L)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Glucosa mg/dL	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Triglicéridos	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>

OTROS

<input type="checkbox"/> _____	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> _____	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> _____	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> _____	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> _____	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>

OBTENCIÓN DE REMISION CITOGENÉTICA Y MOLECULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA DE RECIENTE DIAGNOSTICO. UNA COMPARACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO CON IMATINIB VERSUS IMATINIB + INTERFERON PEGILADO ALFA 2 A. ESTUDIO CLINICO ALEATORIZADO.

No. de Centro: \_\_\_\_\_

No. de Paciente: \_\_\_\_\_

Iniciales del Paciente: \_\_\_\_\_

#### REQUERIMIENTO DE TRANSFUSIONES

	SI	NO
Concentrado eritrocitario?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Plaquetas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### ESTRATIFICACIÓN POR GRUPOS PRONOSTICOS SEGÚN LA ESCALA EUROPEA O DE HASFORD ( ver ANEXO 3 para el cálculo)

	Riesgo Bajo	(1)	
Clasificación en grupos de riesgo	Riesgo Intermedio	(2)	<input type="checkbox"/>
	Riesgo alto	(3)	



OBTENCIÓN DE REMISIÓN CITOGENÉTICA Y MOLECULAR EN PACIENTES TRATADOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA DE RECIENTE DIAGNOSTICO. UNA COMPARACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO CON IMATINIB VERSUS IMATINIB + INTERFERON PEGILADO ALFA 2 A. ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIZADO

*Eventos Adversos Frecuentes*

No. de Centro: \_\_\_\_\_ No. de Paciente: \_\_\_\_\_ Iniciales del Paciente: \_\_\_\_\_

- |                               |                            |                              |
|-------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| 01 Edema superficial          | 14 Náusea                  | 26 Dolor muscular            |
| 02 Calambres                  | 15 Rash                    | 27 Fatiga                    |
| 03 Diarrea                    | 16 Cefalea                 | 28 Artralgias                |
| 04 Dolor abdominal            | 17 Nasofaringitis          | 29 Hemorragia                |
| 05 Vómito                     | 18 Dispepsia               | 30 Tos                       |
| 06 Mareo                      | 19 IVRA                    | 31 Incremento de peso        |
| 07 Pirexia                    | 20 Insomnio                | 32 Depresión                 |
| 08 Constipación               | 21 Ansiedad                | 33 Disnea                    |
| 09 Prurito                    | 22 Escalofríos             | 34 Enfermedad tipo influenza |
| 10 Diaforesis                 | 23 Anorexia                | 35 Alopecia                  |
| 11 Pérdida de peso            | 24 Estomatitis             | 36 Boca seca                 |
| 12 Inflamación de mucosas     | 25 Elevación de creatinina | 37 Elevación de bilirrubinas |
| 13 Elevación de transaminasas |                            |                              |
| 38 Anemia                     |                            |                              |
| 39 Trombocitopenia            |                            |                              |
| 40 Neutropenia                |                            |                              |

Estudio LMC 001	OBTENCIÓN DE REMISION CITOGÉNICA Y MOLECULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA DE RECIENTE DIAGNOSTICO. UNA COMPARACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO CON IMATINIB VERSUS IMATINIB + INTERFERON PEGILADO ALFA 2 A. ESTUDIO CLINICO ALEATORIZADO.	
--------------------	--	--

**EVALUACIÓN FINAL**

No. de Centro: _____	No. de Paciente: _____	Iniciales del Paciente: _____
----------------------	------------------------	-------------------------------

Fecha:

El paciente terminó el estudio prematuramente

NO

SI → Fecha de la última visita:

Motivo

Evento Adverso → Revisar páginas de Eventos Adversos y Formato de Eventos Adversos Serios

Embarazo

Motivos personales, no relacionados al estudio

Pérdida de Seguimiento

Otros motivos → Especificar: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

En algún momento del estudio, el paciente presentó algún Evento Adverso Serio

NO

SI → Revisar páginas de Eventos Adversos y Formato de Eventos Adversos Serios

¿Tuvo el paciente un apego adecuado al tratamiento (al menos recibió el 80% de las dosis de ambos medicamentos)

SI

NO → Comentar \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

El paciente tuvo Respuesta citogenética. Tuvo respuesta molecular?

SI

NO → Comentar \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Nombre del Investigador \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

OBTENCIÓN DE REMISION CITOGÉNICA Y MOLECULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA DE RECIENTE DIAGNOSTICO. UNA COMPARACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO CON IMATINIB VERSUS IMATINIB + INTERFERON PEGILADO ALFA 2 A. ESTUDIO CLINICO ALEATORIZADO.  
 HOJA DE SEGUIMIENTO / MONITORIZACIÓN. SEMANAS 1,2,3,4,6,8,12,16,20,24,28,32,36,40,44,48 y 52

**CITOMETRIA HEMATICA**

No. de Centro: _____	No. de Paciente: _____	Iniciales del Paciente: _____
----------------------	------------------------	-------------------------------

**CITOMETRIA HEMATICA**

Hemoglobina	G/dL	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Hematocrito	%	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Leucocitos	X 10 <sup>9</sup> /L	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Plaquetas	X 10 <sup>9</sup> /L	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**Fecha Basal**      \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**HEMATOLOGIA**

No realizado

<input type="checkbox"/> Hemoglobina	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Hematocrito	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Plaquetas	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Leucocitos	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Neutrófilos	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
_____	_____	_____	_____	_____

**QUIMICA**

No realizado

<input type="checkbox"/> Trigliceridos	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> SGOT (AST)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> SGPT (ALT)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Sodio	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Potasio	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Glucosa	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Creatinina	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Bilirrubina D	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Bilirrubina I	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Bilirrubina Total	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
_____	_____	_____	_____	_____

## **Anexo 6.**

### **Consideraciones para la monitorización de la función hepática durante el tratamiento con imatinib.**

#### **RECOMENDACIONES GENERALES.**

Obtener PFH completas antes del inicio del imatinib

Obtener PFH cada semana el primer mes de tratamiento

Obtener PFH al menos una vez al mes a partir del segundo mes de tratamiento

Tomar con mayor frecuencia si hay alteración de las PFH

#### **ELEVACIÓN DE ALT/AST GRADO 2. ( 2.5-5 VECES POR ENCIMA DEL VSN).**

Revisar Ingesta de hepatotóxicos (ej. acetaminofeno, alcohol), sustituir por medicamentos esencialmente no hepatotóxicos.

Si la elevación es persistente:

Considerar evaluación más extensa ( perfil viral para hepatitis, niveles de ferritina, niveles de alfa-1-antitripsina, ultrasonido hepático y finalmente biopsia hepática, de acuerdo a la valoración por gastroenterología).

Evaluar si se puede continuar con imatinib, de acuerdo a la situación clínica. Considerar reducción de la dosis de imatinib.

#### **ELEVACIÓN DE ALT / AST GRADO 3. ( >5 VECES POR ENCIMA DEL VSN)**

Interrumpir el tratamiento con imatinib y monitorizar las PFH.

Reintroducir el imatinib a dosis reducida cuando las PFH descienden a niveles grado 1 o más abajo ( <2.5 veces en del VSN de ALT o <1.5 veces del VSN de bilirrubinas ).

Si no hay recurrencia, dentro de 6 a 12 semanas, considerar el re-escalamiento a la dosis inicial con monitorización de las PFH de manera estrecha.

Si hay recurrencia, realizar una evaluación más extensa, como se describió arriba y suspender el tratamiento con imatinib.

**PFH = Pruebas de funcionamiento hepático**

**VSN = Valor Superior Normal**

**La suspensión permanente del tratamiento con imatinib debido a niveles de PFH persistentemente alterados se requiere en menos del 1% de pacientes.**

## **ANEXO 7.**

### **DECLARACIÓN DE HELSINKI.**

Recomendaciones para orientar a los médicos en los trabajos de investigación biomédica con sujetos humanos

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio de 1964, revisada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre de 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre de 1983, y la 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre de 1989.

ANEXO 8. CRITERIOS DE TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO SEGÚN LA OMS.

**HEMATOLOGICA/ MÉDULA ÓSEA**

Toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Leucocitos 1000/mm <sup>3</sup>	> = 4	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.0	< 1.0
Plaquetas 1000/mm <sup>3</sup>	LNA*	75.0-normal	50.0-74.9	25.0-49.9	<25.0
Hemoglobina G/100 ml	LNA*	10.0-normal	8.0-10.0	6.5-7.9	<6.5
Granulocitos/ bandas 1000/mm <sup>3</sup>	> = 2	1.5-1.9	1.0-1.4	.5-0.9	<0.5
Linfocitos	> = 2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
Hemorragia (Clínica)	Ninguna	Leve no requiere transfusión	Gruesa, requiere 1-2 unidades de transfusión por episodio	Gruesa, requiere 3-4 unidades de transfusión por episodio	Gruesa requiere>4 unidades de transfusión por episodio
Infección	Ninguna	Leve	Moderada	Grave	Amenazante para la vida

**GASTROINTESTINAL**

Toxicidad	0	1	2	3	4
Náusea	Ninguna	Capaz de comer, ingesta razonable	Ingesta significativamente disminuida pero puede comer	Ingesta no significativa	
Vómito	Ninguno	1 episodio en 24 horas	2-5 episodio en 24 horas	6-10 episodios en 24 horas	>10 episodios en 24 horas que requiere apoyo parenteral
Diarrea	Ninguna	Aumento de 2-3 evacuaciones/día por arriba del número antes de TX	Aumento de 4-6 evacuaciones/día o evacuaciones nocturnas, o dolor moderado	Aumento de 7-9 evacuaciones/día, o incontinencia, o dolor grave	Aumento de > = 10 evacuaciones/día, o diarrea hemorrágica o necesidad de soporte parenteral
Estomatitis	Ninguna	Úlceras no dolorosas, eritema, dolor leve	Eritema doloroso, edema o úlceras, pero puede comer	Eritema doloroso, edema o úlceras, pero no puede comer	

**HEPÁTICA**

Toxicidad	0	1	2	3	4
Bilirrubina	LNA*	-	< 1.5 x N**	1.5-3.0 xN*	>3.0x N**
SGOT/SGPT	LNA *	< = 2.5 N**	2.6-5.0x N**	5.1-2.00x N**	>20x N**
Fosfatasa Alcalina	LNA*	< = 2.5x N**	2.6-5.00x N**	5.1-20.0x N**	>20x N**
Hepática (clínica)	Ningún cambio del basal	-	-	Pre coma	Coma hepático

\*LNA = Límite normal amplio.

\*\*N = Límite superior normal.

**RIÑÓN Y VEJIGA**

Toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Creatinina	LNA *	< 1.5 x N**	< 1.5-30 x N**	3.1-6.0 x N**	> 6.0 x N**
Proteinuria	Ninguna	1 + 0<0.3 g%0	2-3 + ,0.3 – g % o3 10 g/l	4+,>1.0 g% o > 10 g/l	Síndrome nefrótico
Hematuria	Negativa	Microscópica	Gruesa sin coágulos	Gruesa, con coágulos	Requiere transfusión

**CARDIACA**

Toxicidad	0	1	2	3	4
Disritmias cardiacas	Ninguna	Asintomáticas, transitorias, no requieren terapia	Recurrentes o persistentes, no requieren terapia	Requieren tratamiento	Requieren monitoreo, o hipotensión o taquicardia ventricular, o fibrilación
Función cardiaca	Ninguna	Asintomática, disminución de la fracción de eyección en reposo menor del 20 % del valor basal	Asintomática disminución de la fracción de la eyección en reposo mayor del 20% del valor basal	ICC que responde a terapis	ICC que no responde a terapia
Isquemia	Ninguna	Aplanamiento inespecífico de la onda T	Asintomático, cambios en segmento ST y onda T sugestivos de isquemia	Angina sin evidencia de infarto	Infarto miocárdico agudo
Cardio pericárdico	Ninguna	Derrame asintomático, no requiere intervención.	Pericarditis (dolor torácico, cambios en EGG)	Derrame sintomático, se requiere drenaje	Taponamiento, se requiere drenaje.

## PRESIÓN SANGUÍNEA

Hipertensión	Ninguna o sin cambio	Asintomática, aumento transitorio-de más de 20 mm HG (diastólica) o a > 150/100 si LAN previo. No requiere tratamiento	Aumento recurrente o persistente de más de 20 mmHG (diastólica) o a > 150/100 si LAN previo. No requiere tratamiento	Requiere terapia	Crisis hipertensiva
Hipotensión	Ninguna o sin cambio	Cambios que no requieren terapia (incluyendo hipotensión ortostática transitoria)	Requiere terapia sustitutiva con líquidos u otra terapia pero no hospitalización	Requiere terapia y hospitalización, se resuelve dentro de las 48 horas de suspendido el agente	Requiere terapia y hospitalización, se resuelve después de las 48 horas de suspendido el agente

\*LNA = Límite normal amplio

\*\*N = Límite superior normal

\*\*\* Pruebas de función pulmonar

## CRITERIOS DE TOXICIDAD DE LA OMS NEUROLOGICA

Toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Neurosensorial	Ninguno o sin cambio	Parestesias leves, pérdida de profundidad en los reflejos tendinosos	Pérdida objetiva leve o moderada de la sensibilidad, parestesias moderadas	Pérdida objetiva grave de la sensibilidad parestesias que interfieren con la función	
Neuro-motora	Ninguno o sin cambio	Debilidad subjetiva, sin hallazgos objetivos	Debilidad objetiva leve sin alteración significativa de la función	Debilidad objetiva con alteración de la función	Parálisis
Neuro-cortical	Ninguno	Somnolencia o agitación leves	Somnolencia o agitación moderadas	Somnolencia y agitación graves, confusión, desorientación o alucinaciones	Coma, convulsiones, psicosis tóxica
Neuro-cerebral	Ninguno	Ligera incoordinación, disdiadococinesia	Temblor de intención, lenguaje susurrado, nistagmus	Ataxia locomotora	Necrosis cerebral
Neuro-anímica	Sin cambio	Ansiedad o depresión leves	Ansiedad o depresión moderadas	Ansiedad o depresión graves	Ideación suicida
Neuro-cefalea	Ninguna	Leve	Moderada o grave pero transitoria	Grave y que no cede	

Neuro-constipación	Ninguna o sin cambio	Leve	Moderada	Grave	Ileo >96 horas
Neuro-auditiva	Ninguna o sin cambio	Asintomático, pérdida de audición únicamente en audiometría	Zumbido de oídos	Pérdida de la audición que interfiere con la función corregible	Sordera que no se puede corregir
Neuro-visión	Ninguna o sin cambio			Sintomático, pérdida subtotal de la visión	Ceguera

### DERMATOLOGICO

Piel	Ninguna o sin cambio	Erupción macular o popular dispersa o eritema que son asintomáticos	Erupción macular o popular dispersa o eritema con prurito u otros síntomas asociados	Erupción macular o popular sintomática generalizada o erupción vesicular	Dermatitis exfoliativa o dermatitis ulcerativa
Alergia	Ninguna	Eritema transitorio, fiebre por la droga <38c, 100.4F	Urticaria, fiebre por la droga = 38c, 100.4F	Enfermedad del suero, broncoespasmo, requiere medicamentos parenterales	Anafilaxis
Fiebre en ausencia de infección	Ninguna	37.1-38.0c 98.7-100.4F	38.1-40.0c 100.5-104.0F	>40.0c >104.0F por menos de 24 horas	>40.0c (104.0F) por más de 24 horas, fiebre acompañada de hipotensión

### CRITERIOS DE TOXICIDAD DE LA OMS

Toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Local (en relación a la administración del fármaco)	Ninguna	Dolor	Dolor y edema con inflamación o flebitis	Ulceración	Se requiere cirugía plástica
Peso, ganancia o pérdida	< 5.0 %	5.0-9 %	10.0-19.9 %	> = 20.0 %	

### METABÓLICA

	0	1	2	3	4
Hiperglicemia	<115	115-150	151-250	251-500	>500 o cetoacidosis
Hipoglicemia	> 64	55-64	40-54	30-39	<30
Amilasa	LNA*	<1.5x N**	1.5-2.0x N**	2.1-5.0x N**	>5.1x N**
Hipercalcemia	<10.6	10.6-11.5	11.6-12.5	12.6-13.5	> = 13.5
Hipocalcemia	> 8.4	8.4-7.8	7.7-7.0	6.9-6.1	< = 6.0
Hipomagnesemia	> 1.4	1.4-1.2	1.1-0.9	0.8-0.6	< = 0.5

**COAGULACIÓN**

Toxicidad	0	1	2	3	4
Fibrinógeno	LNA*	0.99-7.5x N**	0.74-0.50x N**	0.49-0.25x N**	<= 0.24x N**
Tiempo de protrombina	LNA*	1.01-1.25x N**	1.25-1.50x N**	1.51-2.00x N**	<= 2.00x N**
Tiempo parcial de tromboplastina	LNA*	1.01-1.66 xN**	1.67-2.33x N**	2.34-3.00x N**	>3.00x N**

\*LNA = Límite normal amplio

\*\*N = Límite superior normal

**OTROS**

Toxicidad	0	1	2	3	4
Alopecia	Ninguna pérdida	Pérdida de cabello leve	Pérdida de pelo pronunciada o total		
Pulmonar	Ninguna o sin cambio	Asintomático con PFP's*** anormales	Disnea con ejercicio significativo	Disnea a nivel de actividad normal	Disnea en reposo

## ANEXO 9.

### MEDICAMENTOS QUE SON METABOLIZADOS POR ISOENZIMAS CYP450

Isoenzima	Sustratos	Inhibidores	Inductores
<b>CYP2D6</b>	Antidepresivos Neurolépticos Beta-bloqueadores Antiarrítmicos Codeína Dextrometorfano Etilmorfina Nicotina	Fluoxetina Paroxetina Quinidina Ritonavir	No conocidos
<b>CYP3A4</b>	Acetaminofeno Nifedipina Carbamazepina Quinidina Ciclosporina Saquinavir Digitoxina Esteroides (ej. cortisol) Diazepam Terfenadina Eritromicina Triazolam Felodipino Verapamil Fluoxetina Warfarina	Clotrimazole Ketoconazole Ritonavir Troleandomicina	Dexametasona Fenitoína Rifampicina Troleandomicina

Cuando los fármacos clasificados como “sustratos” son coadministrados con imatinib, hay un gran potencial para obtener concentraciones más altas del “sustrato”.

Cuando el imatinib es coadministrado con alguno de los fármacos clasificados como “inhibidores” se espera que haya concentraciones de imatinib más altas.

La coadministración de “inductores” potencialmente puede disminuir la concentración de imatinib.