



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

# **TESIS**

**RESPUESTA MOLECULAR TEMPRANA A 3 MESES, COMO  
PREDICTOR DE RESPUESTA CITOGENETICA COMPLETA A 6  
MESES EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA**

PARA OBTENER GRADO DE ESPECIALISTA EN:

## **HEMATOLOGÍA**

PRESENTA:

Dra. Claudia Leticia Avitia Raygoza

ASESOR:

Dr. José Luis Manuel Ayala Sánchez



CIUDAD DE MEXICO 2017



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.

**HOJA DE AUTORIZACION DE TESIS**

---

**DR JESUS ARENAS OSUNA**

**Jefe de División de Educación en Salud del HECMN La Raza.**

---

**DR JORGE VELA OJEDA**

**Profesor Titular del Curso Universitario de Hematología (UNAM)**

---

**DR. Claudia Leticia Avitia Raygoza**

**Residente de Cuarto Año de la Especialidad de Hematología**

**Núm. de registro**

**R- 2016-3501-139**

**RESPUESTA MOLECULAR TEMPRANA A 3 MESES, COMO PREDICTOR DE  
RESPUESTA CITOGENETICA COMPLETA A 6 MESES EN PACIENTES CON  
LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA**

1. SUMMARY.....	4
2. RESUMEN.....	5
3. ANTECEDENTES.....	6
4. MATERIAL Y METODOS.....	10
5. RESULTADOS.....	12
6. DISCUSION.....	20
7. CONCLUSIONES.....	22
8. BIBLIOGRAFIA.....	23

## **SUMMARY**

**BACKGROUND:** Chronic Myeloid Leukemia (CML) is myeloproliferative neoplasm of the hematopoietic stem cell, characterized by uncontrolled leukocyte proliferation and the presence of a balanced translocation between chromosomes 9 and 22, resulting in chimeric oncogene called BCR-ABL, with tyrosine kinase activity, giving signal leukemogenic. We evaluated the early molecular response at 3 months, as predictor of complete cytogenetic response at 6 months in patients with CML-CP.

**MATERIALS AND METHODS:** Study design: observational, longitudinal, retrospective. Sampling was convenient in patients diagnosed with CML-CP Ph+, who entered the Hematology service at the Specialty Hospital of National Medical Center “La Raza” in the period from May 2013 of September 2016.

The cytogenetic evaluation was by banding technique, in at least 20 metaphases. The BCR/ABL was evaluated with quantitative PCR.

**RESULTS:** We studied 66 patients, (30 women and 36 men), with middle age 45 years. When the molecular response was evaluated, the BCR-ABL transcript level was reduced by >10% in 28 patients (42.2%), ≤10% in 38 patients (57.57%). The complete cytogenetic response at 6 months was obtained in 57.57% and at 12 month in 77.27%.

**CONCLUSIONS:** The results obtained in high-risk patients with  $EMR \leq 10\%$ , have a lower expectation of reaching an MMR than in the low and intermediate risk of sokal patients, thus justifying the use of nilotinib in the first line of treatment CML-CP.

**Key words:** Chronic Myeloid Leukemia, Early molecular response, Major molecular response

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa de la célula tallo hematopoyética, caracterizada por proliferación descontrolada de leucocitos y presencia de translocación balanceada entre los cromosomas 9 y 22, originando un oncogén quimérico denominado BCR-ABL, con actividad cinasa de tirosina desregulada, dando señal leucemogénica. Evaluamos la respuesta molecular temprana a 3 meses, como predictor de respuesta citogenética completa a 6 meses en pacientes con LMC-FC.

**MATERIAL Y METODOS:** Diseño del estudio: observacional, longitudinal, retrospectivo. El muestreo fue a conveniencia, en pacientes con diagnóstico de LMC-FC Ph+ que ingresaron al servicio de Hematología en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo comprendido de mayo 2013 a septiembre de 2016.

La evaluación citogenética fue por técnica de bandeo, en por lo menos 20 metafases. El BCR/ABL se evaluó con PCR cuantitativa.

**RESULTADOS:** Se estudiaron 66 pacientes, (30 mujeres y 36 hombres), con una mediana de edad de 45 años. Al evaluarse la respuesta molecular se observó la reducción del nivel del transcrito BCR-ABL de  $>10\%$  en 28 pacientes (42.2%),  $\leq 10\%$  en 38 pacientes (57.57%). La respuesta citogenética completa a los 6 meses se obtuvo en el 57.57% y a los 12 meses de 77.27%.

**CONCLUSIONES:** Los resultados obtenidos en pacientes de riesgo alto con RMT  $\leq 10\%$ , tienen una expectativa menor de alcanzar una RMM que en los de riesgo bajo e intermedio de sokal, por lo que se justifica el uso de nilotinib en 1ra línea de tratamiento de la LMC-FC.

**Palabras clave:** leucemia mieloide crónica, respuesta molecular temprana, respuesta molecular mayor.

## ANTECEDENTES

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa de la célula tallo hematopoyética, que se caracteriza por una proliferación descontrolada de leucocitos de apariencia madura y la presencia de una translocación balanceada de los cromosomas 9 y 22, dando origen a un oncogén quimérico de dominado BCR-ABL, con una proteína con actividad desregulada de la cinasa de tirosina que da lugar a las señales leucemogénicas.<sup>1</sup>

Esta constituye entre el 15 a 20% de todos los casos de leucemias presentes en los adultos, con una incidencia proyectada a escala mundial de 1-2 casos por 100,000 habitantes año. En nuestra población es un poco menor con un incidencia aproximada de 0.8 casos por 100,000 habitantes año.<sup>1</sup> El 85% de los pacientes son diagnosticados en fase crónica. El curso clínico típico puede ser trifásico. La fase acelerada se define por 10-29% de blastos en sangre periférica o la médula ósea, > 20% de basófilos en sangre, trombocitosis o trombocitopenia no relacionados con terapia, o la evolución citogenética clonal. La fase blástica de la enfermedad se caracteriza por más del 30% de blastos en la sangre o la médula ósea o ya sea la infiltración blástica extramedular.<sup>1</sup>

Existen escalas pronósticas basadas en la edad, el tamaño del bazo y las células sanguíneas, las cuales se han establecido a partir de grandes poblaciones de pacientes en la época anterior a imatinib y de los cuales también permiten la discriminación de los grupos de riesgo con respecto a la terapia con medicamentos (escalas Sokal, Hasford, EUTOS y ELTS [I.A])<sup>2,3</sup>

Se utilizaron datos de 2060 pacientes de ELN/EUROS de manera prospectiva, donde se determinó que el valor estadístico de la escala de EUTOS validado en un conjunto de datos independiente. Por otra parte, su simplicidad permite ser de fácil aplicación en la práctica clínica. Una combinación de tamaño del bazo y de los basófilos fue determinado como el mejor predictor de RCgC. De hecho, en todos los estudios realizados en los últimos 50 años, el tamaño del bazo consistentemente ha sido identificado como un importante predictor del resultado del tratamiento. El tamaño del bazo proporciona una apreciación de la magnitud

de la hematopoyesis extramedular. El EUTOS predice que el 34% de pacientes de riesgo alto no podrán lograr una RCgC en 18 meses, esto no quiere decir que todas las decisiones de tratamiento deben estar basadas en el pronóstico, pero que la escala de EUTOS puede identificar los pacientes con un riesgo significativamente de mayor progresión y deterioro supervivencia, alertando así al médico tratante de la necesidad de vigilancia del paciente y la intervención terapéutica temprana.<sup>2,3</sup> Se desarrolló una puntuación de supervivencia EUTOS a largo plazo (ELT), la cual incluye edad, bazo, blastos y plaquetas, realizado sobre la base de 2205 en pacientes adultos. El cual determinó una mayor probabilidad de la LMC relacionada con la muerte y supervivencia global comparada con el Sokal, así como el Euro del EUTOS. Alrededor del 60% de los pacientes se asignaron a riesgo bajo, con un resultado muy prometedor a largo plazo después del inicio de tratamiento con Imatinib. Por último, el riesgo, la respuesta citogenética y molecular proporcionan información pronóstica útil como variables dependientes del tiempo. La importancia pronóstica de remisión citogenética completa (RCgC) se ha establecido desde el interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) y más recientemente en la era de los inhibidores de cinasa de tirosina (ICTs) se ha definido la respuesta molecular temprana (RMT).<sup>3</sup> En algunos casos (3-5%) el cromosoma Ph no puede ser detectado, y la confirmación del diagnóstico se basa en métodos de citogenética molecular, por ejemplo hibridación in situ fluorescente (FISH) o reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa (RT-PCR). La LMC atípica según la clasificación de la OMS es BCR-ABL negativo, carece basofilia y muestra más o menos displasia pronunciada de eritrocitos, granulocitos y/o megacariopoyesis. En esta época el tratamiento farmacológico es superior a trasplante alogénico de células tallo hematopoyéticas (TaCTH) en tratamiento de primera línea de la LMC, debido al riesgo de morbi-mortalidad relacionada a trasplante. Por lo tanto la terapia inicial con TaCTH ya no es recomendada [II, A].<sup>4</sup>

El monitoreo molecular proporciona información pronóstica importante en los pacientes sometidos a terapia, la PCR cuantitativa tiempo real (qPCR) para estimar la cantidad de BCR-ABL1. Los resultados se expresan en una escala internacional



(IS) como un porcentaje, con el 100% de BCR-ABL y 0,1% BCR-ABL como una respuesta molecular mayor (RMM o MR3, la reducción de 3 log desde la línea base estandarizada), MR4 (reducción  $\geq 4$ -log de IRIS línea de base = o bien  $\leq 0.01\%$ ). El cariotipo en médula ósea debe ser realizado al diagnóstico y cada 6 meses hasta que se consigue RCgC y luego una vez al año. Los pacientes en RCgC deben seguirse con q-PCR para detectar transcritos de BCR-ABL en la sangre periférica cada 3 meses, hasta alcanzar la RMM y entonces cada 6 meses. El objetivo del tratamiento más importante debe ser la RMM, correspondiente a una relación BCR-ABL de  $< 0,1\%$ . Los pacientes en RMM tienen un riesgo muy bajo de progresión de la enfermedad. El análisis de mutaciones de BCR-ABL se debe realizar en el caso del fracaso a tratamiento, respuesta subóptima o un aumento en el nivel de transcritos.<sup>5</sup>

Sobre la base de un ensayo clínico aleatorizado internacional del interferón y STI571 (IRIS), el inhibidor de la cinasa de tirosina selectivo de ABL (imatinib 400 mg al día) se ha establecido como estándar de tratamiento de la LMC en fase crónica. La actualización de este estudio después 5 años confirma los resultados anteriores y reporta una tasa acumulada del 98% de remisión hematológica (RH), una respuesta citogenética mayor (RCgM) de 92%, una remisión citogenética completa (RCgC) de 87% y una tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) de 84%.<sup>6</sup>

Con más de 7 años de seguimiento, los niveles de transcritos de BCR-ABL respondieron al manejo de imatinib en el ensayo IRIS. Los niveles de transcritos BCR-ABL a los 6, 12, y 18 meses fueron predictivos de la RCgC a largo plazo y la ausencia de progresión a una fase blástica y acelerada. La respuesta molecular mayor a los 12 meses reportó un aumento en la supervivencia libre de enfermedad en 84 meses, incluso una reducción de 2 a 3 log en BCR-ABL con  $> 0,1\%$  a  $\leq 1,0\%$ ). LMC ha sido un modelo en la oncohematología para demostrar el poder de las pruebas moleculares en la definición de la respuesta y la predicción de los resultados. La definición de los pacientes en una "remisión molecular indetectable (RMi), "es decir, aquellos pacientes con BCR-ABL

indetectable persistente (>2 años), puede ser clínicamente importantes, ya que varios estudios en seguimiento, han sugerido que una proporción cercana del 40-60% de estos pacientes pueden ser capaces de interrumpir el tratamiento con imatinib u otros inhibidores de cinasa de tirosina 2da generación, sin presentar una recaída posterior.<sup>6</sup> La aprobación de ITC de segunda generación para el tratamiento de primera línea de la LMC dio lugar a una relación con el manejo estándar de los pacientes no solo de los recién diagnosticados sino también con respecto a la cuestión de cuándo cambiar a estos fármacos en caso de respuesta inferior a imatinib, lo cual podría estar justificada.<sup>7</sup>

Un análisis de 282 pacientes por Marín y colegas definen un número transcritos de BCR-ABL de 9,84% a los 3 meses y 1,67% a 6 meses como las mejores escalas de corte para predecir la SG. De esta manera el valor 3 meses fue el mayor predictor.<sup>7</sup> La respuesta molecular y citogenética a los 3 meses de tratamiento con imatinib se asocian significativamente con la respuesta de libre progresión de enfermedad y supervivencia global a largo plazo. El 28% de los pacientes no alcanzó el nivel de BCR-ABL de 10% a los 3 meses y tenía una SG a 5 años del 87%. La SG a 5 años del grupo <1% era de 97,2%.<sup>8</sup>

En cuanto a la respuesta citogenética, el 27% no alcanzó una respuesta citogenética parcial (RCgP= $\leq$ 35%Ph+) a los 3 meses y tuvieron una SG a 5 años del 87%. Las proporciones si se comparan con la respuesta molecular de <10% BCR-ABL en la cual el 73% de los pacientes alcanzan la RCgP a los 3 meses, tienen una SG a 5 años de 95%.<sup>8</sup> Entre agosto de 2008 y septiembre de 2011, 142 adultos con LMC en fase crónica recibieron dasatinib 100 mg diarios como terapia de primera línea, en el estudio SPIRIT 2. Siendo este estudio un fase 3 en el que los pacientes recién diagnosticados con LMC en fase crónica son asignados al azar para recibir imatinib 400 mg al día o dasatinib 100 mg al día. La mediana de seguimiento fue de 18,2 meses. La incidencia acumulada de 2 años de RCgC, RM3, RM4.5, y RMC fue 89,8%, 70,0%, 39,1% y 6,5%, respectivamente. Los niveles de transcritos de BCR-ABL1 después de 3 meses de terapia con dasatinib predijo respuestas citogenéticas y moleculares. El 8,6% de los pacientes que a los

3 meses tuvo un BCR-ABL / ABL proporción > 10% tenían una respuesta citogenética completa (58,8% vs 96,6%, P <0,001).<sup>8,9</sup>

## MATERIAL Y METODOS

La población que fue incluida en el presente trabajo fue atendida en la Clínica de LMC y otras NMP del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza”, hospital de tercer nivel y de concentración de pacientes de la delegación noreste del IMSS en la Ciudad de México. La forma en que los pacientes fueron ingresados en este complejo hospitalario era mediante consulta externa. El diseño de estudio es observacional, longitudinal, retrospectivo.

**Selección de pacientes:** Se incluyeron pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica Ph+, en fase crónica, con edad (mayor o igual de 18 años), ambos géneros, pacientes tratados con Imatinib, derechohabientes del IMSS, pacientes de la clínica de LMC y otras NPM de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades del CMN la Raza, en pacientes que disponían de toda la información requerida para su análisis en los expedientes clínicos y a los que se les haya realizado los estudio citogenético-moleculares en los plazos mencionados. No se incluyeron pacientes que no estuvieran de acuerdo en asistir a la realización de sus estudios citogenético-moleculares durante el estudio, a mujeres embarazadas o en edad fértil y que no acepten tomar un método anticonceptivo durante el tratamiento.

### RECOLECCION DE DATOS

Se realizó muestreo a conveniencia, en pacientes con diagnóstico de LMC Ph+ en fase crónica que ingresaron al servicio de Hematología en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo comprendido de mayo 2013 a septiembre de 2016.

Pacientes de la clínica de LMC y otras NMP con el diagnóstico establecido de LMC Ph+ en fase crónica (con estudio citogenética que demostró la translocación entre los cromosomas 9 y 22). Los cuales recibían inhibidor de cinasa de tirosina, imatinib 400 mg cada 24 horas durante los primeros tres meses posteriores al diagnóstico.

Se realizó toma de muestra de sangre periférica en tubos con citrato para la toma q-PCR para evaluar la respuesta molecular a través de q-PCR posterior de los tres meses de tratamiento con imatinib. A los seis meses se realizó toma de muestra de cariotipo en tubos con heparina con mínimo de 5 cc de medula ósea, para evaluar la presencia o no de la translocación entre los cromosomas 9 y 22 con técnica de bandeo en por lo menos 20 metafases y a los 12 meses una q-PCR en sangre periférica para evaluar la RMM. Se correlacionaron ambos resultados (q-PCR y citogenética), para evaluar el impacto del efecto de imatinib en la respuesta citogenético-molecular.

### **Análisis estadístico:**

Los resultados del estudio son reportados por comparación de proporciones en los términos de respuesta citogenética completa (Ph 0%) a los 6 meses del tratamiento con imatinib (por citogenética convencional, se determinaron mediante análisis de metafases con técnica de bandeo estándar, evaluando al menos 20 metafases en medula ósea).

El total de BCR-ABL se determinó de manera cuantitativa con q-PCR en tiempo real a partir de muestras en sangre periférica y en los términos de respuesta molecular mayor ( $\leq 0.01\%$  IS) a los 12 meses del tratamiento con imatinib y se analizó por comparación de proporciones.

## RESULTADOS

Se estudiaron un total de 66 pacientes, (30 mujeres y 36 hombres), con una mediana de edad de 45 años, con diagnóstico de LMC Ph+ en fase crónica que ingresaron al servicio de Hematología en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo comprendido de mayo 2013 a septiembre de 2016 (figura 1.) De los 66 pacientes las características de evaluación, así como el riesgo de la escala Sokal y Hasford se muestran en la Tabla 1.

Mediana de edad, años	45
Tiempo del diagnóstico al inicio de imatinib, mediana meses	2
Tiempo de tratamiento con imatinib, md meses	45.5
SLP md, (meses)	50.5
SLE md (meses)	30
SG md (meses)	50.5
SLP con imatinib md (meses)	47.5
SLE con imatinib md (meses)	28
SG con imatinib md (meses)	47.5
Mediana de tiempo de LMC, md meses	51.6
Rango de tiempo de LMC, md meses	16.6
Riesgos al diagnóstico %	
	RB 36.6
	RI 18.18
	RA 28.78
	ND 16.66

Tabla 1.

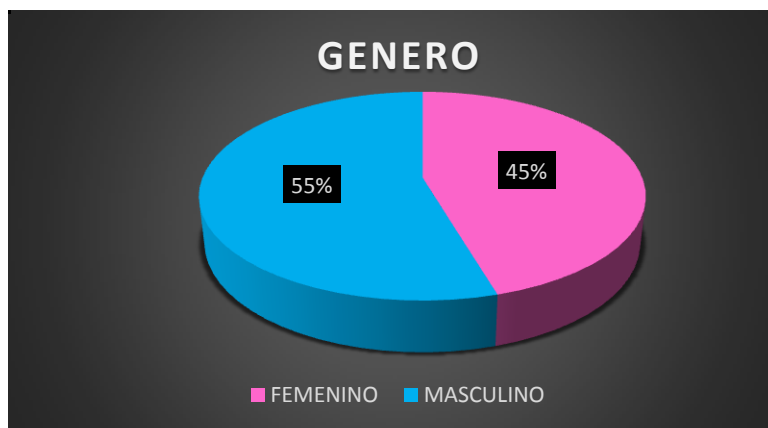


FIGURA 1. Población estudiada que muestra predominio en género masculino

La evaluación molecular se realizó posterior al tratamiento con imatinib después de 3 meses consecutivos. La reducción del nivel de transcritos de BCR-ABL  $>10\%$  se observó en 28 pacientes (42.2%), y  $\leq 10\%$  en 38 pacientes (57.57%). (figura 2)

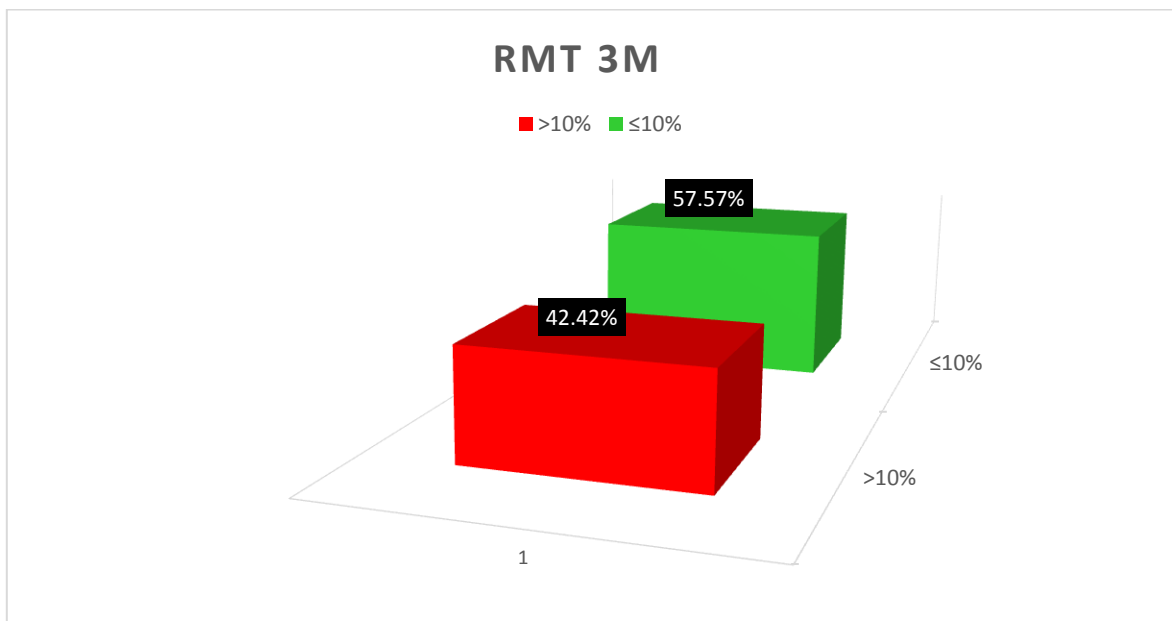


FIGURA No. 2. Comparación de proporciones de RMT.

Las respuestas citogenéticas observadas son mejores en aquellos pacientes que obtienen un nivel de transcritos  $\leq 10\%$ , competitivamente con aquellos que tienen un nivel de transcritos  $>10\%$ , en ambas evaluaciones a los 6 meses y a los 12 meses.

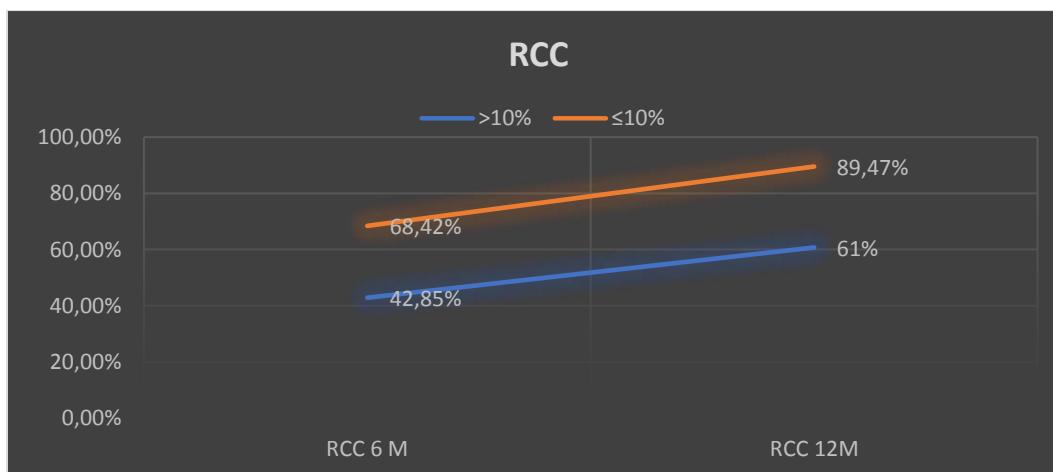


Fig.3 Muestra el porcentaje de pacientes que obtuvieron respuesta RCgC a los 6 y 12 meses, comparativamente con el porcentaje de transcritos de BCR/ABL.

Con respecto a los pacientes con riesgo alto de Sokal, tanto a los 6 como a los 12 meses, se obtuvieron mayores respuestas en aquellos con  $\leq 10\%$  de transcritos vs  $>10\%$  con diferencias estadísticamente significativas.

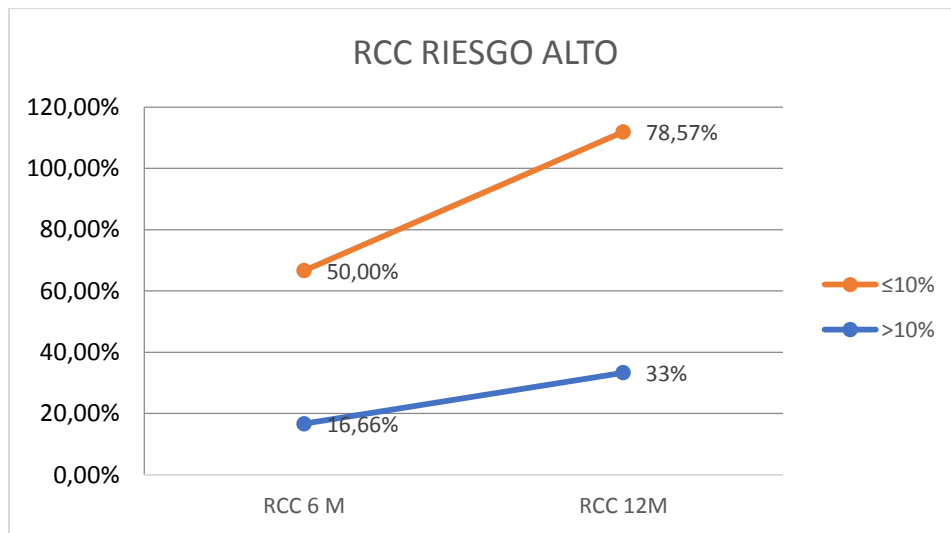


Figura 4. Pacientes de riesgo alto con  $\leq 10\%$  o  $>10\%$  de transcritos y la RCgC.

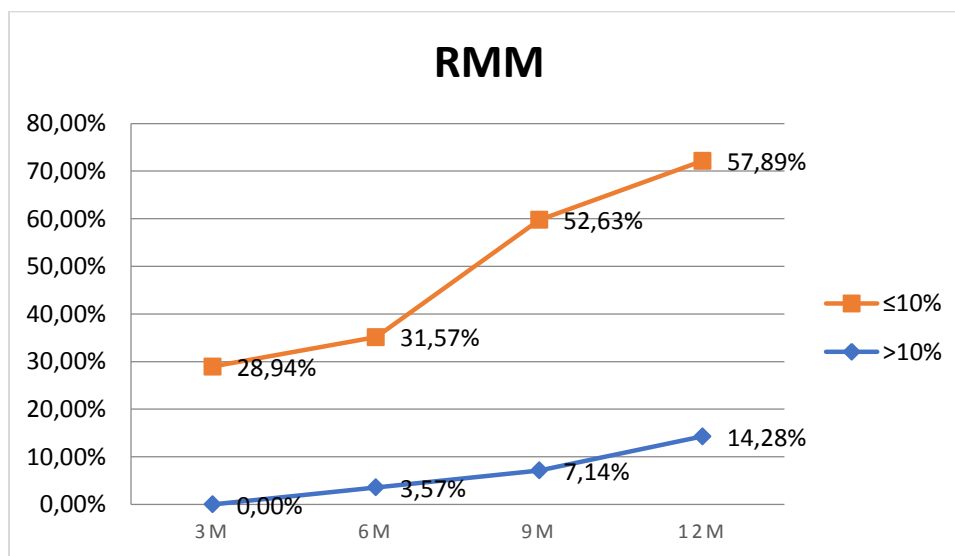


Figura 5. Se muestra el porcentaje de total de pacientes con RMM



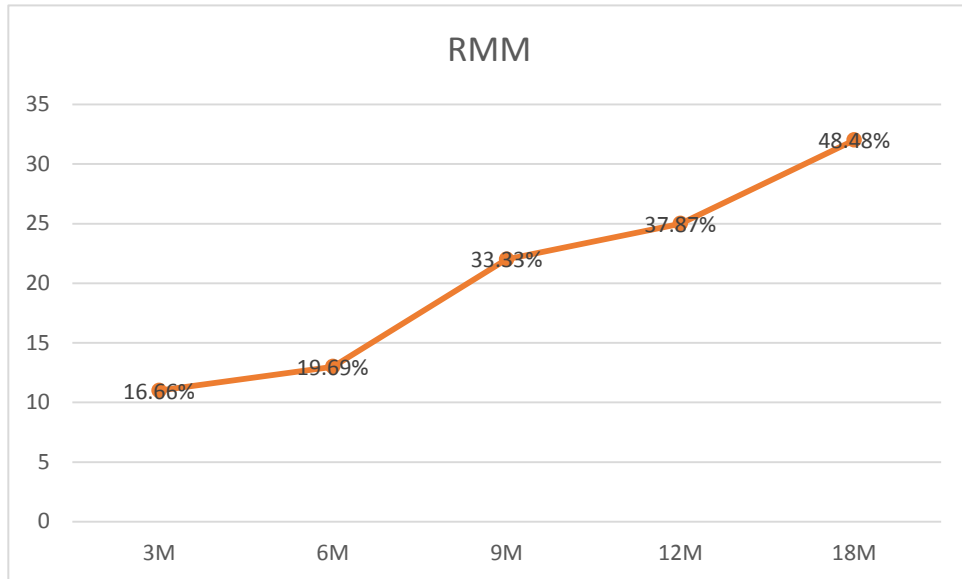


Fig.6 Muestra el porcentaje de pacientes que obtienen reducción de transcritos (RMM), en el tiempo, tratados con imatinib, solo en 11 pacientes en forma temprana.

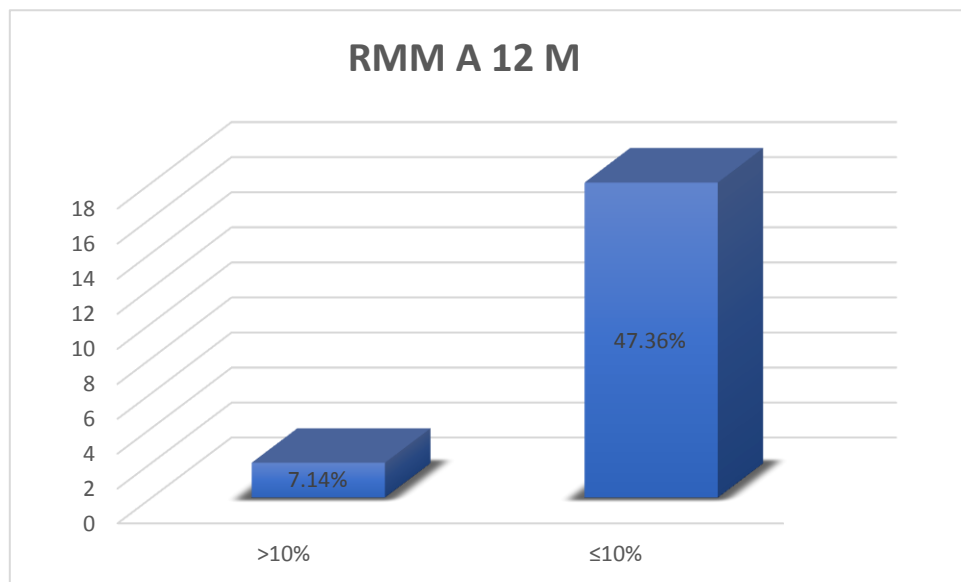


Fig.7 Porcentaje de pacientes que obtienen RMM hasta los 12 meses de tratamiento con imatinib, con una reducción de transcritos  $\leq 10\%$  o  $>10\%$ .

Se muestra de total de los 66 pacientes la RCgC a 6 meses y RMM a los 12 meses.

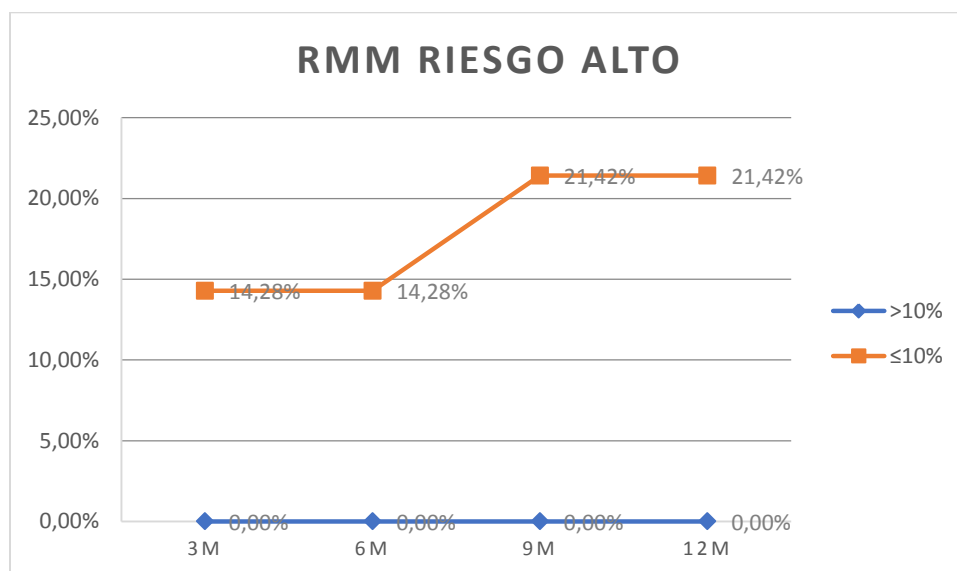


Figura 8. Porcentaje de RMM en pacientes de riesgo alto

Tabla 1. Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Breslow (Generalized Wilcoxon)	23,030	1	,000
Tarone- Ware	23,043	1	,000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de RMT

Tabla 2. Pruebas de independencia condicional

	Chi-cuadrado	gl	Sig. asintótica (bilateral)
De Cochran	5,302	1	,021
Mantel-Haenszel	4,136	1	,042

Tabla 3. Pruebas de independencia condicional

	Chi-cuadrado	gl	Sig. asintótica (bilateral)
De Cochran	12,476	1	,000
Mantel-Haenszel	10,536	1	,001

Tabla 4. Resumen de prueba de hipótesis para RCgC 6m

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	Las distribuciones de valores diferentes entre RMT y RCgC 6m tienen las mismas probabilidades.	Prueba McNemar de muestras relacionadas	,001 <sup>1</sup>	Rechazar la hipótesis nula

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

<sup>1</sup> Se muestra la significancia exacta para esta prueba.

Tabla 5 Medias y medianas del tiempo de supervivencia

RMT	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
0	66,366	6,909	52,824	79,909	55,000	9,026	37,310	72,690
1	31,322	5,224	21,083	41,562	20,000	2,553	14,995	25,005
Global	51,221	4,991	41,438	61,004	45,000	5,122	34,961	55,039

La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado

Tabla 6. Comparaciones globales de RMT global

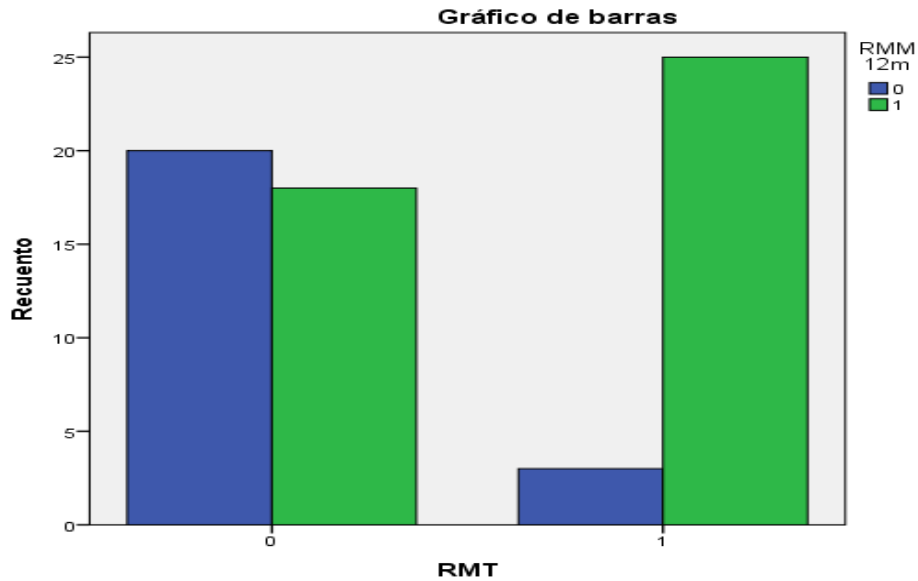
	Chi-cuadrado	gl	Significancia
Breslow(Generalized Wilcoxon)	23,030	1	.000
Tarone-Ware	23,043	1	.000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de RMT.

La RCgC fue evaluada a los 6 meses, demostrando una mejor tasa de respuesta en aquellos con un porcentaje de transcritos igual o menor del 10%. Grafica 1.

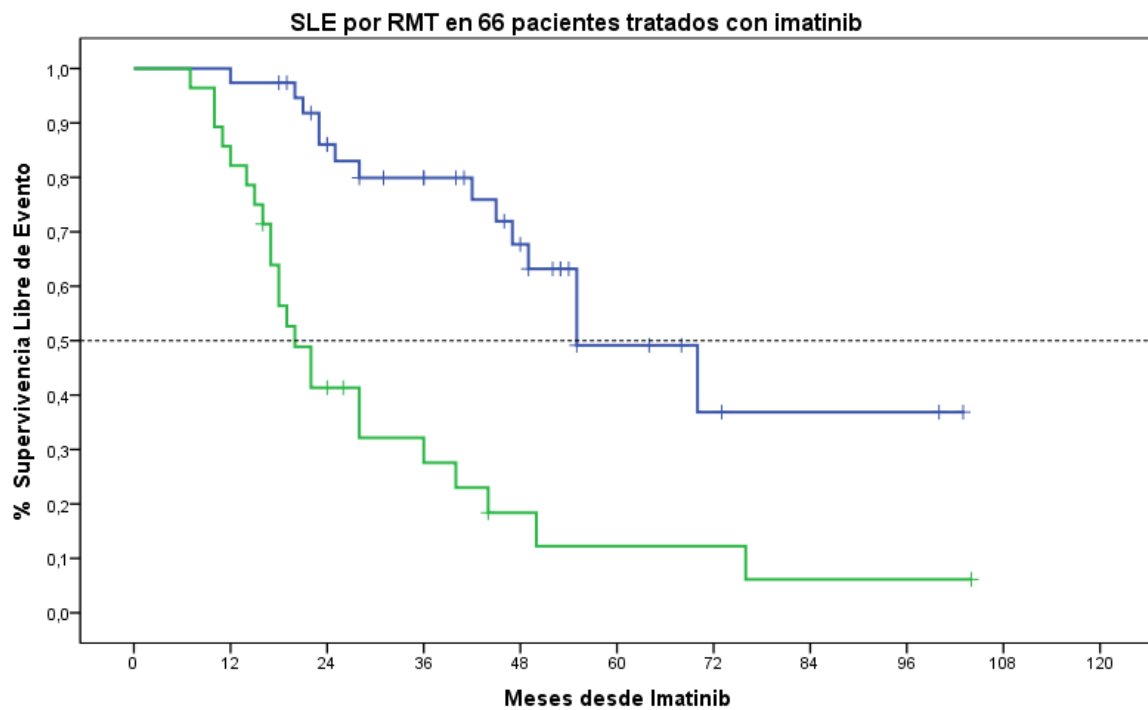


La respuesta molecular mayor fue evaluada a los 12 meses, demostrando una mejor tasa de respuesta en aquellos con un porcentaje de transcritos igual o menor del 10%. Grafica 2



Gráfica 2. Respuestas moleculares mayores evaluadas a los 12 meses.

Los pacientes no tuvieron una SG y SLP significativa, pero si una SLE con una  $P= 0.000$ , siendo estadísticamente significativa.



Gráfica 4. Muestra menor porcentaje de recaídas en los pacientes que tuvieron transcritos menor de 10%

## **DISCUSION:**

La importancia pronostica de la RCgC se ha establecido desde el tratamiento con IFN- $\alpha$  y más recientemente en la era de los ICTs la RMT, se ha definido como el mejor predictor de todos los desenlaces terapéuticos y de supervivencia.

Lo que ha sido confirmado en diferentes ensayos de manera retrospectiva y prospectiva.<sup>4-5, 6,8</sup>

En el caso de nuestro estudio, se evaluó el valor predictivo de los niveles de RMT (>10% vs  $\leq$ 10%) a los tres meses para comparar los objetivos terapéuticos de RCgC a los 6 meses y RMM a los 12 meses.

La frecuencia de pacientes con diagnóstico de LMC en fase crónica, fue de 1.8 pacientes por mes, con un predominio discreto en el género masculino y con una edad de presentación en adulto joven, lo cual es diferente en nuestra población si lo comparamos con lo descrito en otras poblaciones.

La RMT obtenida a los tres meses de haber iniciado la terapia con imatinib 400 mg día, se obtuvo en el 57.57% con una reducción  $\leq$ 10% IS y por el contrario en un 42.2% la reducción fue >10% IS. Lo anterior refleja que las células neoplásicas en un porcentaje alto son sensibles a la terapia blanco; correlacionando que la RMT  $\leq$ 10% es significativamente mejor para obtener la RCgC y RMM a 6 y 12 meses respectivamente, que en el caso de la RCgC se encontró a 6 meses del 68.42%, incrementándose hasta un 89.47% a los 12 meses, lo que representa que 3 de cada 4 pacientes obtendrán una RCgC dentro del 1er año de tratamiento con imatinib y que esto en la mayoría de los ensayos clínicos controlados desde el IRIS, se ha considerado como una respuesta surrogada de valor predictivo para supervivencia y que en el caso del MDACC fue durante muchos años su objetivo principal.<sup>1, 2, 11,12</sup>

Analizando la respuesta molecular mayor que refleja un descenso hasta del 0.1% IS, se observó que de manera progresiva un mayor número de pacientes la alcanzaban a los 12 meses (respuesta optima); aunque 11 pacientes (16.6%) la habían obtenido a los tres meses, incrementando hasta casi la mitad de los pacientes a los 18 meses de tratamiento.

Con el advenimiento de los ICTs de segunda generación, más potentes y más específicos, la respuesta molecular temprana es mayor en la proporción de pacientes con LMC-FC tratados tanto en 1ª como 2da línea.<sup>3, 4,13</sup>

De acuerdo a los resultados de este trabajo, aunque se ha confirmado que los inhibidores de segunda generación alcanzan mejores tasas de RMT y por ende RMM, RM4 y RM4.5 (con la expectativa de obtener una remisión libre de tratamiento en alrededor del 40%, suspendiendo el ICT con vigilancia molecular) así como SVG, SLP y SLE, de cualquier forma imatinib tiene un papel demostrado en casi 2 décadas de uso y probablemente el uso de los ICTs de 2da generación estaría indicado en aquellos pacientes con riesgo alto al diagnóstico, que evidentemente en nuestros resultados aun alcanzando la RMT  $\leq 10\%$ , su expectativa de lograr la RMM de manera óptima es significativamente menor que en riesgo bajo e intermedio de Sokal y como se ha evidenciado en otros estudios en la supervivencia libre de evento igualmente sería inferior con imatinib en la 1ª línea.

**Conclusiones:** se justifica el uso de nilotinib en 1ª línea del tratamiento de la LMC-FC en este grupo de mal pronóstico y que hemos podido confirmar en un estudio similar en 133 pacientes con LMC-FC resistentes a imatinib pero en 2da línea de tratamiento, donde no hubo diferencias estadísticamente significativas de respuesta, independientemente del riesgo al diagnóstico.<sup>10</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. Cortes J, Kantarjian H, et al How I treat newly diagnosed chronic phase CML, Blood Journal 2012: 1390-1397.
2. Baccarani M, Cortes J., Pane F, et al Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet, et al J Clin Oncol. 2009: 6041-6045.
3. Pfirrmann M, Baccarani M, et al The EUTOS long-term survival (ELTS)score, et al Leukemia Net 2015
4. Marin D, Hedgley C, Clark R et al Predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with first-line dasatinib, blood journal 2012: 291-294.
5. Hughes T, Hochhaus A, Branford S, 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 journal 2010: 3758-3765.
6. Hanfstein B, Muller MC, Hehlmann R et al Early molecular and cytogenetic response is predictive for long term progression-free and overall in chronic myeloid leukemia, Leukemia 2012
7. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A et al Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV, 2011 118: 6760-6768
8. Hasford J, Baccarani M, et al progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib Predicting complete cytogenetic response and subsequent, blood journal 2011: 686-692
9. Baccarani M, Deininger M, Rosti G et al European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia, blood Journal 2013:501-569
10. Ayala J, et al Nilotinib in patients with myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: “La Raza” National Medical center experience.



11. Cortes J, Talpaz M, et al Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 11(9): 3425-32, 2005.
12. Kantarjian H, Cortes J, et al Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia the modern era of BCR/ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. *Blood* 117:1774-80, 2008.
13. Kantarjian H, Shah N, Ayala M, Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *The new england journal of medicine* June 17, 2010.

