



**Universidad Nacional Autónoma de México**



**Facultad de Medicina**

**HEMATOLOGIA**

Hospital General de México O. D.

**Experiencia de una década en el tratamiento de  
Leucemia Mieloide Crónica con Imatinib en  
pacientes del Hospital General de México O.D.**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA  
EN HEMATOLOGIA

PRESENTA:

Álvaro Cabrera García

**Asesores:**

Dr. Mario Gutierrez Romero

Dr. Adolfo Martinez Tovar

México, D. F. a 2 de Agosto de 2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

<b>CONTENIDO</b>	
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>IV</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>V</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<hr/>	
<b>MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES</b>	<b>1</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>13</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>13</b>
OBJETIVO GENERAL	13
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
<b>HIPÓTESIS</b>	<b>14</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>15</b>
<hr/>	
<b>TIPO DE ESTUDIO</b>	<b>15</b>
<b>POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA</b>	<b>15</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN</b>	<b>15</b>
<b>VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN</b>	<b>16</b>
<b>RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</b>	<b>16</b>
<b>IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO</b>	<b>17</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>18</b>
<hr/>	
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>26</b>
<hr/>	
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>29</b>
<hr/>	
<b>REFERENCIAS</b>	<b>30</b>
<hr/>	

## LISTA DE TABLAS

<i>Tabla 1.</i> Criterios de Fase Acelerada.....	7
<i>Tabla 2.</i> Criterios de Fase Blástica.....	7
<i>Tabla 3.</i> Monitorización de la respuesta al tratamiento en leucemia mieloide crónica (LMC).....	10
<i>Tabla 4.</i> Características clínicas y de Laboratorio de lospacientes .....	18
<i>Tabla 5.</i> Motivo de suspensión o disminución de la dosis inicial del tratamiento dentro de los primeros 3 meses de su consumo.....	20
<i>Tabla 6.</i> Toxicidad Hematológica dentro de los primeros 3 meses de tratamiento.....	20

## LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1.</i> Translocación recíproca y balanceada entre el cromosoma 9 y el 22.....	2
<i>Figura 2.</i> Supervivencia acumulada y Respuesta Hematológica a 3 meses y prueba de Igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de RH3.....	21
<i>Figura 3.</i> Respuesta citogenética completa a los 6 meses de tratamiento y prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de RCyC6.....	22
<i>Figura 4.</i> Respuesta citogenética parcial a a los 6 meses de tratamiento. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de RCyP6.....	22
<i>Figura 5.</i> Sobrevida acumulada y respuesta citogenética completa a los 12 meses. Se observan 3 líneas de seguimiento, que representan a los pacientes que lograron RcyC, a aquellos que no, y aquellos que por algún motivo abandonaron el tratamiento.....	23
<i>Figura 6.</i> Situación Actual. Se reparten en 5 grupos: Muerte por crisis blástica, sin respuesta o pérdida de la respuesta, respuesta hematológica, respuesta citogenética parcial, y respuesta citogenética completa...24	
<i>Figura 7.</i> Sobrevida acumulada con respecto a los grupos etarios. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Edad. ....	25
<i>Figura 8.</i> Sobrevida Acumulada en relación al Índice Pronóstico Hasford que divide a los pacientes en bajo, intermedio y alto riesgo. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Hasford. ....	25
<i>Figura 9.</i> Sobrevida Acumulada en relación al Índice Pronóstico Sokal que divide a los paceutes en bajo, intermedio y alto riesgo. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Sokal.....	26

## **AGRADECIMIENTOS**

A Caro por confiarme su vida y su Amor .....

A Leo por darme el Motivo y la Alegría .....

A mis padres por darme esta vida y a Dios .....

Y a Dios por darme a ellos cuatro.

y a Don Ramon por darme los expedientes.....

## ***ABREVIATURAS***

LMC. Leucemia Mieloide Crónica

ITK. Inhibidores de Tirocin Cinasa

RCyC. Respuesta Citogenética Completa

RCyP. Respuesta Citogenética Parcial

RCyM. Respuesta Citogenética Mayor

RH. Respuesta Hematológica

RMM. Respuesta Molecular Mayor

ADN. Acido desoxirribonucleico

ARN. Acido ribonucleico

ATP. Trifosfato de Adenosina

PCR-RT. Reacción en Cadena de la polimerasa por transcriptasa reversa

PCR-RQ. Reacción en Cadena de la polimerasa en tiempo real

Ph. Cromosoma Filadelfia

BCR. Gen de región de rompimiento (breakpoint cluster region)

ABL. Gen del virus de Abelson

ELN. European LeukemiaNet

NCCN. National Comprehensive Cancer Network

## ***RESUMEN***

Desde su aprobación en el 2001 como terapia de primera línea en el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC), el imatinib ha sido efectivo en lograr altas tasas de respuesta y mejorar del pronóstico así como la calidad de vida de los pacientes. Se realizó un estudio descriptivo de 10 años de manejo con Imatinib para determinar la respuesta al tratamiento y la sobrevida en un promedio de seguimiento de 75 meses, obteniendo cualquier grado de Respuesta en el 85%, de los cuales el 40% alcanzó Respuesta Citogenética Completa, 19 pacientes progresaron a crisis blástica, con una sobrevida Global de 82% y sobrevida Libre de Progresión de 66%. Este estudio representa uno de los mas grandes y de mayor tiempo de seguimiento en Latinoamérica.

# INTRODUCCIÓN

## ***Marco de referencia y antecedentes***

En la hematopoyesis normal, existe una distribución celular jerárquica encabezada por una población estable de células progenitoras pluripotentes. Éstas últimas a su vez, favorecidas por el microambiente de la médula ósea, por factores de crecimiento hematopoyético y por receptores celulares, generan descendencia con un linaje específico que van a ser diferenciadas en varios tipos de células sanguíneas maduras <sup>1</sup>.

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC), se origina de una célula progenitora anormal pluripotente con alteraciones genéticas específicas que la distinguen de las demás neoplasias mieloproliferativas (Leucemia Neutrófilica Crónica, Policitemia Vera, Mielofibrosis Primaria, Trombocitemia Esencial, Leucemia Eosinófilica Crónica, Mastocitosis y Neoplasias Mieloproliferativas inclasificables) descritas de esta forma por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el capítulo segundo de la 4ta. Edición de la Clasificación de Tumores Hematopoyéticos y Tejidos Linfoides publicada en el 2008 <sup>2</sup>. Este grupo de enfermedades comparten muchas características: a) son desórdenes clonales que surgen en un mismo progenitor temprano; b) son caracterizadas por un desequilibrio en la producción de un linaje particular de células mieloides con una diferenciación normal; c) exhiben una tendencia variable de progresión a leucemia aguda; d) comparten anormalidades de hemostasia y trombosis. Particularmente la LMC esta invariablemente asociada a un cromosoma 22 anormal conocido como “Cromosoma Filadelfia” (Ph), que resulta de la translocación recíproca entre la región 34 del brazo largo del cromosoma 9 y la región 11 del brazo largo del cromosoma 22, t(9;22)(q34;q11), que origina la formación de un único producto génico (BCR-ABL1), el cual tiene actividad de tirosina cinasa (una enzima que puede transferir un grupo fosfato a un residuo de tirosina de una

proteína, esta fosforilación es una importante función de la transducción de señales que regula la actividad enzimática)<sup>2</sup>.

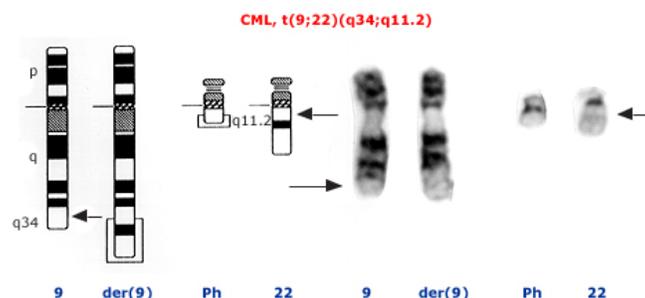
### Epidemiología.

La LMC tiene una distribución mundial con una incidencia anual de 1 a 2 casos por 100 000 habitantes, puede ocurrir en cualquier etapa de la vida, pero la edad promedio al diagnóstico se encuentra entre la 5ta y 6ta décadas, con un predominio leve en el género masculino. Corresponde del 15 al 20% de las leucemias en los adultos, con una prevalencia que aumenta dramáticamente, se calcula que para el año 2050 habrán mas de 180 000 pacientes con LMC en los Estados Unidos<sup>3, 20</sup>. En México ha sido difícil contar con datos exactos en cuanto a las características epidemiológicas de la enfermedad, pero guiados en la experiencia de expertos en el tema como el Dr. Juan Julio Kassack, hematólogo del Hospital General de México encargado de la clínica de neoplasias mieloproliferativas crónicas, se estima que en nuestro país la prevalencia aproximada es de 6000 pacientes con una incidencia de 1000 nuevos casos al año.

### Patogenia.

El Ph, fue originalmente descrito como un cromosoma anormalmente pequeño en el análisis de metafases de células de médula ósea de siete pacientes con LMC, en el año de 1960 por Peter Nowell y David Hungerford en Filadelfia, la mayor ciudad del estado de Pensilvania situada al noreste de los Estados Unidos<sup>4</sup>.

Figura 1. Translocación recíproca y balanceada entre el cromosoma 9 y el 22



La estructura del Ph, incluye la translocación del gen ABL1 localizado en el cromosoma 9q34 al cromosoma 22q11, y los puntos de rompimiento cercanos al 5' final del gen ABL1 en las células leucémicas de pacientes con LMC <sup>5</sup>. El gen ABL1 contiene 11 exones que producen una de 2 proteínas dependiendo del tipo del primer exon, 1a o 1b, de 1122 y 1142 aminoácidos respectivamente, que pueden fosforilar proteínas celulares sobre residuos de tirosina. El gen ABL ha sido previamente identificado como el homólogo celular del gen transformante del virus Abelson de leucemia murina, un retrovirus que induce leucemia linfocítica B en ratones <sup>6</sup>. Por otro lado, existen locus con secuencias de DNA inmediatas al gen ABL1 en el cromosoma Ph, que en el cromosoma 22 se conoce con el nombre de BCR (breakpoint cluster region), posteriormente se identificó que estas regiones eran parte de un gen de 25 exones que lleva el mismo nombre y que codifica una fosfoproteína citoplásmica de 1271 aminoácidos <sup>7</sup>. Dependiendo de la localización del punto de rompimiento dentro de la región de BCR, al originarse el cromosoma Ph, se fusionarán los primeros 13 o 14 exones del gen BCR con el segundo exon del gen ABL1 con un rompimiento que sucede dentro de su primer intrón, por lo tanto las dos alternativas de los genes de fusión BCR-ABL1 en LMC son e13a2 o e14a2, antes llamadas b2a2 y b3a2 respectivamente. La transcripción de los genes de fusión conduce a la generación de un RNA mensajero BCR-ABL1 de 8.5 kb, que codifica una proteína de 210 Kda (p210), que cuando proviene del rompimiento b3a2 se genera una proteína 25 aminoácidos más grande <sup>8</sup>. Las tres principales formas de BCR-ABL1 son p190, p210 y p230, la mayoría de los pacientes con LMC y un tercio de aquellos con Leucemia Linfoblástica Aguda de células B Ph-positivo se caracterizan por tener la proteína p210. Dos tercios de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de Células B Ph-positivo y la minoría de aquellos con LMC tienen la proteína p190. La p230 es vista en pacientes con Leucemia Neutrófila Crónica. El producto de esta fusión recíproca sobre el cromosoma 9 (derivativo 9), podría generar una proteína ABL1-BCR, que no juega un papel importante en la patogénesis de la enfermedad <sup>9</sup>. Algunos estudios han sugerido

que la deleción del cromosoma derivativo 9, puede conferir un peor pronóstico en pacientes con LMC, sin embargo, no se ha comprobado hasta el momento que tenga relación con la sobrevida y ni con la evolución clínica adversa en pacientes tratados con inhibidores de tirocin cinasa <sup>10, 11</sup>. La leucemogénesis originada por BCR-ABL1 esta caracterizada por lo siguiente: proliferación descontrolada de las células transformadas, maduración discordante, evación de la apoptosis e interacción alterada con la matriz extracelular.

*Proliferación descontrolada.* BCR-ABL1 tiene actividad mitógena primaria y puede estimular la entrada al ciclo celular de las líneas celulares hematopoyéticas en ausencia de factores de crecimiento <sup>12</sup>. Aunque muchas vías de señalización celular participan, la activación de la vía MAPK parece jugar un papel central en la promoción de la proliferación descontrolada. BCR-ABL1 activa p21Ras y la via Raf/MEK/MAPK. Existen por lo menos dos mecanismos de activación de Ras: unión directa de BCR-ABL1 a la proteína adaptadora Grb2 (Proteína de unión al receptor del factor de Crecimiento), y activación de la proteína adaptadora Shc mediante fosforilación del residuo de tirosina. Algunas otras vías sobre las cuales actúa BCR-ABL1 con el objetivo de producir una proliferación descontrolada son: a) activación de la vía SAPK/JNK (protein cinasa activada por estrés/Cinasa Jun N-terminal), la cual contribuye a la transformación de los fibroblastos y de los linfocitos B; b) activación de la vía JAK/STAT, lo cual podría ofrecer un importante y prometedor blanco terapéutico al inhibir esta vía <sup>13</sup>; c) activación de STAT5 que estimula la proliferación celular <sup>14</sup>; c-MYC y ciclina D1 son necesarios para que BCR-ABL1 promueva la progresión del ciclo celular <sup>15</sup>.

*Maduración discordante.* Las células progenitoras de la LMC parecen tener una alteración en el equilibrio entre la auto-renovación y la diferenciación que favorece a la diferenciación, por lo tanto se observa un gran número de células en todas las etapas de maduración <sup>16</sup>.

*Evación de la apoptosis.* BCR-ABL1 posee actividad antiapoptótica pobremente entendida, parece que bloquea la muerte celular programada evitando la liberación mitocondrial del citocromo c <sup>17</sup>.

*Interacción Alterada con la matriz extracelular.* Las células de LMC tienen un citoesqueleto alterado y una disminución en la adhesión a los sustratos del microambiente (pérdida de la adherencia al estroma medular) que resulta en una expansión mieloide inapropiada <sup>18</sup>.

La LMC usualmente progresa de una enfermedad relativamente indolente, fácilmente controlada con quimioterapia oral (fase crónica), a un desorden más agresivo (fase acelerada) mucho más difícil de controlar que a menudo culmina en leucemia aguda denominada “crisis blástica”. Esta última fase generalmente es resistente al tratamiento, que dentro de la historia natural de la enfermedad ocurre aproximadamente 3 a 5 años después del diagnóstico y después de 18 meses del inicio de la fase acelerada.

Los siguientes eventos son requeridos para la transformación de fase crónica a fase aguda de la enfermedad: aumento en la expresión constitutiva de la tirosin cinasa BCR-ABL1, arresto en la diferenciación celular mediante la interacción con los genes CEBPa y IKZF1 que participan en la maduración mieloide y linfocítica respectivamente, inestabilidad génica y anomalías cromosómicas adicionales, y por último, inactivación de genes supresores de tumores (20 a 30% de los pacientes con crisis blástica tienen deleciones o rearrreglos en p53) <sup>19</sup>.

### **Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico.**

Los hallazgos clínicos al diagnóstico de la LMC varían dependiendo de la etapa de la enfermedad en que se encuentre, 20 a 50% de los pacientes están asintomáticos, el resto muestran síntomas constitucionales como fatiga (34%), malestar general (3%), pérdida de peso (20%), sudoración excesiva (15%), saciedad temprana (15%) y episodios de sangrado atribuidos a trombocitopenia (21%) son los más comunes <sup>21</sup>. Otros hallazgos frecuentes incluyen esplenomegalia (48 a 76%), anemia (45 a 65%), hiperleucocitosis >100,000/microL (52 a 72%), trombocitosis >600,000/microL (15 a 34%). El involucro a tejidos extramedulares está generalmente limitado a pacientes con crisis blástica <sup>22</sup>.

En el frotis de sangre periférica es típico encontrar una leucocitosis con un conteo promedio de leucocitos de 100,000/microL, mostrando desde mieloblastos a neutrófilos maduros con picos en el porcentaje de mielocitos y neutrófilos segmentados. Los blastos normalmente son menores al 2%. Un hallazgo clásico es la presencia de un mayor porcentaje de mielocitos mas que de metamielos maduros, conocido como “hiato leucémico”. No se evidencia displasia, aunque esta puede desarrollarse en etapas mas tardias de la enfermedad, particularmente en fase acelerada <sup>23</sup>. Aunque los neutrófilos son morfológicamente normales, citoquímicamente no lo son, la reacción llamada fosfatasa alcalina leucocitaria está disminuida, con lo que puede distinguirse de Policitemia Vera o reacciones Leucemoides. Basofilia absoluta es un hallazgo universal en los frotis de sangre periférica y eosinofilia absoluta es vista en cerca del 90% de los casos. Otros hallazgos son: monocitosis absoluta, sobre todo en casos en los que hubo un rompimiento alternativo en el cromosoma 22 (p190). La cifra plaquetaria es normal o elevada, niveles mas altos de 600,000/microL se encuentran en 15 a 30% de los pacientes. La trombocitopenia al diagnóstico obliga a descartar síndromes mielodisplasicos o algún otro diagnóstico diferencial. Anemia normocitica normocrómica se calcula del 45 al 60% de los pacientes. A nivel medular en el aspirado y/o biopsia se demuestra hiperplasia granulocitaria con patrón de maduración que refleja lo encontrado en sangre periférica. En ocasiones incrementa la vascularidad y fibrosis reticulínica. Comunmente una amplia área de neutrófilos inmaduros en el espacio paratrabecular y los neutrofilos maduros están en áreas intertrabeculares. Se reducen las islas eritroides en número y tamaño. Megacariocitos pequeños con núcleos hipolobulados (megacariocitos enanos) están presentes. El recambio celular incrementado se muestra morfológicamente como células de Pseudo-Gaucher e histiocitos en mar azul. En general, blastos entre 10 y 19% son diagnósticos de fase acelerada y > 20% de crisis blástica <sup>24</sup>.

Tabla 1.

Criterios de Fase Acelerada.

Criterios de Sokal	International Bone Marrow Transplant Registry Criteria	Criterios usados en el MD Anderson	Criterios de la OMS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Blastos en SP &gt;5%</li> <li>Basófilos &gt; 20%</li> <li>Plaquetas &gt;1000 x 10<sup>9</sup>/μL</li> <li>Evolución clonal</li> <li>Anormalidades como Pelger –Huet, alteraciones en los neutrofilos, megacariocitos o fragmentos nucleares</li> <li>Fibrosis en MO</li> <li>Anemia y trombocitopenia no relacionada al tratamiento</li> <li>Esplenomegalia progresiva</li> <li>Incremento de la cifra de leucocitos</li> <li>Fiebre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leucocitosis de difícil control con tratamiento convencional</li> <li>Incremento de la cuenta de leucocitos</li> <li>Blastos en SP &gt;10%</li> <li>Blastos y promielocitos en MO&gt;20%</li> <li>Basófilos y eosinófilos en SP &gt;20%</li> <li>Anemia y trombocitopenia no relacionada al tratamiento</li> <li>Trombocitosis persistentes</li> <li>Evolución clonal</li> <li>Esplenomegalia progresiva</li> <li>Fibrosis en MO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Blastos en SP&gt;15%</li> <li>Blastos y promielocitos en SP &gt;30%</li> <li>Basófilos en SP &gt; 20%</li> <li>Cuenta de plaquetas menor de 100 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>Evolución clonal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Blastos de 10-19% en SP</li> <li>Basófilos &gt; 20%</li> <li>Trombocitopenia persistente no relacionada al tratamiento o trombocitosis persistente</li> <li>Incremento en el tamaño del bazo</li> <li>Evidencia citogenética de evolución clonal</li> </ul>

Tabla 2.

Criterios de Fase Blástica.

Criterios de la OMS	International Bone Marrow Transplant Registry
<ul style="list-style-type: none"> <li>Blastos &gt;20% en SP</li> <li>Proliferación extramedular de blastos(Sarcomas granulocíticos)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;30% de blastos en SP, MO o ambos</li> <li>Infiltrados extramedulares</li> </ul>

**Diagnóstico.**

Además de las manifestaciones clínicas previamente descritas, y de las características sanguíneas periféricas y en médula ósea, es imprescindible demostrar la presencia de la t(9;22)(q34;q11) o la del gen de fusión BCR-ABL1 o la de su producto mRNA BCR-ABL1. El primero se encuentra en el 90 al 95% de los pacientes con métodos citogenéticos de rutina, pero la minoría muestra translocaciones crípticas que no pueden ser identificadas de esta forma, requiriendo métodos como el análisis de hibridación fluorescente in situ (FISH), o la reacción en cadena de la polimerasa por transcripción reversa o en tiempo real. Otros métodos como Southern blot y Western blot están en desuso para esta patología. En los análisis moleculares, el objetivo es identificar el transcrito de fusión más frecuente que involucra un rompimiento en el exon 13 o 14 (b2 o b3a2) que resulta en una proteína de 210 KDa (p210), menos del 1% de los casos expresan una proteína alternativa de 230KDa (p230) generada por el rompimiento en el exon 19 y finalmente otra pequeña proporción de pacientes

coexpresa una proteína de 190Kda (p190) que surge del rompimiento en el exon 1 y que a menudo es producida en bajas cantidades por pacientes con el transcrito clásico p210, como una forma de splicing alternativo del gen <sup>25</sup>.

El reto en el diagnóstico de LMC ocurre cuando por métodos convencionales de citogenética o FISH no es posible identificar las alteraciones concluyentes, esto sucede en ocasiones por el uso concomitante de agentes citorreductores útiles al inicio por la gran carga tumoral que algunos pacientes presentan, teniendo que recurrir a estudios moleculares confirmatorios. En algunos casos en los que por cualquier método no es posible determinar el diagnóstico de LMC, se tendrán que tomar en cuenta diferentes entidades como: reacciones leucemoides, Leucemia mielomonocítica juvenil, Leucemia mielomonocítica crónica, Leucemia mielode crónica atípica (neoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica, Ph negativa), Leucemia eosinofílica crónica, Leucemia Neutrofílica Crónica y otras neoplasias mieloproliferativas <sup>26</sup>.

### **Tratamiento.**

Las opciones de tratamiento incluyen: potencial cura con trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, control de la enfermedad usando inhibidores de tirocina cinasa, y tratamiento paliativo con agentes citotóxicos. Actualmente el control de la enfermedad es la opción que ha tomado mas interés por parte los investigadores, dado el éxito de fármacos orales que han modificado no solo la sobrevida, sino también la calidad de vida de los pacientes. El mejor ejemplo de esto es el tratamiento con mesilato de Imatinib que es el inhibidor de tirocin cinasa de primera generación que fue aprobado como terapia de primera línea por la Food and Drug Administration (FDA) en el 2002. Imatinib es un tratamiento dirigido en contra de BCR-ABL y es considerado el fármaco estándar en el manejo de la LMC. Ha demostrado producir resultados superiores en términos de tasas de respuesta, pronóstico y perfil de seguridad comparado con el tratamiento estándar previamente aceptado, la combinación de interferon y citarabina (ensayo clínico IRIS) <sup>27, 41,42,43</sup>.

Imatinib actúa mediante una inhibición competitiva en el sitio de unión del ATP (trifosfato de adenosina) de la proteína BCR-ABL, lo cual resulta en el bloqueo de la fosforilación de proteínas involucradas en varias señales de transducción. Este fármaco muestra especificidad por BCR-ABL pero también por el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y por la tirocin cinasa c-kit, provocando apoptosis de las células afectadas. A pesar de los buenos resultados obtenidos con imatinib, aproximadamente 33% de los pacientes con LMC no logran una respuesta citogenética completa (RCyC), otros tantos son resistentes al tratamiento y finalmente una minoría no toleran el medicamento por toxicidad relacionada <sup>28</sup>.

Las causas de resistencia al tratamiento con imatinib se dividen en 2 categorías: resistencia primaria (falla para lograr cualquier tipo de respuesta establecida por la European LeukemiaNet ELN, o la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y resistencia secundaria. La resistencia primaria puede ser dividida a su vez en resistencia hematológica primaria, la cual ocurre en 2-4% de los casos con falla para normalizar los conteos celulares dentro de los primeros 3 a 6 meses de iniciado el tratamiento; o resistencia citogenética primaria, la cual es más común y ocurre en aproximadamente 15 a 22% de pacientes que no logran ningún nivel de respuesta citogenética a los 6 meses, una respuesta citogenética mayor a los 12 meses o una respuesta citogenética completa a los 18 meses <sup>30</sup>. La resistencia secundaria ocurre en aquellos quienes previamente habían alcanzado y posteriormente perdieron la respuesta de acuerdo a las guías de tratamiento.

Los mecanismos de resistencia a imatinib pueden ser dependientes de BCR-ABL (amplificación del gen o mutaciones puntuales como T315I, Y253H y F255K) o independientes de BCR-ABL (incremento en la expresión de bombas de expulsión de fármacos como la glicoproteína-P; disminución en la expresión de transportadores hOCT1; secuestro de imatinib mediante el aumento en la expresión de la proteína sérica alfa1 glicoproteína ácida; baja concentración sérica del fármaco; vías de señalización alternas para la activación de BCR-ABL; niveles elevados del transcrito sintasa 1 de prostaglandina-endoperóxido/

ciclooxigenasa1, la cual codifica una enzima que metaboliza al imatinib). Otro aspecto importante en la resistencia al tratamiento es la adherencia al mismo, se ha estimado que tasas de adherencia menores a 75-90% se han correlacionado con peores resultados <sup>31</sup>.

Tabla 3. Monitorización de la respuesta al tratamiento en leucemia mieloide crónica (LMC).

REMISION HEMATOLOGICA COMPLETA		REMISION CITOGENETICA			RESPUESTA MOLECULAR	
1. Normalización de conteos celulares periféricos*		ANALISIS DE CARIOTIPO EN METAFASES, EN MÉDULA OSEA			PCR - CUANTITATIVO	
2. Desaparición de todos los signos y síntomas de LMC <sup>§</sup> .		RESPUESTA CITOGÉNÉTICA MAYOR 0-34% Ph+			RESPUESTA MOLECULAR COMPLETA	RESPUESTA MOLECULAR MAYOR
RESPUESTA HEMATOLOGICA OPTIMA	RESPUESTA CITOGÉNÉTICA A COMPLETA	RESPUESTA CITOGÉNÉTICA A PARCIAL	RESPUESTA CITOGÉNÉTICA A MENOR	SIN RESPUESTA CITOGÉNÉTICA A	transcritos de BCR-ABL Indetectables	BCR-ABL/ABL ratio de <0.1%
	0% de Ph+	1-35% Ph+	36-95% Ph+	>95% Ph+		(escala internacional)
<b>3 meses</b>	<b>12 meses</b>	<b>6 meses</b>	<b>3 meses</b>	-	-	<b>18 meses</b>
<small>*Normalización de la celularidad sanguínea periférica esta definida como plaquetas menores a <math>450 \times 10^9</math>, leucocitos menores a <math>10 \times 10^9</math>, ausencia de granulocitos inmaduros y menos del 5% de basófilos en el conteo diferencial.  <sup>§</sup>Incluye resolución de la esplenomegalia.            Ph, Filadelfia; LMC, Leucemia Mieloide Crónica; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.</small>						

El objetivo primario de la terapia para los pacientes con LMC es alcanzar la Respuesta Citogenética Completa. Aquellos que lo consigan tendrán una baja probabilidad de progresión de la enfermedad. También llegando a una Respuesta Molecular Mayor temprana (antes de los 18 meses de seguimiento). Por lo tanto la respuesta molecular debe ser monitorizada mediante reacción en cadena de la Polimerasa en tiempo real cada 3 meses en sangre periférica hasta la Respuesta Molecular Mayor y posteriormente cada 6 meses <sup>32</sup>. Algunos pacientes que podrían ser buenos candidatos al Imatinib, al iniciar el tratamiento mostraron intolerancia al mismo, que actualmente es sospechada cuando cumple uno o más de los siguientes criterios: cualquier evento de toxicidad no hematológica que atente contra la vida del paciente; toxicidad no hematológica

grado 3 o 4 que recurra a pesar de la reducción en la dosis y a pesar de tratar los síntomas; cualquier toxicidad no hematológica grado 2 que persista por más de un mes a pesar de las medidas de soporte óptimas; toxicidad hematológica grado 3 o 4 que no responda a medidas de soporte y que requiera reducción de dosis por debajo de la dosis efectiva mínima aceptada<sup>33</sup>.

Segunda Generación de Inhibidores de Tirocin Cinasa. Debido a la necesidad de mejorar los buenos resultados obtenidos con imatinib, se crearon inhibidores de segunda generación, sometidos a ensayos clínicos para determinar su eficacia y seguridad en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib, logrando mejorar las respuestas, pero también encontrando efectos adversos no despreciables, los más estudiados son: nilotinib, dasatinib y bosutinib. Cada uno de estos fármacos posee características que los hace excelentes fármacos indicados como primera línea o como rescate en resistencia o intolerancia a imatinib<sup>34,35,36</sup>. La duda de cuál de todos utilizar, conociendo que tienen respuestas similares, se resuelve cuando se toma en cuenta el perfil molecular de cada paciente, ya que cada medicamento es sensible o resistente a determinadas mutaciones de BCR-ABL, por ejemplo: Hochhaus y colegas, reportaron que la falla a dasatinib fue más comúnmente asociada con mutaciones en V229 y F317, mientras que la resistencia a nilotinib fue asociada con mutaciones en P-loop de Y253 y E255 o en el residuo F311 o F359. Una característica adversa común a estos inhibidores es que ninguno es activo cuando se encuentra la mutación T315I. Finalmente un inhibidor de tirocin cinasa conocido como PAN BCR-ABL, no solo muestra actividad frente a esta mutación si no también actúa con otras tirocin cinasas y actualmente está en investigación<sup>37</sup>. El uso del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en LMCha cayó de manera importante desde la introducción de los inhibidores de tirocin cinasa, sin embargo, aun permanece como una opción para pacientes en fase crónica, cuando se encuentra la mutación T315I, cuando no tienen o pierden la respuesta a inhibidores de segunda generación, y cuando son pacientes jóvenes con donador compatible que no han logrado respuesta citogenética mayor después de 12 meses de tratamiento y cuando estos tienen una alta

concentración media inhibitoria máxima de mutaciones (IC50) <sup>38</sup>. Recientemente (Octubre de 2012) la FDA autorizó mepesuccinato de omacetaxina para aquellos pacientes con mutación T315I y resistencia a imatinib, ejerce su acción a través de la inhibición reversible y transitoria de algunas proteínas no dependientes de BCR-ABL, mediante el bloqueo de función ribosomal, disminuyendo los niveles intracelulares de muchas proteínas antiapoptóticas, induciendo actividad antitumoral vía apoptosis <sup>39</sup>. Las opciones terapéuticas actuales más prometedoras incluyen combinaciones de inhibidores de tirosin cinasa e inhibidores de la vía Hedgehog, mepesuccinato de omacetaxina, vacunas y agentes hipometilantes<sup>40</sup>.

### **El Problema en México.**

En nuestro Hospital desde el año 2003 se tiene la oportunidad de utilizar Imatinib para el tratamiento de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica de novo, gracias al apoyo del Programa Internacional de Asistencia al Paciente con Gleevec (GIPAP) que es uno de los programas de libre acceso para pacientes con cáncer, más completos y de mayor alcance que se haya desarrollado a escala global. Novartis diseñó GIPAP para proporcionar Glivec (imatinib) libre de costo para los pacientes elegibles en los países en desarrollo que cumplan con las directrices médicas y socioeconómicas específicas. A través de la Fundación Max (Max Foundation), GIPAP también proporciona información y asistencia de referencia a los pacientes, sus familiares y cuidadores. GIPAP está ayudando a los pacientes en 79 países en todo el mundo. A la fecha, el número de pacientes que han recibido Glivec gratuito a través GIPAP en colaboración con la Max Foundation es 57690.

La información acerca del uso de Imatinib en Latinoamérica es limitada, y la experiencia nacional en este ámbito se compone de los siguientes trabajos: ensayo clínico aleatorizado que comparó imatinib con imatinib-citarabina en la terapia de primera línea de pacientes con leucemia mieloide crónica Ph+, desarrollado por el Grupo Colaborativo Mexicano de Leucemia en 112 pacientes con seguimiento de cuatro años; el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y

Nutrición Salvador Zubirán publicó sus resultados con 99 pacientes con LMC de los que 57 habían recibido imatinib, la mediana de edad para el grupo total fue de 37 años, y la tasa de respuesta citogenética completa fue muy favorable para imatinib contra los demás tratamientos <sup>44,45</sup>. El grupo GIPAP de leucemia mieloide crónica también ha reportado resultados en 417 pacientes en todas las fases de la enfermedad (con predominio de la fase crónica) y de los que cerca de la mitad eran del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), con una mediana de edad de 39 años, sin diferencias en supervivencia en los pacientes tratados en fase crónica temprana o tardía ni por riesgo de Sokal. Al contar también con el apoyo de GIPAP desde hace 10 años, los integrantes del servicio de Hematología del Hospital General de México queremos compartir nuestra propia experiencia en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica con imatinib del 2003 al 2013, que formará parte de los reportes latinoamericanos con mayor número de pacientes.

### ***Justificación***

Los resultados obtenidos en este estudio descriptivo servirán como evidencia científica de autoevaluación y para compararlos con resultados de reportes de series de otras partes del mundo ya que hasta el momento los excelentes porcentajes de sobrevida y respuesta al tratamiento reportados en grandes ensayos clínicos aleatorizados no han sido del todo reproducibles. Esto dará pauta para generar nuevas hipótesis, para ser soporte de próximos estudios analíticos y para justificar la continuidad del apoyo farmacológico en nuestra población.

### ***Objetivos***

#### **Objetivo General**

Determinar la sobrevida global y la respuesta al tratamiento (respuesta hematológica a los 3 meses, respuesta citogenética parcial y completa a los 6, 12, 18 meses y hasta el término del estudio) , de pacientes con Leucemia

Miелоide Crónica tratados con Imatinib del 1ro. de enero de 2003 al 31 de mayo de 2013 en el Hospital General de México O.D.

### **Objetivos Específicos**

- Comparar los resultados con los reportados en la literatura en otros países.
- Reportar la frecuencia de mala adherencia al tratamiento.
- Reportar la frecuencia de toxicidad hematológica y no hematológica producida por imatinib.
- Correlacionar grados de riesgo de los Índices Pronósticos SOKAL, HASFORD y EUTOS obtenidos al inicio del tratamiento, con la respuesta al tratamiento final.

### ***Hipótesis***

Este trabajo no cuenta con hipótesis por tratarse de un estudio descriptivo.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## ***Tipo de estudio***

Descriptivo, Epidemiológico, Observacional, Longitudinal, Retrospectivo.

## ***Población en estudio.***

Pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica de novo tratados con Imatinib en el Hospital General de México del 1ro. de enero de 2003 al 31 de mayo del 2013.

## ***Criterios de inclusión, exclusión y eliminación***

### ***a) Criterios de Inclusión.***

1. Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico clínico, morfológico, citogenético y/o molecular de Leucemia mieloide crónica por medio del hallazgo de t(9;22)(q34;q11) o de su transcrito BCR-ABL en pruebas rutinarias morfológicas de médula ósea y sangre periférica, cariotipo, FISH y/o reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa reversa, a quienes se les haya otorgado Imatinib como parte del programa GIPAP.
2. Pacientes con fase crónica, acelerada o blástica.

### ***b) Criterios de No Inclusión.***

1. Pacientes que recibieron algún inhibidor de tirocin cinasa como Imatinib, Nilotinib, Dasatinib por parte de otra Institución de Salud (IMSS, ISSSTE).
2. Pacientes que hayan tenido apoyo por parte del programa GIPAP por otra enfermedad con t(9;22) como: Leucemia Linfoblástica Aguda, Leucemia Mieloide Aguda o Mastocitosis.
3. Pacientes que por su elección o por intolerancia al imatinib, se hayan tratado con otro tipo de medicamentos.
4. Pacientes en los que no se cuente con el expediente clínico al momento de la recolección de datos o que éste no tenga información suficiente para poder caracterizarlo.

c) Criterios de Eliminación.

1. Pacientes que por cualquier causa hayan recibido menos de 3 meses de tratamiento con imatinib.

### ***Variables y escalas de medición***

- Sobrevida Global: *Variable dependiente. Cuantitativa discreta. (meses)*
- Sobrevida Libre de Progresión: *Variable dependiente. Cuantitativa discreta (meses).*
- Respuesta al Tratamiento: *Variable dependiente. Cualitativa binominal. (respuesta hematológica a los 3 meses de tratamiento, respuesta citogenética a los 6,12, 18 meses de tratamiento) ver definiciones en la Tabla 3.*
- Adherencia al Tratamiento: *Variable independiente. Cualitativa binominal.*
- Índices Pronósticos (Sokal, Hasford, EUTOS): *Variable Independiente. Cualitativa categórica. (alto, intermedio, bajo).*
- Edad: *Variable independiente cualitativa binominal (mayores de 60 años, menores de 60 años).*

### ***Recolección de datos y análisis de los resultados***

Se realizó una búsqueda exhaustiva de expedientes clínicos en el archivo del servicio de Hematología ubicado en el segundo piso del pabellón 111-D del Hospital General de México, se revisaron y capturaron las fechas de diagnóstico, inicio de imatinib y las características clínicas, bioquímicas y algunos otros parámetros de laboratorio de la citometría hemática al diagnóstico, a los 3, 6, 12, 18 meses y posteriormente cada año, hasta el momento de su última consulta y/o fecha de fallecimiento o suspensión del tratamiento. Esta captura se

llevó a cabo en expedientes catalogados como “activos”, “fallecimientos”, “altas voluntarias y cambios de hospital”, de enero de 2003 a mayo de 2013.

Se utilizó estadística descriptiva para evaluar la distribución de frecuencias de las variables. La correlación entre la supervivencia global y libre de progresión con los diferentes resultados de tratamiento, datos clínicos e índices Pronósticos se realizó con la prueba de Chi cuadrada de Pearson. Particularmente para el análisis de supervivencia se tomó en cuenta la fecha de diagnóstico, inicio de imatinib y la fecha final de seguimiento, de fallecimiento o abandono. Se aplicó curva de supervivencia de Kaplan-Meier y de Long-Rank. Se utilizó el programa estadístico S.P.S.S. versión 15 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, USA) y se consideró como estadísticamente significativo un valor de p menor de 0.05.

### ***Implicaciones Éticas del Estudio***

Esta investigación al ser un estudio retrospectivo únicamente documental, en el que no se identificó al paciente ni se trataron aspectos sensibles de su conducta, se considera como sin riesgo para los involucrados.

## **RESULTADOS**

De un total de 210 pacientes registrados en el protocolo GIPAP en el Hospital General de México, se incluyeron 160 pacientes que contaron con expediente clínico disponible, de los cuales 145 fueron útiles para el estudio. Provenientes de 14 diferentes Estados de la República, el Distrito Federal ocupó sólo el 20% (29) de ellos. Al momento de la recolección de los datos, se encontraban vivos el 80% (116). La edad promedio al diagnóstico fue de 45 años, el 23% mayores de 60 años, el paciente más joven tenía 15 años y el más viejo 95 años, el cual murió por progresión de la enfermedad después de 4 años de seguimiento (tabla 4).

Tabla 4. Características clínicas y de Laboratorio de los pacientes.

Características	Media	Mínimo	Máximo
Edad	46	15	95
Plaquetas	609	61	3475
basofilos	7	0	29
Eosinofilos	5	0	16
Blastos	5	0	76
Hb	10.7	4.8	16.3
TamBazo	14	0	33
TamHigado	3	0	15
DHL	679	135	2340
Urea	31.1	9.5	220.0
Creat	1.0	.4	7.0
Albumina	3.8	2.1	6.0
Bt	.8	.1	7.1
AU	6.5	1.4	20.0

El tiempo promedio de diagnóstico e inicio del imatinib fue de 5.7 meses. Dentro de los paraclínicos se encontró que el promedio de leucocitos, plaquetas y hemoglobina al diagnóstico fue de  $242 \times 10^9/L$ ,  $608 \times 10^9/L$  y  $10.7 \text{ g/dL}$  respectivamente.

Se diagnosticaron en Fase Crónica al 90.5% de los pacientes, 6.8% en Fase Acelerada y 2.7 en Fase Blástica. EN los parametros bioquímicos el promedio de Deshidrogenasa Láctica fue de 679 U/L. Al tomar en cuenta las comorbilidades encontramos que el cerca del 40% presentaba al menos una, llamando la atención que alcoholismo y tabaquismo fueron las mas comunes, seguidas por Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial, sólo un paciente con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana en tratamiento Antirretoviral, y un conteo de CD4 por encima de >200 células.

El 46.8% de los pacientes tuvieron un puntaje Sokal alto, y el 42% fueron de riesgo intermedio. Según el Índice pronóstico EUTOS el 58.6% de los pacientes tuvieron un puntaje alto, lo que significa que 85 pacientes no iban a lograr una respuesta citogenética completa después de 18 meses de tratamiento. Tres pacientes acudieron al servicio de Urgencias por priapismo como manifestación clínica inicial de Leucemia Mieloide Crónica.

Dentro de los recursos diagnósticos la genética sólo fue positiva al diagnóstico en 20% de los casos, y tuvo que ser necesario el hallazgo del transcrito BCR-ABL por FISH o PCR-RT. Los cariotipos mostraron otras anomalías genéticas iniciales aunadas a la t(9:22) tales como: trisomía 8, trisomía 19, hipodiploidías e hiperdiploidías. En el FISH de manera característica se encontró rearrreglo del derivativo 9 en 8 casos (5.5%), doble cromosoma Ph en el (1.3%). Una vez iniciado el imatinib, se reportaron los síntomas mas frecuentes atribuidos al tratamiento dentro de los primeros 6 meses, el mas comun fue dolor abdominal y síntomas gastrointestinales (43%), seguido por edema (33%), dolor óseo (26%) y dermatosis (12.4%). Se reportó sólo un caso de Falla Hepática progresiva.

La toxicidad hematológica que produjo el imatinib dentro de los primeros 6 meses de tratamiento se clasificó como grado 4 (2.7%), grado 3 (3.4%), grado 2 (20%) que en algún momento ameritaron la disminución o retiro del fármaco (Tabla 5 y 6).

Tabla 5. Motivo de suspensión o disminución de la dosis inicial del tratamiento dentro de los primeros 3 meses de su consumo.

Motivo de Suspensión o disminución de dosis	Recuento	% del N de la tabla
• No se suspendio los primeros 3 meses	103	71.0%
• Toxicidad hematológica (suspensión o disminución de dosis)	34	23.4%
• Intolerancia	4	2.8%
• Embarazo	1	.7%
• Crisis blastica	1	.7%
• Abandono	2	1.4%

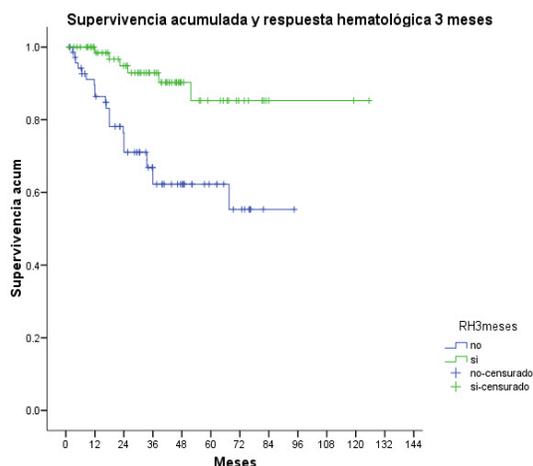
Tabla 6. Toxicidad Hematológica dentro de los primeros 3 meses de tratamiento.

		Recuento	% del N de la tabla
Toxicidad Hematológica	grado 0	35	24.1%
	grado1	71	49.0%
	grado2	30	20.7%
	grado 3	5	3.4%
	grado 4	4	2.8%

### Respuesta al Tratamiento a los 3 meses.

La respuesta Hematológica a los 3 meses de tratamiento se alcanzó en el 51% de los pacientes, y esto impacto de manera significativa con la sobrevida acumulada (figura 2). La respuesta citogenética mayor se alcanzó tempranamente en 20% de los pacientes (RCyC 8.2%, RCyP 11.7%).

Figura 2. Supervivencia acumulada y Respuesta Hematológica a 3 meses y prueba de Igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de RH3



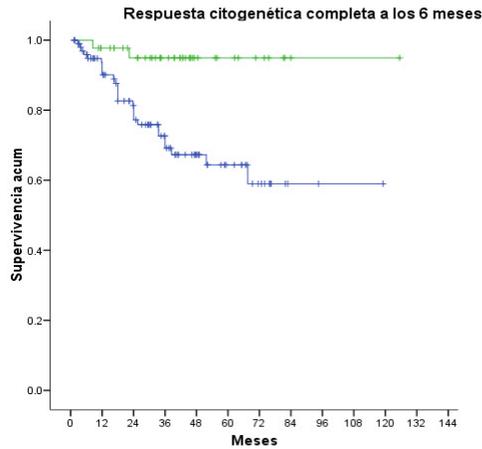
RH3meses	Media(a)			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
no	64.197	5.013	54.372	74.023
si	112.016	5.395	101.441	122.591
Global	96.546	4.872	86.997	106.094

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	12.754	1	.000

### Respuesta al Tratamiento a los 6 meses.

A los 6 meses de tratamiento de los 145 pacientes, 4 suspendieron el tratamiento por Crisis Blastica (3) y abandono (1). Mejoró la respuesta hematológica con respecto a la obtenida a los 3 meses (61% vs 51%), y la meta internacional de respuesta citogenética parcial se alcanzo en el 60% de los pacientes, llamando la atención que ya para este momento la Respuesta Citogenética completa subió de un 20 a un 30.3%. Estos resultados también fueron estadísticamente significativos cuando se les comparó con la sobrevida acumulada como se muestra en la figura 3 y 4.

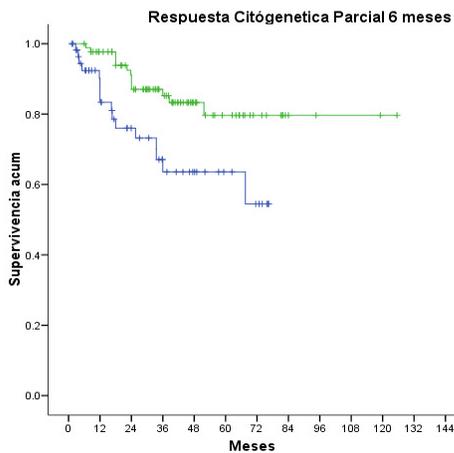
Figura 3. Respuesta citogenética completa a los 6 meses de tratamiento y prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de RCyC6.



RCyC6	Media(a)			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inf	Límite sup	Límite inf	Límite sup
no	82.216	5.936	70.581	93.851
si	119.958	3.826	112.459	127.457
Global	96.546	4.872	86.997	106.094

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	10.047	1	.002

Figura 4. Respuesta citogenética parcial a a los 6 meses de tratamiento. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de RCyP6.



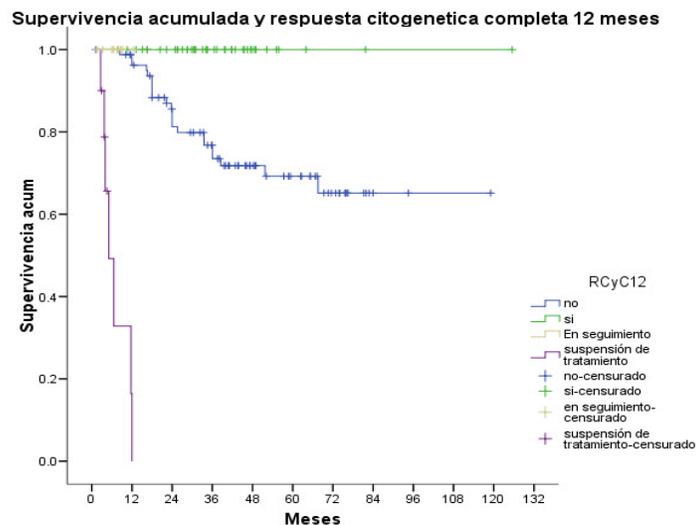
RCyP6 mes	Media(a)			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
no	54.478	4.450	45.756	63.201
si	105.733	5.122	95.694	115.772
Global	96.546	4.872	86.997	106.094

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7.505	1	.006

### Respuesta al Tratamiento a los 12 meses.

A los 12 meses de tratamiento de los 141 pacientes, 10 suspendieron el tratamiento por Crisis Blastica (6) y abandono (4). Se mantuvo la respuesta hematológica con un 62% y la meta internacional de respuesta citogenética completa se alcanzó en el 30% de los pacientes, elevando 8 % más la RcyP (68%) con respecto a los 6 meses. Lo cual es significativo cuando se compara la supervivencia global de los pacientes que lograron la RcyC y aquellos que no (Figura 5). Para este momento la mortalidad relacionada con el tratamiento fue de 7%.

Figura 5. Supervivencia acumulada y respuesta citogenética completa a los 12 meses. Se observan 3 líneas de seguimiento, que representan a los pacientes que lograron RcyC, a aquellos que no, y aquellos que por algún motivo abandonaron el tratamiento.



### Respuesta al Tratamiento a los 18 meses.

La Respuesta al tratamiento a los 18 meses presentó una meseta o detención en la mejoría observada anteriormente, según las guías actuales se tendrá que buscar lograr o mantener la RcyC y elevar la tasa de RcyP. Con respecto a los 6 meses anteriores, aquí la RH disminuyó a 53%, la RcyC mejoró discretamente a 31% y la RcyP cayó 6% (62%).

## Estado Actual

Después de un seguimiento promedio de 74.6 meses, el estado actual de nuestros pacientes es favorable: al momento del estudio se mantenían únicamente con Respuesta hematológica el 6.2%, con RCyP el 20% y con RCyC el 40% de los pacientes, eso quiere decir que el 66.2% de los pacientes alcanzaron algún grado de respuesta al momento actual. Hubo 19 muertes por progresión a crisis blástica (13.1%), y otros 3 pacientes (2.0%) fallecieron por causas atribuibles a la toxicidad hematológica del medicamento (Figura 6). Con respecto a la adherencia del tratamiento, tuvimos 37 pacientes (25.5%) que aminoraron no haber consumido el medicamento en más de una ocasión. La supervivencia global se calcula en 82% (119 pacientes) y la supervivencia libre de progresión en 66% (96 pacientes).

Figura 6. Situación Actual. Se reparten en 5 grupos: Muerte por crisis blástica, sin respuesta o pérdida de la respuesta, respuesta hematológica, respuesta citogenética parcial, y respuesta citogenética completa.

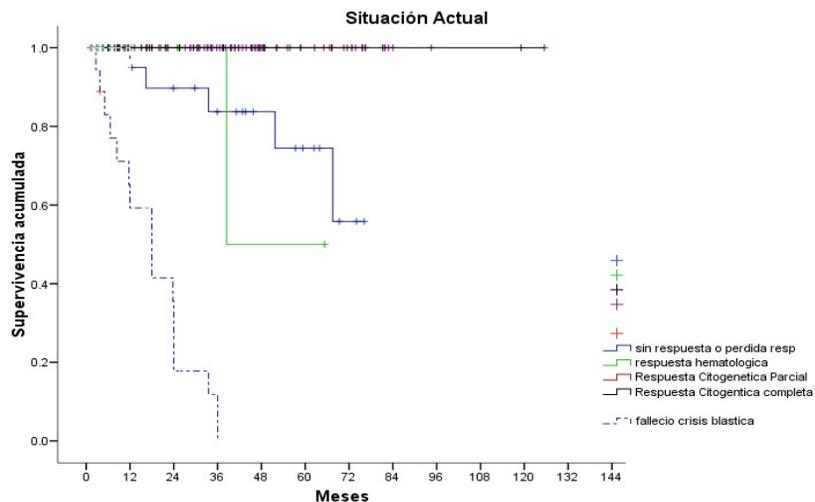
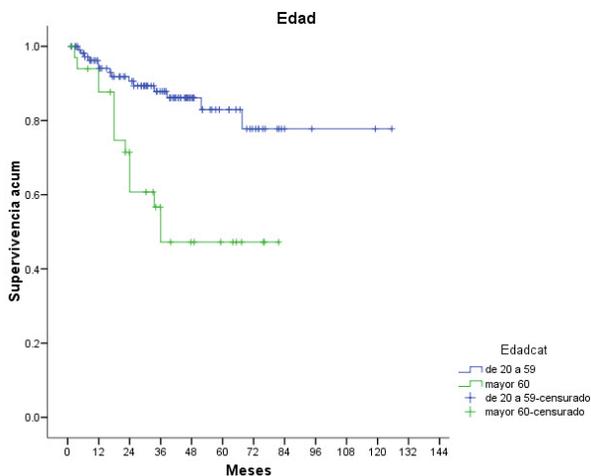


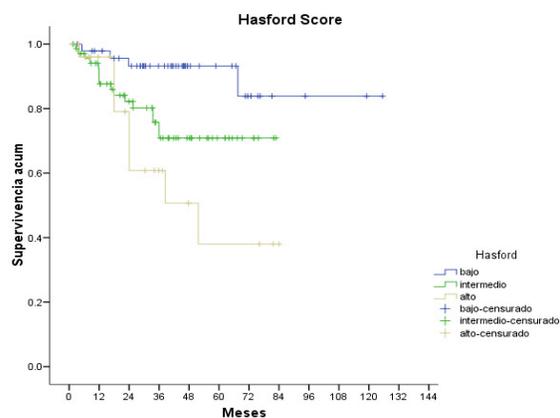
Figura 7. Sobrevida acumulada con respecto a los grupos etarios. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Edad.



Edad	Media(a)			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
de 20 a 59	105.362	5.242	95.086	115.637
mayor 60	49.925	5.852	38.455	61.396
Global	96.546	4.872	86.997	106.094

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	14.768	1	.000

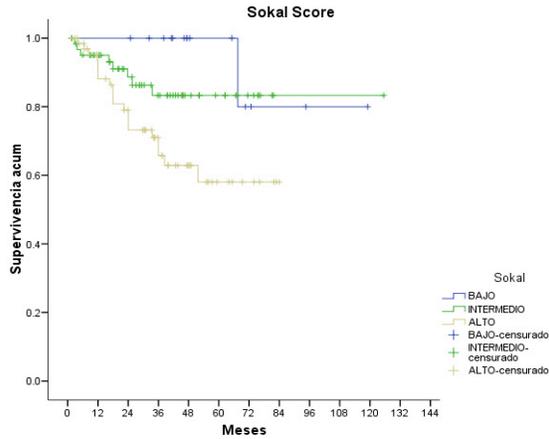
Figura 8. Sobrevida Acumulada en relación al Índice Pronóstico Hasford que divide a los pacientes en bajo, intermedio y alto riesgo. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Hasford.



Hasford	Media(a)			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
bajo	112.620	6.473	99.933	125.307
intermedio	64.566	3.909	56.904	72.228
alto	49.969	7.696	34.885	65.053
Global	96.546	4.872	86.997	106.094

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	10.898	2	.004

Figura 9. Sobrevida Acumulada en relación al Índice Pronóstico Sokal que divide a los paccintes en bajo, intermedio y alto riesgo. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Sokal.



Sokal	Media(a)			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
BAJO	108.786	9.225	90.705	126.867
INTERMEDIO	107.603	5.865	96.107	119.099
ALTO	59.237	4.416	50.582	67.892
Global	96.546	4.872	86.997	106.094

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	8.421	2	.015

## **DISCUSIÓN**

En este trabajo se evaluaron las principales características clínicas y de laboratorio de 145 pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica y representa una de las series mas grandes reportadas en Latinoamérica acerca de la experiencia en 10 años de tratamiento con Imatinib como terapia de primera línea, con un seguimiento promedio de casi 75 meses, fue posible estimar la Sobrevida Global, la Sobrevida Libre de Progresión y las diferentes respuestas al tratamiento obtenidas mediante estudios de laboratorio, citogenéticos y moleculares (reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa reversa). Basados en las evidencias publicadas por la European Leukemia Net, los criterios de respuesta al tratamiento fueron comparados con reportes similares de otras partes del mundo y por supuesto con el ensayo clínico mas grande hasta el momento y de mayor significancia que hasta la fecha sigue publicando sus resultados año con año (estudio IRIS).

Se conoce ampliamente que los resultados del estudio IRIS no han sido reproducidos “en la vida real”, por ejemplo, en nuestra experiencia observamos una RCyC a los 6 años de 40% lo que contrasta con lo reportado por Hochhaus y O’Brien en el 2009 <sup>42</sup>, cuando analizaron la sobrevida y respuesta al tratamiento de los pacientes sometidos al protocolo IRIS con un 63% de RCyC en el mismo tiempo de seguimiento. Reportaron también una sobrevida global de 88% a 6 años que comparada con la nuestra (82%) parece ser un buen resultado tomando en cuenta las condiciones de control estricto que requiere un ensayo clínico. Observamos que aquellos pacientes que lograron respuesta citogenéticas de manera tempranas no solo no perdieron esa respuesta sino que la mejoraron y la mantuvieron por mas tiempo, ésto en relación a los referido por *Deininger et al. en el 2009*, *Druker et al. en el 2006*, *Hueges et al. y O’ Brien et al. en el 2003* <sup>27,41,46,47</sup>, quienes consideraron a la Respues Citogenética como el estándar de

oro para la evaluación de la respuesta optima y para predecir resultados a largo plazo.

La tolerancia al imatinib ha representado un reto para el equipo médico, al tener que modificar dosis y en ocasiones suspenderlas, los efectos adversos mas comunes reportados en nuestro estudio son muy similares a los reportados en la literatura por *Jabbour et al en el 2011* y *O'Brien et al en el 2003*<sup>33,41</sup>, que por orden de frecuencia, las alteraciones gastrointestinales, el dolor óseo y el edema periférico son la sintomatología mas común. Tanto las manifestaciones clínicas como la toxicidad hematológica forma parte de los mas graves problemas que se oponen a la adherencia al tratamiento. Se pudo evaluar la adherencia de manera indirecta al revisar todas y cada una de las notas médicas en donde se comentaba el apego al consumo de imatinib. De esta forma se estimó la mala adherencia en nuestros pacientes de 25%, lo cual se ha corroborado según los reportes de *Darkow et al en el 2007*, *Marin et al en el 2010* y *Noens et al en el 2009*<sup>31,48,49</sup>, que una adherencia menor al 75% se correlacionó con peores resultados. Finalmente en cuanto a los índices pronósticos encontramos que EUTOS, no mostró ser predictivo de sobrevida y de resultados en nuestros pacientes, mismos hallazgos fueron publicados por *Jabbour et al. en 2012*<sup>50</sup>, cuando intentaron validar la escala pronóstica al aplicarla en 465 pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con dosis estándar de imatinib, en un seguimiento de 69 meses, sin encontrar diferencias significativas en pacientes con puntaje alto y bajo.

## **CONCLUSIONES**

Este trabajo ha permitido conocer la experiencia de una década de tratamiento de primera línea en 145 pacientes con Leucemia Mieloide Crónica de novo, determinar la eficacia y seguridad de Imatinib, y conocer la Supervivencia Global y libre de progresión (82% y 66% respectivamente) en un promedio de 74.6 meses de seguimiento. Al mismo tiempo nos mostró que el índice pronóstico Hasford a diferencia de EUTOS, tiene un comportamiento acorde a los resultados y finalmente que la adherencia al tratamiento impacta de manera significativa, sobre todo en estudios catalogados como “de la vida real” como el nuestro.

## **REFERENCIAS**

1. McCulloch EA. Stem cell renewal and determination during clonal expansion in normal and leukaemic haemopoiesis. *Cell Prolif.* 1993;26(5):399.
2. OMS 4ta ed. 2008
3. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1999;341(3):164.
4. Nowell, PC, Hungerford, DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960; 132:1197.
5. Heisterkamp N, Stephenson JR, Groffen J, Hansen PF, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. Localization of the c-ab1 oncogene adjacent to a translocation break point in chronic myelocytic leukaemia. *Nature.* 1983;306(5940):239.
6. Abelson HT, Rabstein LS. Lymphosarcoma: virus-induced thymic-independent disease in mice. *Cancer Res.* 1970;30(8):2213
7. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell* 1984;36(1):93.
8. The chronic myelogenous leukemia-specific P210 protein is the product of the bcr/abl hybrid gene.  
Ben-Neriah Y, Daley GQ, Mes-Masson AM, Witte ON, Baltimore D  
*Science.* 1986;233(4760):212.
9. Melo JV, Gordon DE, Cross NC, Goldman JM. The ABL-BCR fusion gene is expressed in chronic myeloid leukemia. *Blood.* 1993;81(1):158.
10. Huntly BJ, Bench A, Green AR Double jeopardy from a single translocation: deletions of the derivative chromosome 9 in chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2003;102(4):1160.
11. Castagnetti F, Testoni N, Luatti S, Marzocchi G, Mancini M, Kerim S, Giugliano E, Albano F, Cuneo A, Abruzzese E, Martino B, Palandri F, Amabile M, Iacobucci I, Alimena G, Pane F, Martinelli G, Saglio G, Baccarani M, Rosti G. Deletions of the derivative chromosome 9 do not influence the response and the outcome of chronic myeloid leukemia in early chronic phase treated with imatinib mesylate: GIMEMA CML Working Party analysis. *J Clin Oncol.* 2010;28(16):2748.

11. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Shan Jianqin, et al. Prognostic Impact of Deletions of Derivative Chromosome 9 in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia Treated With Nilotinib or Dasatinib. *Cancer* 2011;117:5085–93.
12. Jonuleit T, Peschel C, Schwab R, van der Kuip H, Buchdunger E, Fischer T, Huber C, Aulitzky WE. Bcr-Abl kinase promotes cell cycle entry of primary myeloid CML cells in the absence of growth factors. *Br J Haematol.* 1998;100(2):295.
13. Traer E, MacKenzie R, Snead J, Agarwal A, Eiring AM, O'Hare T, Druker BJ, Deininger MW. Blockade of JAK2-mediated extrinsic survival signals restores sensitivity of CML cells to ABL inhibitors. *Leukemia.* 2012 May;26(5):1140-3.
14. Hoelbl A, Schuster C, Kovacic B, Zhu B, Wickre M, Hoelzl MA, Fajmann S, Grebien F, Warsch W, Stengl G, Hennighausen L, Poli V, Beug H, Moriggl R. Stat5 is indispensable for the maintenance of bcr/abl-positive leukaemia. *EMBO Mol Med.* 2010;2(3):98
15. Afar DE, McLaughlin J, Sherr CJ, Witte ON, Roussel MF. Signaling by ABL oncogenes through cyclin D1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(21):9540
16. Strife A, Lambek C, Wisniewski D, Wachter M, Gulati SC, Clarkson BD. Discordant maturation as the primary biological defect in chronic myelogenous leukemia. *Cancer Res.* 1988;48(4):1035.
17. Dubrez L, Eymin B, Sordet O, Droin N, Turhan AG, Solary E. BCR-ABL delays apoptosis upstream of procaspase-3 activation. *Blood.* 1998;91(7):2415.
18. Bazzoni G, Carlesso N, Griffin JD, Hemler ME. Bcr/Abl expression stimulates integrin function in hematopoietic cell lines. *J Clin Invest.* 1996;98(2):521
19. Mashal R, Shtalrid M, Talpaz M, Kantarjian H, Smith L, Beran M, Cork A, Trujillo J, Gutterman J, Deisseroth A. Rearrangement and expression of p53 in the chronic phase and blast crisis of chronic myelogenous leukemia. *Blood.* 1990;75(1):180.
20. Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer.* 2012;118(12):3123.
21. Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *Br J Haematol.* 1997;96(1):111.
22. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1999;341(3):164.

23. Spiers AS, Bain BJ, Turner JE. The peripheral blood in chronic granulocytic leukaemia. Study of 50 untreated Philadelphia-positive cases. *Scand J Haematol.* 1977;18(1):25.
24. Cortes JE, Talpaz M, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Verstovsek S, Rios MB, Shan J, Kantarjian HM. Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: an evaluation of the World Health Organization proposal. *Cancer.* 2006;106(6):1306.
25. Score J, Calasanz MJ, Ottman O, Pane F, Yeh RF, Sobrinho-Simões MA, Kreil S, Ward D, Hidalgo-Curtis C, Melo JV, Wiemels J, Nadel B, Cross NC, Grand FH. Analysis of genomic breakpoints in p190 and p210 BCR-ABL indicate distinct mechanisms of formation. *Leukemia.* 2010 Oct;24(10):1742-50
26. Martiat P, Mecucci C, Nizet Y, Stul M, Philippe M, Cassiman JJ, Michaux JL, Van den Berghe H, Sokal G. P190 BCR/ABL transcript in a case of Philadelphia-positive multiple myeloma. *Leukemia.* 1990;4(11):751.
27. Druker, B., Guilhot, F., O' Brien, S., Gathmann, I., Kantarjian, H., Gattermann, N. et al.; IRIS Investigators Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2408–2417.
28. Druker, B. and Lydon, N. Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 2000; 105: 3–7.
29. Hughes, T., Hochhaus, A., Branford, S., Muller, M., Kaeda, J., Foroni, L. et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 2010;116: 3758–3765.
30. Shah, N. Medical management of CML. *Hematology Am Soc Cancer Educ Program* 2007 371–375.
31. Marin, D., Bazeos, A., Mahon, F., Eliasson, L., Milojkovic, D., Bua, M. et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2381–2388.
32. O'Brien, S., B.E., Abboud, C. N., Akhtari, M., Altman, J., Berman, E., DeAngelo, D. J. et al.; NCCN Chronic Myelogenous Leukemia Panel and (Internet), M.N.C.C.n. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myeloid leukemia. (2011)
33. Jabbour, E., Deininger, M. and Hochhaus, A. Management of adverse events

associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2011<sup>a</sup>; 25: 201–210.

34. Mauro, M., Baccarani, M., Cervantes, F., Lipton, H., Matloub, R., Sihna, R. et al. Dasatinib 2-year efficacy in patients with chronic- phase chronic myeloid leukemia with resistance or intolerance to imatinib (START-C). *J Clin Oncol* 2009; 26: abstract 7009.

35. Brave, M., Goodman, V., Kaminskas, E., Farrell, A., Timmer, W., Pope, S. et al. Sprycel for chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia resistant to or intolerant of imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 352–359.

36. Kantarjian, H., Giles, F., Bhalla, K.N., et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*; 2010 DOI: 10.1182/blood-2010-03-277152

37. Hochhaus, A., Kreil, S., Corbin, A., La Rosee, P., Muller, M., Lahaye, T. et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia* 2002; 16: 2190–2196.

38. Baccarani, M., Cortes, J., Pane, F., Niederwieser, D., Saglio, G., Apperley, J. et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041–6051.

39. Perez-Galan, P., Roue, G., Villamor, N., Campo, E. and Colomer, D. The BH3-mimetic GX15-070 synergizes with bortezomib in mantle cell lymphoma by enhancing Noxa-mediated activation of Bak. *Blood* 2007;109: 4441–4449

40. *Ther Adv Hematol* (2013) 4(2) 103–117. Management of imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia. Pavan Kumar Bhamidipati, Hagop Kantarjian, Jorge Cortes, A. Megan Cornelison and Elias Jabbour

41. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348(11):994-1004

42. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009;23(6):1054-1061.

43. O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, et al. International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP)

treated with Imatinib (IM) [abstract]. *Blood* 2008;112(11):76. Abstract 186.

44. Aguayo A, Garcia-Alvarez E, Cazares-Ordonez Y, et al. Chronic Myeloid Leukemia: A Clinico epidemiologic and Therapeutic Description of a Single Institution in Mexico City. *Clin Leuk* 2008;2:261-66.

45. Ayala M, Hurtado R, Nacho K, et al. Compassionate Use of Nilotinib (AMN107) in Mexican Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) Resistant or Intolerant to Imatinib. *Blood* 2007;110:abstract 4578.

46. Deininger, M., O'Brien, S., Guilhot, F., Goldman, J., Hochhaus, A., Hughes, T. et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2009;114: 462.

47. Hughes, T., Kaeda, J., Branford, S., Rudzki, Z., Hochhaus, A., Hensley, M. et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;349: 1423–1432.

48. Darkow, T., Henk, H., Thomas, S., Feng, W., Baladi, J., Goldberg, G. et al. Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated healthcare costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. *PharmacoEconomics* 2007; 25: 481–496.

49. Noens, L., van Lierde, M., De Bock, R., Verhoef, G., Zachee, P., Berneman, Z. et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009; 113: 5401–5411.

50. Jabbour E, Cortes J, Nazha A, O'Brien Z, Quintas-Cardama A, Pierce S, Garcia-Manero G, Kantarjian H. EUTOS score is not predictive for survival and outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a single institution experience. *Blood* 2012; 119: 4524-4526