



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DESEMPEÑO DE LAS ESCALAS PRONÓSTICAS EUTOS Y SOKAL, PARA
PREDECIR RESPUESTA ÓPTIMA A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO
CON IMATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN
FASE CRÓNICA**

**TESIS QUE PRESENTA :
DRA. DIANA NAVARRETE TOLENTO
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
HEMATOLOGÍA**

**ASESORES
DRA. NANCY DELGADO LOPEZ**



CIUDAD DE MEXICO

FEBRERO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

Jefe de la División de Educación en Salud

UMAE Hospital de Especialidades “ Dr. Bernardo Sepúlveda G”

Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. EDUARDO TERREROS MUÑOZ

Profesor Titular del Curso de Especialización en Hematología

UMAE Hospital de Especialidades “ Dr. Bernardo Sepúlveda G”

Centro Médico Nacional Siglo XXI

DRA. NANCY DELGADO LOPEZ

Asesor Médico Adscrito al Servicio de Hematología

UMAE Hospital de Especialidades “ Dr. Bernardo Sepúlveda G”

Centro Médico Nacional Siglo XXI



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA **Miércoles, 19 de junio de 2019**

Dra. NANCY DELGADO LOPEZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Desempeño de las escalas pronósticas EUTOS y Sokal, para predecir respuesta óptima a los 6 meses de tratamiento con Imatinib en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en Fase Crónica**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-115

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD (SESA)

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por su apoyo incondicional, por confiar y creer en mí y en mis expectativas

A mis hermanos por ser mi ejemplo a seguir , por su apoyo y su paciencia.

A mis abuelos, tíos y primos por ser parte de mi motivación.

A mi abuelo Francisco Tolento por enseñarme a no rendirme y a trabajar arduamente para lograr mis objetivos.

A Omar por su gran apoyo, amor , paciencia , por ser parte de mi inspiración y motivación.

A mis compañeros del servicio de Hematología , principalmente a Anahí, Manuel y Karen por hacer de esta residencia un camino más ameno.

A mi asesor de tesis Dra. Nancy Delgado López por sus conocimientos, paciencia y por inspirarme a realizar la especialidad de Hematología.

Al titular del curso Dr. Eduardo Terreros Muñoz por su paciencia, consejos y enseñanza.

Al Dr. Guillermo Gutiérrez Espíndola por sus enseñanzas basadas en la experiencia, por su gran apoyo a lo largo de toda la especialidad y por creer en mí.

A todos los médicos del servicio de Hematología por todas sus enseñanzas y sobre todo su paciencia.

INDICE

Glosario	VIII
Definición de Abreviaturas	IX- X
Resumen.....	XI
1. Marco Teórico	1 -14
2. Planteamiento del problema.....	15
3. Justificación.....	16
4. Hipótesis	17
5. Objetivos	
5.1 Objetivo general.....	18
5.2 Objetivos particulares	18
6. Material y Métodos	
6.1 Tipo de estudio	19
6.2 Ubicación temporal y espacial	19
6.3 Criterios de selección de la muestra	19
6.3.1 Cálculo de tamaño de muestra.....	20
6.4 Variables.....	21-23
6.4.1. Análisis estadístico.....	24
6.5 Consideraciones éticas.....	24-25
6.6 Diagrama de flujo.....	25
6.7 Descripción operativa del estudio	26
7. Resultados.....	27-38

8. Discusión.....	39-42
9. Conclusiones.....	42
10. Bibliografía	43- 54
11. Anexos	
13.1 Carta de consentimiento informado	55-56
13.2 Hoja de recolección de datos.....	57

Datos personales de autor, asesor y tesis.

<p>AUTOR</p> <p>APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELEFONO UNIVERSIDAD FACULTAD O ESCUELA CARRERA NUMERO DE CUENTA</p>	<p>NAVARRETE TOLENTO DIANA 5534311971 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE MEDICINA HEMATOLOGÍA 103001511</p>
<p>ASESOR</p> <p>APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE</p>	<p>DELGADO LOPEZ NANCY</p>
<p>TESIS</p> <p>TITULO</p> <p>NUMERO DE PAGINAS AÑO NUMERO DE REGISTRO</p>	<p>DESEMPEÑO DE LAS ESCALAS PRONÓSTICAS EUTOS Y SOKAL, PARA PREDECIR RESPUESTA ÓPTIMA A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO CON IMATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA</p> <p>PAGINAS 57 2019 R-2019-3601-115</p>

GLOSARIO

Crisis Blástica: CB

Cromosoma Filadelfia : CrPh

Escala Internacional: IS

Fase Acelerada: FA

Imatinib: IM

International Randomized Study of Interferon and STI571: IRIS

Leucemia Mieloide Crónica: LMC

Respuesta Citogenética Completa: RCC

Respuesta Citogenética Menor: RCytM

Respuesta Citogenética Mínima: RCytmin

Respuesta Citogenética Parcial: RCytP

Respuesta Hematológica Completa: RHC

Respuesta Molecular Mayor: RMM

PCR cuantitativa en tiempo real: RQ-PCR

Supervivencia Global: SG

Supervivencia Libre de Evento: SLE

Supervivencia Libre de Progresión: SLP

TKI: inhibidor de cinasa de tirosina

DEFINICIÓN DE ABREVIATURAS.

CB: Crisis Blástica. Progresión de la Leucemia Mieloide Crónica a Leucemia Aguda.

CrPh: Cromosoma Filadelfia. Translocación (9;22).

IS: Escala Internacional. Escala utilizada para la medición estandarizada de los transcritos BCR-ABL entre laboratorios de todas partes del mundo.

FA: Fase Acelerada. Fase que precede a la Crisis Blástica de la LMC.

IM: Imatinib. Inhibidor cinasa de tirosina empleado como primera línea de tratamiento en la LMC

IRIS: International Randomized Study of Interferon and STI571. Principal estudio multicéntrico, aleatorizado, fase 3, que evaluó eficacia y seguridad del imatinib comparado con el que era el tratamiento estándar (interferon)

LMC: Leucemia Mieloide Crónica. Desorden mieloproliferativo crónico que se caracteriza por el CrPh.

RCC: Respuesta Citogenética Completa. 0% de CrPh en al menos 20 metafases en un estudio de cariotipo de médula ósea.

RCytP: Respuesta Citogenética Parcial. Persistencia de 1-35% de CrPh

RCytM: Respuesta Citogenética Menor. Persistencia de 36-65% de CrPh

RCytmin: Respuesta Citogenética Mínima. Persistencia de 66-95% de CrPh

Respuesta Hematológica Completa: Normalización de la biometría hemática y desaparición de síntomas y signos clínicos.

RMM: Respuesta Molecular Mayor. Transcritos de BCR-ABL <0.1% en escala internacional (IS)

RQ-PCR: PCR cuantitativo en tiempo real: Estudio molecular utilizado para cuantificación de transcritos de BCR-ABL

SG: Supervivencia Global: Periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente

SLE: Supervivencia Libre de Evento. Definida como la primera ocurrencia de cualquiera de los siguientes: pérdida de respuesta hematológica completa, pérdida de respuesta citogenética parcial, pérdida de respuesta citogenética completa, muerte por cualquier causa durante el tratamiento, progresión a la fase acelerada o crisis blástica de la LMC.

SLP: Supervivencia Libre de Progresión. Definida como el tiempo desde la fecha del diagnóstico, a la fecha del evento definitorio de progresión más temprano (limitado a la transformación a Fase Acelerada, Crisis blástica o muerte por cualquier causa)

RESUMEN

Desempeño de las escalas pronósticas EUTOS y Sokal, para predecir respuesta óptima los 6 meses de tratamiento con Imatinib en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en Fase Crónica

OBJETIVO

Evaluar y comparar el desempeño de las escalas pronósticas EUTOS y SOKAL, para predecir falla para obtener respuesta citogenética a los 6 meses, en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica, fase crónica en tratamiento con imatinib, del Servicio de Hematología de Hospital de Especialidades de CMN SXXI, IMSS

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, analítico, en HE CMN SXXI. Se incluyeron pacientes hombres o mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica en fase crónica. Se excluyeron pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en fase acelerada o blástica al diagnóstico y que no cuenten con monitoreo citogenético.

1. MARCO TEÓRICO

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es un desorden mieloproliferativo, caracterizado por la expansión de una clona de células hematopoyéticas que presentan el Cromosoma Filadelfia (CrPh) (1-4).

Su incidencia anual es de aproximadamente 1.5/100,000 personas/año. Representa aproximadamente el 20% del total de las leucemias en el mundo occidental, tiene una mediana de edad a la presentación de 50 años y menos del 10% de los casos ocurren en menores de 20 años (5). Se desconoce la incidencia en México, sin embargo, la tasa de mortalidad de todos los tipos de leucemia es de 2.9 por 100,000 habitantes (6). La LMC fue la primera enfermedad humana en la cual una anomalía específica del cariotipo pudo relacionarse con los eventos patogénicos de la leucemogénesis, ya que surge de una translocación cromosómica recíproca entre los cromosomas 9 y 22 [t (9;22) (q34;q11)], produciendo el Cromosoma Filadelfia (5,7-9).

La consecuencia molecular de esta translocación es un oncogén quimérico (BCR-ABL), que expresa una forma activa (cinasa ABL1), que da como resultado aumento de la proliferación e inestabilidad genómica de la clona afectada (1,7-10).

La historia natural de la LMC está caracterizada por un curso bifásico ó trifásico (Fase crónica, fase acelerada y fase blástica). La enfermedad es diagnosticada en fase crónica en más del 80% de los pacientes. La mayoría de los pacientes evolucionan a fase blástica si la enfermedad no es eliminada ó suprimida efectivamente. La mediana de supervivencia de los pacientes en fase blástica es de 3 a 12 meses. Aproximadamente dos tercios de los pacientes atravesaran por una fase intermedia conocida como fase acelerada. La mediana de supervivencia para la fase acelerada es de uno a dos años (5, 11,12).

Las manifestaciones clínicas de la fase crónica son variables. Más del 40% de los pacientes son asintomáticos al momento del diagnóstico y por lo tanto la enfermedad es descubierta durante exámenes de rutina. (12).

En la Biometría Hemática y en el Frotis de Sangre Periférica se encuentra leucocitosis, eosinofilia, basofilia, presencia de formas jóvenes de la serie mieloide (bandas, metamielocitos, mielocitos y promielocitos) y blastos en un porcentaje que habitualmente no excede el 10%. La cuenta de leucocitos inicial sobrepasa generalmente los $100 \times 10^9/L$. Puede haber trombocitosis en 30 a 50% de los casos al diagnóstico. Algunos pacientes presentan anemia por supresión de la eritropoyesis y esta suele ser proporcional a la leucocitosis. En esta etapa temprana de la enfermedad es crucial intentar modificar su curso, por ser más sensible al tratamiento en comparación con fases avanzadas. (13)

La fase final de la LMC (fase blástica), está caracterizada por la presencia de $\geq 30\%$ de blastos en la sangre periférica o en la médula ósea o por la presencia de infiltración blástica extramedular. De acuerdo a la OMS el criterio es $>20\%$ de blastos en sangre periférica o médula ósea (14). La transformación blástica es de linaje mieloide en aproximadamente 50% de los pacientes, linfóide en 25% y no diferenciada en 25% (14-16).

La fase acelerada de la enfermedad se define por la presencia de más de 15% de blastos en sangre periférica, o $\geq 30\%$ de promielocitos más blastos o $\geq 20\%$ de basófilos en la biometría hemática o una cuenta de plaquetas menor de $100 \times 10^9/L$ (no relacionada al tratamiento), ó una anemia o esplenomegalia que no responden a tratamiento o la evolución clonal citogenética o anormalidades cromosómicas adicionales al CrPh se considera también como un criterio para definir la fase acelerada (17).

Después de las descripciones iniciales de la LMC, las cuales tienen más de 150 años, hubo mínimo progreso significativo en su tratamiento por más de un siglo. El tratamiento basado en radioterapia y

busulfán, contribuyó más a mejorar la calidad de vida, que ha prolongar la supervivencia. La mejoría en supervivencia se obtuvo con hidroxiurea, trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas y posteriormente en una minoría de pacientes con Interferon alfa (18,19).

Sin embargo, el conocimiento de la patogénesis de la enfermedad, llevó al descubrimiento de compuestos dirigidos contra las proteínas codificadas por el BCR-ABL, las cuales inhiben la actividad cinasa de tirosina y por lo tanto anulan las señales que controlan el fenotipo leucémico (20-22).

Uno de los inhibidores cinasa de tirosina, mesilato de imatinib (IM), se encontró que tenía una actividad bioquímica importante y específica, así como una farmacocinética y perfil de toxicidad aceptables, por lo que fue rápidamente utilizado en la práctica clínica y esto dio como resultado que en la última década se modificara drásticamente el tratamiento de la LMC (23-25).

Durante la última década el imatinib ha sido el tratamiento de referencia para pacientes con LMC Ph+, ya que los estudios fase I y II establecieron la seguridad y demostraron su capacidad para inducir tasas altas de respuestas hematológicas y citogenéticas (26-33).

La superioridad de Imatinib a dosis de 400mg al día sobre el tratamiento estándar previo (interferon alfa + dosis bajas de citarabina), fue establecida en un estudio internacional, aleatorizado y prospectivo (International Randomized Study of Interferon and STI571 [IRIS]) de 1106 pacientes en fase crónica (18). En este estudio Imatinib demostró tasas elevadas de Respuesta Citogenética Completa (RCC), Respuesta Molecular Mayor (RMM.), Supervivencia Libre de Evento (SLE) y Supervivencia Libre de Transformación (SLT) (1,34).

La Supervivencia Global (SG) estimada a 8 años se incrementó de 6% antes de 1975 a más de 87% desde el año 2001 (34).

En el seguimiento a 6 años del estudio IRIS se demostró que 97% de los pacientes obtuvieron Respuesta Hematológica Completa (RHC) y 82% de los pacientes lograron RCC (26).

La tasa estimada de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) a los 6 años fue de 93% y la Supervivencia Libre de Evento de 83% (26).

Entre los pacientes que obtuvieron RCC, la tasa anual estimada de presentar un evento fue de 5.4% en el primer año, 2.3% en el segundo año, 1.1% en el tercer año y 0.3% en el cuarto año (26).

Tomando en cuenta la escala de Sokal, la SLE a los 6 años para pacientes con riesgo alto de Sokal fue de 67.3%, 81.3% para riesgo intermedio y 90.8% para riesgo bajo; así mismo la Supervivencia Global (SG) estimada fue de 76.3%, 86.9% y 93.9% a los 6 años, respectivamente (26).

La tasa de SG estimada a los 6 años con Imatinib fue de 88% y al tomar en cuenta solo las muertes relacionadas a LMC, la SG se incrementó a 95%.

El análisis por intención a tratar de este estudio sugiere que Imatinib primera línea es superior a Imatinib segunda línea y por tanto los pacientes deben iniciar el tratamiento con Imatinib tan pronto como sea posible una vez realizado el diagnóstico.

Entre los pacientes que obtuvieron RCC con Imatinib, la mayoría de los eventos fueron observados en el primer año después de obtener la respuesta, mientras no hubo ninguna progresión a Fase Acelerada (FA) ó Crisis Blástica (CB) posterior al tercer año de lograr RCC. Estos hallazgos sugieren que una vez que un paciente obtiene RCC la probabilidad de progresión disminuye a través del tiempo al continuar recibiendo Imatinib (26).

El seguimiento del estudio IRIS a 8 años demostró que la respuesta al imatinib ha sido duradera y el tratamiento es bien tolerado a lo largo del tiempo. La tasa de supervivencia global a 8 años para pacientes manejados con imatinib fue del 85 % (35).

A pesar del efecto positivo de Imatinib, cerca del 20% de los pacientes bajo este tratamiento no logran una RCC y otros pueden presentar intolerancia a eventos adversos o falla a este medicamento. La pérdida de la respuesta y transformación a fases avanzadas de la enfermedad ocurren principalmente en los 3 primeros años de tratamiento con imatinib y las tasas de SG en estos pacientes son deficientes (35-37).

Para optimizar el tratamiento de la LMC con inhibidores cinasa de tirosina, se requiere de un seguimiento adecuado y a determinado tiempo, utilizando métodos apropiados para evaluar los 3 tipos de respuestas que se pretenden lograr (3,38-40).

La Respuesta Hematológica Completa (RHC) se define por una cuenta de leucocitos $< 10 \times 10^9/L$, basófilos $< 5\%$, ausencia de promielocitos, mielocitos y blastos en sangre periférica, plaquetas $< 450 \times 10^9/L$ y bazo no palpable. Este retorno a parámetros hematológicos normales, sin algún grado de remisión citogenética, no produce una ventaja sustancial en términos de pronóstico, porque no previene la progresión de la enfermedad (3,41,42).

El grado de Respuesta Citogenética es establecida de acuerdo al porcentaje de metafases Filadelfia-positivas, de un mínimo de 20 metafases analizadas. La muestra se obtiene por medio de un aspirado de médula ósea. Se divide en respuesta RCC cuando hay 0% de Cromosoma Filadelfia (CrPh), respuesta citogenética parcial (RCytP) de 1%-35% de CrPh , respuesta citogenética menor (RCytM) de 36%-65% de CrPh, respuesta citogenética mínima (RCytmin) de 66%-95% de CrPh y sin respuesta citogenética con $>95\%$ de CrPh. En la era del Interferon la respuesta citogenética fue establecida como el parámetro pronóstico más importante en pacientes con LMC y este concepto permaneció después del imatinib y hasta la fecha. La obtención de RCC corresponde fuertemente a una reducción de 2 log en la cuenta total de la clona leucémica (3,41,42).

Posterior a una RCC la persistencia de enfermedad puede estimarse por el nivel de transcritos de BCR-ABL, por medio de RQ-PCR (PCR cuantitativo en tiempo real) (3).

El concepto de Respuesta Molecular Mayor (RMM) fue introducido por los investigadores del estudio IRIS como un nivel de BCR-ABL igual o mayor a 3 log de reducción, desde una mediana basal de BCR-ABL presente al diagnóstico. Posteriormente en la Escala Internacional (IS), el basal estandarizado se tomó para representar el 100% de BCR-ABL, la RMM corresponde a 0.1% (IS) y la RCC correlaciona fuertemente a 1% de BCR-ABL. Así mismo se habla de Respuesta Molecular Completa Cuando los transcritos de BCR-ABL se reportan indetectables (3,39,43-46).

La respuesta a los inhibidores cinasa de tirosina es el factor pronóstico más importante. Las respuestas son definidas como “óptima” o “falla”. Entre óptima y falla hay una zona intermedia la cual antes se nombraba como subóptima y ahora se designa como “advertencia”, que implica que la enfermedad y la respuesta al tratamiento requiere monitoreo más frecuente, lo cual permite cambios tempranos en el tratamiento (18,39,47-49).

Para considerar una respuesta óptima de la enfermedad, se debe tener Ph+ \leq 35% y/o BCR-ABL \leq 10% a los 3 meses de tratamiento; a los 6 meses BCR-ABL <1% y/o Ph+ 0% ; a los 12 meses BCR-ABL \leq 0.1% y a cualquier tiempo BCR-ABL \leq 0.1%.

Por otro lado, se cataloga a un paciente en falla a imatinib en las siguientes circunstancias: no lograr RHC y/o Ph+ >95% a los 3 meses de tratamiento; a los 6 meses BCR-ABL >10% y/o Ph+ >35%; a los 12 meses BCR-ABL >1% y/o Ph+ >0% y a cualquier momento, pérdida de RHC, pérdida de RCC, pérdida confirmada de RMM, aparición de mutaciones o anormalidades citogenéticas adicionales (47,48,50.)

Por tanto, el logro de RCC debe esperarse a los 6 meses de tratamiento, para considerar que se obtuvo una respuesta óptima al mismo. En caso de aquellos pacientes en los que se no se logra una

RCC a los 6 meses se consideran dentro de la zona intermedia llamada “ advertencia” requiriendo un monitoreo más estrecho con una prueba complementaria entre 3 y 6 meses, para obtener base más sólida para las decisiones de tratamiento (93).

En cuanto a la respuesta molecular, se puede recomendar que si el nivel de transcrito BCR- ABL1 a los 3 meses es superior al 10%, se debe realizar un monitoreo molecular en serie, entre 3 y 6 meses para una evaluación de respuesta de tratamiento definitiva . Si los pacientes conservan > 10% del nivel de transcripción a los 6 meses, está indicado un cambio en la terapia, ya que la probabilidad de RCC sería baja (95).

En general, se puede seleccionar cualquiera de los tres TKI aprobados actualmente para uso de primera línea. Estos incluyen imatinib, dasatinib o nilotinib. Al elegir un agente, uno puede considerar factores como las comorbilidades, el perfil de eventos adversos y el costo para ayudar a tomar la determinación final (95).

Actualmente, en vista de que el imatinib es el tratamiento más empleado como primera línea en la LMC en fase crónica, es necesario poder predecir la respuesta a este medicamento. Hasta el momento , no hay ningún marcador que pueda predecir de forma confiable la respuesta al imatinib (51,52).

Existen dos grupos principales de factores pronósticos, aquellos que se identifican antes del tratamiento (factores basales) y los que se identifican durante el tratamiento (factores relacionados a la respuesta).

Los principales factores pronósticos basales son la fase de la enfermedad, ya que estos tienen gran impacto en la respuesta, duración de la respuesta y SG, con mejores resultados en fase crónica, que en la fase acelerada y fase blástica (53).

La evaluación de factores de riesgo para identificar aquellos pacientes que al diagnóstico pueden tener un riesgo favorable o desfavorable se ha intentado medir por análisis de múltiples variables a la

presentación inicial. Las puntuaciones pronósticas actualmente aceptadas en la LMC son las puntuaciones de Sokal, Hasford y EUTOS. Estas puntuaciones se calculan en función de la combinación de las características clínicas y de laboratorio en el momento del diagnóstico de LMC. La puntuación de Sokal se creó en 1984 para el tratamiento de quimioterapia, la puntuación de Hasford en 1998 para el tratamiento con interferón alfa y la puntuación de EUTOS en 2011 para los pacientes tratados con imatinib LMC. De este modo, las puntuaciones de Sokal y Hasford se establecieron utilizando la supervivencia general como criterio de valoración, mientras que la puntuación EUTOS utilizó una respuesta citogenética completa a los 18 meses (94).

La escala más ampliamente utilizada es la de Sokal, la cual toma en cuenta 4 variables clínicas: edad, tamaño del bazo, porcentaje de blastos y cifra de plaquetas y de acuerdo con ello divide a los pacientes en riesgo bajo, intermedio y alto (54-57) (FIGURA 2).

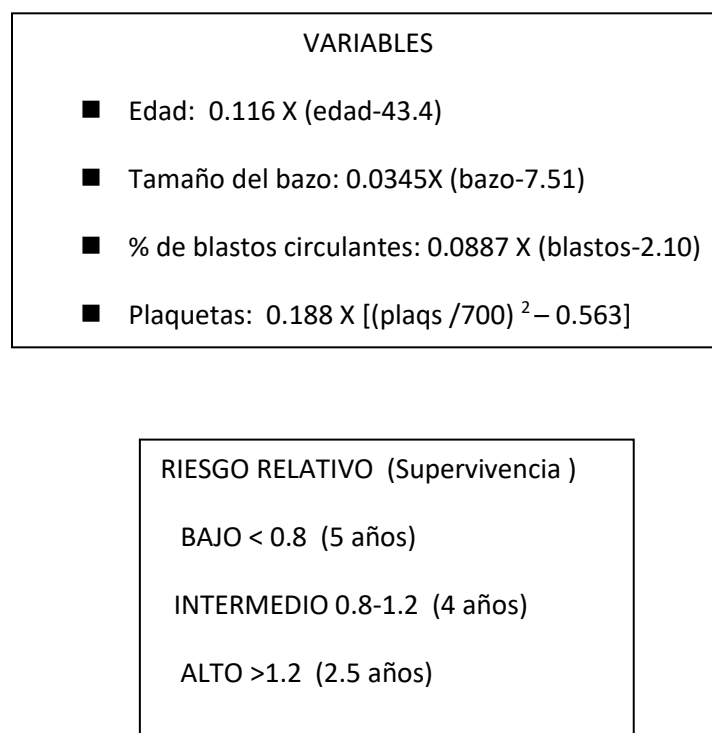


Figura 1. Escala de Sokal

Sin embargo, esta escala fue diseñada para dividir a los pacientes en subgrupos con patrones significativamente diferentes de supervivencia, ya que identifica un grupo de riesgo bajo (32% de los pacientes), con una mediana de supervivencia de 60 meses y otro grupo de riesgo alto (28% de los pacientes) con mediana de supervivencia de 32 meses. Es decir, la supervivencia del grupo de riesgo bajo es casi del doble (54,58-61).

La escala de Sokal fue diseñada en décadas previas cuando los pacientes recibían quimioterapia convencional o interferon-alfa, es decir previo al manejo con inhibidores cinasa de tirosina (62).

Como se mencionó previamente, con el tratamiento actual a base de imatinib se alcanzan tasas elevadas de supervivencia global, por lo que la meta terapéutica es lograr respuesta óptima.

La respuesta citogenética ha sido reportada como el mayor predictor de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP). Si comparamos los pacientes que obtienen RCC al año contra los que no logran esta respuesta, se observa que la SG es de 98% vs 74.1% y la SLP de 96% vs 74%, respectivamente (63-67).

El 69% de los pacientes que reciben imatinib logran RCC al año y si se toma en cuenta el riesgo que identifica la escala Sokal, se observa una diferencia significativa, ya que el 66% de los pacientes con riesgo bajo o intermedio alcanzan RCC al año de tratamiento, comparado con solo el 38% con riesgo alto (68,69).

Así mismo, el estudio IRIS demostró que la tasa de Respuesta Molecular Mayor entre los pacientes que obtiene RCC es de 66%, 45% y 38% en pacientes en los estratos Sokal de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente (18,70).

Por lo tanto, debido a que la obtención de RCC está asociada con un pronóstico favorable, la identificación temprana durante el tratamiento, de aquellos pacientes con riesgo alto que no logran RCC es crucial (71-75).

Debido a que un método sistemático para evaluar el pronóstico de los pacientes tratados con inhibidores cinasa de tirosina no ha sido desarrollado, recientemente, el grupo Europeo de Leucemia propuso una nueva escala pronóstica basal (EUTOS), específicamente para evaluar pacientes en tratamiento con inhibidores cinasa de tirosina. Esta escala predice la probabilidad de obtener respuesta citogenética completa a los 18 meses, ya que, este dato es el marcador más sólido de supervivencia (62,76,77).

Esta escala, toma en cuenta solo dos variables al diagnóstico y su cálculo es mucho más sencillo que el de la escala Sokal.

Escala EUTOS= (7Xbasófilos) + (4X tamaño del bazo), en donde el bazo es medido en centímetros por debajo del borde costal y los basófilos en porcentaje. Un EUTOS >87 indica riesgo alto y ≤ 87 riesgo bajo (62, 78,79).

El grupo europeo reportó que la escala EUTOS estima que el 34% de los pacientes de riesgo alto no alcanza respuesta citogenética completa a los 18 meses (62).

La probabilidad de Supervivencia Libre de Progresión con la escala EUTOS a los 5 años en los pacientes de riesgo alto es de 82% comparado con 90% en los pacientes de riesgo bajo. Se observó progresión de la enfermedad en 12% de pacientes con riesgo alto comparado con 7% de riesgo bajo (62).

Está bien establecido que el obtener RCC de manera temprana, disminuye el riesgo de progresión a fase acelerada o crisis blástica y el mayor predictor de SG y SLP es la respuesta citogenética al año (71,80,81).

Sin embargo, aún no hay evidencia de que alguna de las escalas de riesgo sea superior o más conveniente no hay evidencia clara de que los pacientes de riesgo intermedio se comporten diferente a los de riesgo bajo (47,82).

Es importante destacar las variables que emplea la escala EUTOS, las cuales son más simplificadas respecto a la escala SOKAL. Una de las variables que emplea la escala EUTOS es la medición porcentual de basófilos al diagnóstico de la enfermedad.

Una característica clave de laboratorio de los pacientes con LMC avanzada es la basofilia que incluso puede llegar a ser excesiva. Se ha descrito que la basofilia marcada es una variable pronóstica significativa en la LMC en el momento del diagnóstico.

Los basófilos son uno de los factores pronósticos clave en la LMC. En particular, la basofilia progresiva a menudo es seguida o acompañada por la expansión de las células blásticas y la aceleración de la enfermedad en la LMC. Además, en varios sistemas de puntuación, la basofilia marcada representa una variable pronóstica más significativa e independiente en la LMC

Además, la basofilia sirve como criterio diagnóstico de la fase acelerada (AP) de CML en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El valor pronóstico de la basofilia se estableció por primera vez en pacientes que reciben hidroxiurea o interferón-alfa y más recientemente se ha confirmado para pacientes que reciben imatinib u otros inhibidores de BCR-ABL .

La histamina se expresa específicamente en basófilos de sangre periférica y también se expresa en todas las etapas de su desarrollo. De hecho, en pacientes con LMC, los niveles totales de histamina están altamente regulados al momento del diagnóstico en comparación con los controles sanos y se correlacionan con la presencia de basófilos. Durante el tratamiento exitoso con imatinib, las concentraciones de histamina en las células de sangre periférica disminuyen y vuelven al rango de

referencia normal en aquellos pacientes que logran una respuesta citogenética completa. Además, los niveles elevados de histamina (> 100 ng / ml) 3 o 6 meses después de comenzar a tomar imatinib se asocian con una falta de respuesta óptima (RCC) y con una probabilidad reducida de supervivencia.

La triptasa es una enzima proteolítica que se expresa y libera principalmente en los mastocitos tisulares. Sin embargo, los basófilos inmaduros en la LMC también expresan y liberan triptasa. Por lo tanto, los niveles séricos de triptasa son elevados en pacientes con LMC cuando el número de basófilos inmaduros es alto, como se observa típicamente en la LMC en fase crónica de alto riesgo y en LMC en fase acelerada. En particular, los niveles de triptasa en el diagnóstico se correlacionan con los recuentos de basófilos y son más altos en pacientes con FA o CB en comparación con aquellos con LMC en fase crónica.

Se han identificado varias citocinas angiogénicas en las células de la LMC, incluido el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF), la angiopoyetina - 1 (Ang - 1) y las metaloproteinasas de matriz (MMP) . Además, el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) se expresa en células LMC.

Los pacientes con LMC exhiben niveles elevados de HGF en sangre periférica y en médula ósea y esa expresión de HGF en médula ósea se correlaciona con la densidad de microvasos en dicha región. Además, el aumento de los niveles de HGF en sangre periférica se correlaciona con el pronóstico en LMC. Otros estudios han demostrado que el HGF es sintetizado específicamente por los basófilos de LMC y que el HGF derivado de basófilos promueve la migración y el crecimiento de las células endoteliales a través de un receptor específico.

Sin embargo, también se sabe que los basófilos producen y secretan otras citocinas angiogénicas y fibrogénicas, incluido factores de crecimiento vascular endotelial A y B así como Ang-1 . La triptasa que liberan los basófilos se considera un potente mitógeno para fibroblastos y células endoteliales. Se sabe que la histamina regula múltiples funciones de las células endoteliales, incluida la angiogénesis.

Todas estas observaciones apuntan a un papel activo, no reconocido hasta ahora, de los basófilos (y sus productos) en la evolución y progresión (aceleración) de la LMC . Además, estos datos sugieren que los basófilos y sus productos pueden servir como posibles nuevos objetivos terapéuticos en la LMC.

Las células madre leucémicas en la LMC se caracterizan por su capacidad de autorrenovación y su capacidad de propagar la LMC durante períodos de tiempo ilimitados. Las células madre leucémicas en LMC son menos capaces de dirigirse a los nichos de la médula ósea debido a interacciones alteradas con citocinas quimiotácticas, como el factor - 1 derivado de células de estroma (SDF - 1) . Como resultado, se considera que las células de LMC se redistribuyen en la sangre a tasas altas, lo que resulta en una persistencia de diseminación extramedular de células madre y progenitoras. Una molécula crítica con respecto a la redistribución de células madre leucémicas puede ser CD26, una enzima de superficie (dipeptidil-deptidasa IV = DPPIV) conocida por escindir SDF-1 en fragmentos inactivos. Los basófilos normales y en LMC muestran CD26. La noción de que los basófilos expresan cantidades sustanciales de CD26 en su superficie sugiere que estas células también pueden estar involucradas en la degradación de SDF-1 y en el defecto migratorio relacionado de las células madre leucémicas en LMC.

Además, los basófilos muestran muchas sustancias que aumentan la permeabilidad vascular, incluyendo VEGF (idéntico al factor de permeabilidad vascular, VPF), HGF e histamina. Estas moléculas pueden facilitar la redistribución de células madre desde la médula ósea a la circulación y también desde sangre periférica a órganos extramedulares . También vale la pena señalar que la histamina derivada de basófilos aumenta la expresión de selectina en las células endoteliales, lo que también puede contribuir a la trans migración de células madre mieloides y progenitoras. Finalmente, los basófilos pueden producir y liberar reguladores del crecimiento autocrino que actúan sobre las células madre y progenitoras neoplásicas en el clon de LMC.

Todo lo anterior explica el impacto pronóstico que presenta la basofilia en LMC y su relevancia en la inclusión de dichas células en las escalas pronósticas para LMC (96).

Jabbour y Cortes (83), reportaron que los pacientes con EUTOS bajo tuvieron tasas altas de RCC comparado con aquellos con EUTOS alto (93% vs 81%). Esta diferencia fue significativa, principalmente, en los pacientes que reciben Inhibidor cinasa de tirosina de 2da generación, mientras no hubo diferencia en pacientes con Imatinib. Así mismo no se encontró diferencia en SLE, SLT y SG entre pacientes con EUTOS alto y bajo (84-87).

De acuerdo con las recomendaciones actuales del ELN, el objetivo de una respuesta óptima representa el logro de RCC a los 6 meses de tratamiento con TKI, que se asocia con el mejor resultado a largo plazo y la supervivencia. En el estudio IRIS, la proporción de pacientes que desarrolló resistencia o progresión de la enfermedad, predominantemente en los primeros 3 años de tratamiento y, al final de los 8 años, permaneció con imatinib únicamente en el 55%. La identificación temprana de los pacientes que presentan mal pronóstico es crucial para ofrecer un régimen TKI alternativo. Actualmente existe un desafío al tomar la decisión de qué TKI elegir para lograr la mejor respuesta posible. (94).

Es importante estimar qué paciente se puede de lograr un RCC estable durante el tratamiento con imatinib. Resulta relevante identificar aquellos pacientes que no logran una respuesta óptima a los 6 meses de tratamiento con imatinib, es decir aquellos que no logran una RCC, para establecer una vigilancia estrecha con la finalidad de identificar aquellos que requieren un cambio en la terapia con TKI. La evaluación de la respuesta de imatinib y la selección de pacientes que se beneficiarán con este tratamiento debe ser importante para tomar decisiones con respecto al tratamiento. Además, se necesitan más estudios prospectivos para comparar los tres TKI disponibles en el tratamiento de primera línea de la LMC y analizar el beneficio de cada uno de ellos en pacientes individuales según sus características (94).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia anual de la Leucemia Mieloide Crónica es de aproximadamente 1.5/100,000 personas/año , siendo la mediana de edad de presentación de 50 años. Esta leucemia involucra principalmente a personas económicamente activas.

Actualmente existen tratamientos muy eficaces para el manejo de la fase crónica de reciente diagnóstico, como son los inhibidores de las cinasas de tirosina. Siendo el Imatinib , el inhibidor de cinasas de tirosina más conocido y empleado.

El tratamiento con imatinib consigue tasas de supervivencia elevadas, por lo que es importante detectar de manera temprana pacientes que no logran respuestas óptimas a tratamiento, lo cual se traduce en tasas más bajas de supervivencia libre de progresión y supervivencia libre de evento. La escala EUTOS, está basada específicamente en pacientes tratados con imatinib e identifica pacientes de alto riesgo que presentarán falla a tratamiento (pacientes sin RCC a los 18 meses).

Sin embargo, tomando en cuenta que un factor pronóstico favorable es la obtención de RCC a los 12 meses, consideramos interesante evaluar el desempeño de la escala EUTOS para predecir que pacientes no logran respuesta citogenética óptima a los 6 meses, los cuales tienen riesgo significativamente alto de progresión.

Se puede considerar los diferentes grupos de riesgo establecidos al diagnóstico en pacientes con Leucemia Mieloide crónica como un factor pronóstico para valorar el alcance de la RCC a los 6 meses del inicio del tratamiento con TKI. Asimismo, sería ideal poder predecir cuál va a ser la respuesta a un determinado tratamiento para poder realizar intervenciones tempranas , como es el ajuste en el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica. Estas intervenciones tempranas podrían conllevar un impacto en el pronóstico, la supervivencia libre de progresión, así como supervivencia libre de evento en aquellos pacientes con leucemia mieloide crónica que sean catalogados como pacientes en grupos de alto riesgo al diagnóstico de la enfermedad.

3. JUSTIFICACION

La nueva escala EUTOS, no ha sido evaluada en pacientes fuera de estudios clínicos y se desconoce si alguna de las escalas muestra superioridad. En casi todo el mundo imatinib continúa siendo la primera línea de tratamiento, sin embargo, existen dos inhibidores de segunda generación (nilotinib y dasatinib) que también pueden emplearse para tratamiento de primera línea en pacientes con LMC en fase Crónica.

Aunque los inhibidores de segunda generación pueden emplearse como tratamiento de primera línea, debido a su alto costo sigue empleándose imatinib como primera línea de tratamiento. A pesar de ello es importante considerar un cambio temprano de fármaco en aquellos pacientes que no tienen respuesta óptima a imatinib; por lo tanto si una escala clínica diseñada específicamente para inhibidores de cinasa de tirosina, logra identificar pacientes de riesgo alto que fallaran para obtener respuesta óptima, tomando en cuenta el factor pronóstico de mayor peso identificado que es la RcytC , esto nos permitiría desde el diagnóstico identificar a un grupo de pacientes que pudieran obtener mayor beneficio de iniciar su tratamiento con un inhibidor de segunda generación.

La Identificación de pacientes de alto riesgo alerta al médico para un seguimiento estrecho y cuidadoso , poder identificar de manera temprana falla al tratamiento y tomar decisiones terapéuticas oportunas, como sería el cambio a un inhibidor cinasa de tirosina de segunda generación.

4. HIPOTESIS

La escala pronóstica EUTOS es superior a la escala Sokal para identificar pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (Fase Crónica) que no logran respuesta óptima con imatinib a los 6 meses de tratamiento

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL:

Evaluar y comparar el desempeño de las escalas pronósticas EUTOS y SOKAL, para predecir falla para obtener respuesta citogenética a los 6 meses, en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica, fase crónica en tratamiento con imatinib, del Servicio de Hematología de Hospital de Especialidades de CMN SXXI, IMSS.

5.2 OBJETIVOS PARTICULARES:

- 1) Se analizó la supervivencia libre de progresión tomando en cuenta los diferentes grupos de riesgo.
- 2) Se analizó la supervivencia global tomando en cuenta los diferentes grupos de riesgo.

6. MATERIAL Y METODOS

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio de cohorte, retrospectivo

6.2 UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL

Pacientes mayores de 18 años de edad, con leucemia mieloide crónica en fase crónica, en tratamiento con imatinib, que sean vistos en la clínica de Leucemia Mieloide Crónica, del servicio de Hematología, del Hospital de Especialidades de CMN SXXI y que hayan sido diagnosticados en el período de Enero-2006 a septiembre-2018.

6.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

CRITERIOS DE INCLUSION.

- Hombres o mujeres mayores de 18 años.
- Diagnóstico de leucemia mieloide crónica en fase crónica (CML-FC) con confirmación citogenética por la presencia del cromosoma Filadelfia (translocación 9;22).
- Pacientes diagnosticados y que hayan iniciado tratamiento con imatinib en el período de Enero-2006 a septiembre-2018.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Leucemia Mieloide Crónica en fase acelerada o blástica al diagnóstico.
- Pacientes que no cuenten con monitoreo citogenético

6.3.1 CALCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

Se estima que, a un año, en los pacientes que resultan de riesgo alto con la escala de Sokal, 38% alcanzan respuesta citogenética completa; mientras que entre los que alcanzan la categoría de riesgo alto con la escala de Eutos esta proporción sería 66%.

En consecuencia, se estimó el tamaño de la muestra para una diferencia de proporciones de 38% a 66% (28% de diferencia) con 80% de poder estadístico ($1-\beta$) y 95% de confianza ($1-\alpha$). Este cálculo se hizo para una diferencia de proporciones para estudios de cohorte con el programa Epi-info 2000 (CDC, Atlanta Ga. <http://wwwn.cdc.gov/epiinfo/>).

Con EUTOS de riesgo alto el 34% de los pacientes no obtendrán RCC a los 18 meses y con SOKAL de riesgo alto 27% no obtendrán RCC

Se requieren 52 pacientes en total; pues ambas escalas se aplicarán en cada paciente.

6.4 VARIABLES

Tabla 1.Variable Dependiente

VARIABLE	DEFINICION	DEFINICION	UNIDADES	TIPO
	CONCEPTUAL	OPERACIONAL		
Respuesta citogenética completa	0% de CrPh en al menos 20 metafases en un estudio de cariotipo tomado de médula ósea.	Se definirá como RCC cuando se reporte 0% de CrPh en médula ósea. Y sin RCC cuando se reporte de 1-100% de CrPh	0= No respuesta citogenética completa 1= Respuesta citogenética completa	Cualitativa Ordinal

Tabla 2. Variables Independientes

VARIABLE	DEFINICION	DEFINICION	UNIDADES	TIPO
	CONCEPTUAL	OPERACIONAL		
Género	Expresión gramatical que define a la especie como femenino o masculino	Se clasificará como femenino o masculino	1=Femenino 2=Masculino	Cualitativa Nominal
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo al momento del diagnóstico.	Años	Cuantitativa Discontinua
Escala de Sokal	Escala pronóstica creada para predecir supervivencia en pacientes con LMC en fase crónica.	Se clasificará como: Riesgo bajo: <0.8 Riesgo intermedio: 0.8-1.2 Riesgo alto: >1.2	1=bajo, 2=int, 3=alto 1= bajo + int, 2=alto	Cualitativa Ordinal
Escala de EUTOS	Escala pronóstica creada para predecir falta de respuesta citogenética, en la era de inhibidores de cinasa de tirosina.	Se clasificará como: Riesgo bajo: <87 Riesgo alto: >87	1= bajo 2= alto	Cualitativa Ordinal

Supervivencia libre de progresión	Tiempo desde la fecha del diagnóstico, a la fecha del evento de progresión (limitado a la transformación a Fase Acelerada o Crisis blástica	Tiempo en meses desde el diagnóstico al tiempo de transformación.	Meses	Cuantitativa Discontinua
Supervivencia Global	Primera ocurrencia de cualquiera de los siguientes eventos: pérdida de respuesta hematológica completa, pérdida de respuesta citogenética completa, muerte por cualquier causa durante el tratamiento, progresión a la fase acelerada o crisis blástica de la LMC.	Tiempo en meses desde el diagnóstico al momento de aparición de un evento.	Meses	Cuantitativa Discontinua

6.4.1 ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó un análisis exploratorio para identificar la naturaleza y distribución de todas las variables. Las variables cuantitativas se sometieron a una prueba de Kolmogorov-Smirnov y si la distribución es significativamente diferente de la Gaussiana, estas se describieron por medio de mediana y límites.

Se realizó una comparación de las proporciones de respuesta citogenética con la prueba de Chi cuadrada de Pearson, se compararon las proporciones de respuesta citogenética con la prueba de McNemar y se estimaron razones de momios con sus correspondientes intervalos de confianza 95%.

Se construyeron Tablas y curvas ROC, para indagar si había un mejor punto de corte que el propuesto internacionalmente y se compararon las áreas bajo la curva ROC.

Para las variables secundarias: supervivencia global y supervivencia libre de progresión, se construyeron curvas de sobrevida producto-límite de Kaplan y Meier y se compararon por medio de un análisis de regresión de riesgos proporcionales o de Cox.

Los análisis se llevaron a cabo con el programa SPSS 25 (SPSS, Inc. Chicago Ill) y se consideraron todos los valores de $p < 0.05$ como significativos.

6.5 CONSIDERACIONES ETICAS

Este proyecto de investigación se realizó con fundamento en las normas éticas en materia de investigación, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1989, código de Nuremberg (1946) y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica.

Los pacientes recibieron el tratamiento y seguimiento habitual, por lo que no implicó riesgo adicional. Por lo anterior se utilizó un consentimiento verbal, es decir por la acción indiferente no se aplicó por escrito, solo se leyó y el paciente otorgó su consentimiento verbal, principalmente para el empleo de su información. Anexo 1.

6.6 DIAGRAMA DE FLUJO

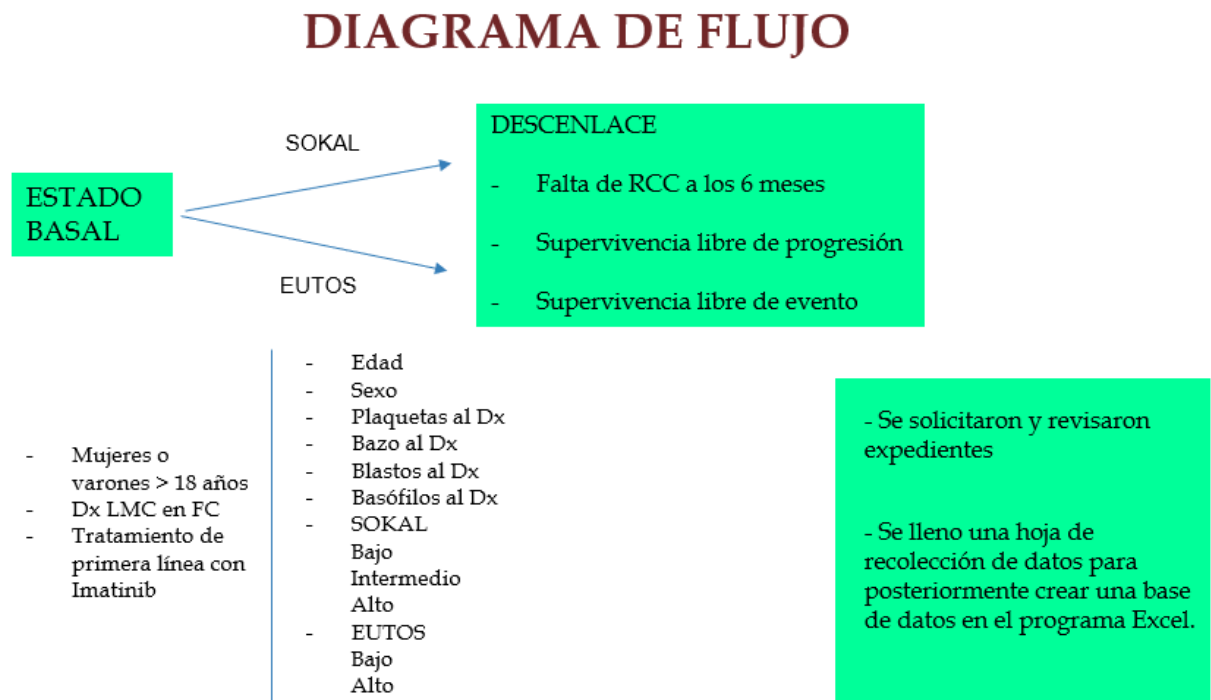


Diagrama de flujo del estudio.

6.7 DESCRIPCION OPERATIVA DEL ESTUDIO

PROCEDIMIENTOS:

-Evaluación de candidato:

Se cuenta con una lista de los pacientes que reciben tratamiento con Imatinib, de la cual se obtuvo el nombre completo y número de afiliación, para llevar a cabo la búsqueda de expedientes, los cuales fueron solicitados a archivo.

Se revisó cada expediente, para corroborar que tenga los datos necesarios para este estudio, como son los datos clínicos y de laboratorio al diagnóstico; así como estudio citogenético al año de tratamiento.

-Reclutamiento de sujetos de investigación:

Se llenó una hoja de recolección de datos, los que después fueron vaciados en una hoja de Excel.

-Seguimiento:

El Servicio de Hematología cuenta con una Clínica de Leucemia Mieloide Crónica, la cual tiene asignados los días martes para consulta, aprovechando este día para seguimiento de los pacientes. Esto se llevó a cabo en los consultorios de Consulta Externa de Hematología , en el cuarto piso de Hospital de Especialidades.

Se solicita a los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica cariotipo de control de rutina a los 6 y 12 meses de tratamiento. Este estudio se toma los días martes ó jueves y se realiza en un área asignada para procedimientos en la Consulta Externa. La muestra fue tomada por un médico residente o un médico adscrito que en ese momento estaba asignado a la consulta.

7.RESULTADOS

Se revisaron un total de 133 expedientes de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica, que fueron diagnosticados en el Hospital de Especialidades CMN SXXI en el período de Enero 2006 a Julio 2018 y que recibieron tratamiento con Imatinib. De estos pacientes se incluyeron 132 en la evaluación de respuesta citogenética a los 12 meses debido a falta de cariotipo en expediente. La mediana de edad fue de 44 años (límites 18-84 años), de los cuales 45.9% fueron mujeres y 54.1 % hombres, con una relación M:H de 0.8:1 El resto de las características basales se muestra en la Tabla 3.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES (n=133)	
Edad al diagnóstico Mediana (rango)	44 (18-84)
Tamaño del bazo (cm) Mediana (rango)	5.7 (0-23)
Cuenta plaquetaria (X 10 ⁹ /L) Mediana (rango)	599 (43-3471)
Blastos en sangre periférica (%) Mediana (rango)	1 (0-10)
Basófilos en sangre periférica (%) Mediana (rango)	6 (0-20)
SOKAL Mediana (rango)	1.24(0.26-31)
EUTOS Mediana (rango)	65.83 (0-197)
Citogenética al diagnóstico (%) Mediana (rango)	96(30-100)
Citogenética a los 6 meses (%) Mediana (rango)	22 (0-100)
Citogenética a los 12 meses (%) Mediana (rango)	14 (0-100)
Género	
Mujer	61 (45.9)
Hombre	72 (54.1)

Tabla 3. Características basales de los pacientes

Con respecto a la distribución de los pacientes al aplicar las escalas pronosticas, se observó que al aplicar la escala de Sokal 36.8% de los pacientes mostraron riesgo bajo, 42.9% riesgo intermedio y 20.3% riesgo alto. Tablas 4 y 5.

SOKAL (n=133)	
No.(%)	
BAJO	49 (36.8)
INTERMEDIO	57 (42.9)
ALTO	27 (20.3)

Tabla 4. Distribución de los pacientes en los 3 grupos de riesgo de Sokal.

SOKAL (n=133)	
No.(%)	
BAJO E	104 (78.2)
INTERMEDIO	
ALTO	29 (21.8)

Tabla 5. Distribución de los pacientes al condensar las categorías de riesgo bajo e intermedio de Sokal.

Al aplicar la escala de EUTOS 68.4% de los pacientes mostraron riesgo bajo y 31.6% riesgo alto.

Tabla 6.

EUTOS (n=133)	
No.(%)	
BAJO	91 (68.4)
ALTO	42 (31.6)

Tabla 6. Distribución de los pacientes de acuerdo a la escala de EUTOS.

Al evaluar la RCC a los 6 meses de tratamiento con imatinib, en el grupo de pacientes con riesgo bajo de Sokal el 75.5 % obtuvo esta respuesta , en el grupo de riesgo intermedio el 66.7 % y solo el 40.7 % del grupo de riesgo alto (X^2 Pearson=9.38, $p=0.009$). En cuanto a la RCC a los 12 meses de tratamiento con imatinib, en el grupo de pacientes con riesgo bajo de Sokal el 87.8 % obtuvo esta respuesta, en el grupo de riesgo intermedio 82.1 % y en el grupo de riesgo alto 48.1 % (X^2 Pearson=16.86, $p=0.000$). Tablas 7 y 8.

ESCALA DE SOKAL	RCC a los 6 meses	No RCC a los 6 meses	TOTAL
	No. (%)	No. (%)	No. (%)
Bajo	37 (75.5)	12 (24.5)	49 (100)
Intermedio	38 (66.7)	19 (33.3)	57 (100)
Alto	11 (40.7)	16 (59.3)	27(100)
TOTAL	86 (64.7)	47 (35.3)	

Chi Cuadrada de Pearson para escala de Sokal ($p=0.009$).

Tabla 7. Porcentajes de RCC a los 6 meses con escalas de Sokal.

ESCALA DE SOKAL	RCC a los 12 meses	No RCC a los 12 meses	TOTAL
	No. (%)	No. (%)	No. (%)
Bajo	43 (87.8)	6 (12.2)	49 (100)
Intermedio	46 (82.1)	10 (17.9)	56(100)
Alto	13 (48.1)	14 (51.9)	27(100)
TOTAL	102 (77.3)	30 (22.7)	

Chi Cuadrada de Pearson para escala de Sokal (p=0.000)

Tabla 8. Porcentajes de RCC a los 12 meses con escalas de Sokal.

Al evaluar a los pacientes con la escala de EUTOS a los 6 meses de tratamiento el 72.5% de riesgo bajo logro RCC y 47.6 % de los pacientes que tenían riesgo alto (X^2 Pearson=7.8, p=0.005). En el caso de la evaluación de pacientes con la escala EUTOS a los 12 meses de tratamiento con imatinib , el 86.7 % de pacientes con riesgo bajo logró RCC y el 57.1 % de pacientes con riesgo algo logró dicha respuesta (X^2 Pearson=14.21, p=0.000). Tablas 9 y 10 .

Por lo tanto, en los pacientes evaluados, el 59.3 % de los pacientes con riesgo alto de Sokal no logró RCC a los 6 meses y 52.4 % de los pacientes con riesgo alto de EUTOS, por lo que la escala Sokal identifica a una mayor proporción de pacientes de riesgo alto que no alcanzarán RCC a los 6 meses. Sin embargo, la diferencia en la proporción de pacientes que identifica cada una de las escalas no es muy amplia.

ESCALA DE EUTOS	RCC a los 6 meses	No RCC a los 6 meses	TOTAL
	No. (%)	No. (%)	No. (%)
Bajo	66 (72.5)	25 (27.5)	91(100)
Alto	20 (47.6)	22 (52.4)	42(100)
TOTAL	86 (64.7)	47 (35.3)	

Chi Cuadrada de Pearson para escala de EUTOS (p=0.005)

Tabla 9. Porcentajes de RCC a los 6 meses con escalas de EUTOS

ESCALA DE EUTOS	RCC a los 12 meses	No RCC a los 12 meses	TOTAL
	No. (%)	No. (%)	No. (%)
Bajo	78 (86.7)	12 (13.3)	90(100)
Alto	24 (57.1)	18 (42.9)	42(100)
TOTAL	102 (77.3)	30 (22.7)	

Chi Cuadrada de Pearson para escala de EUTOS ($p=0.000$)

Tabla 10. Porcentajes de RCC a los 12 meses con escalas de EUTOS

Debido a que se midieron las dos escalas en cada paciente para compararlas se aplicó la prueba de McNemar, sin embargo, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambas escalas para identificar pacientes de riesgo alto ($p 0.072$). Tabla 11

ESCALA DE SOKAL	ESCALA DE EUTOS		TOTAL
	Alto No. (%)	Bajo No. (%)	No. (%)
Alto	13 (9.8)	16 (12)	29(21.8)
Bajo e Intermedio	29(21.8)	75 (56.4)	104(78.2)
TOTAL	42 (31.6)	91 (68.4)	

Tabla 11. Categorización de los pacientes con escalas EUTOS y Sokal Prueba de McNemar ($p=0.072$)

Al realizar una regresión logística binaria, encontramos que las dos escalas (EUTOS y Sokal) resultaron estadísticamente significativas.

Los pacientes al ser clasificados como de riesgo alto con cualquiera de las dos escalas presentan un incremento en el el riesgo de no obtener RCC a los 6 meses, sin embargo, el riesgo es mayor con Sokal, ya que aumenta 4 veces el riesgo comparado con 3 veces con la escala EUTOS.

Algo semejante ocurre en el riesgo de no obtener RCC a los 12 meses siendo 6 veces mayor con Sokal en comparación con 5 veces mayor con EUTOS. Tabla 12 y 13

VARIABLE	B	ET	Wald	gl	Sig	Exp(B)	I.C. 95% para EXP (B)	
							Inferior	Superior
Sokal Categorizado	1.443	.441	10.713	1	.001	4.232	1.784	10-040
EUTOS Categorizado	1.066	.388	7.546	1	.006	2.904	1.357	6.213
Sokal Puntuación	.021	.078	.073	1	.787	1.021	.877	1.190
EUTOS Puntuación	-.017	.004	16.456	1	.000	.983	.975	.991
Género	-.341	.367	.863	1	.353	.711	.346	1.460
Edad	.024	.013	3.359	1	.067	1.024	.998	1.050
Tamaño del bazo	-.111	.031	12.979	1	.000	.895	.843	.951
Plaquetas	.000	.000	.752	1	.386	1.000	.999	1.000
Blastos	-.282	.104	7.397	1	.007	.755	.616	.924
Basófilos	-.099	.034	8.337	1	.004	.906	.847	.969

Tabla 12. Resultados del modelo de regresión logística binaria (RCC a 6 meses)

VARIABLE	B	ET	Wald	gl	Sig	Exp(B)	I.C. 95% para EXP (B)	
							Inferior	Superior
Sokal Categorizado	1.838	.465	15.636	1	.000	6.286	2.527	15.634
EUTOS Categorizado	1.584	.440	12.977	1	.000	4.875	2.059	11.542
Sokal Puntuación	-.018	.070	.063	1	.801	.983	.856	1.127
EUTOS Puntuación	-.017	.005	13.960	1	.000	.983	.975	.992
Género	.236	.416	.323	1	.570	1.267	.560	2.863
Edad	.008	.014	.338	1	.561	1.008	.981	1.037
Tamaño del bazo	-.100	.032	9.640	1	.002	.905	.850	.964
Plaquetas	-.001	.000	3.656	1	.056	.999	.999	1.000
Blastos	-.241	.101	5.712	1	.017	.786	.645	.958
Basófilos	-.103	.037	7.772	1	.005	.902	.839	.970

Tabla 13. Resultados del modelo de regresión logística binaria (RCC a 12meses)

En la representación gráfica de la Curva ROC (a los 6 meses de tratamiento) , se observa que ambas escalas pronósticas tienen poder de discriminación muy similar y el área bajo la curva fue estadísticamente significativa. Para el caso de Sokal (área 0.646, p 0.005, IC 95 0.546- 0.747) y para EUTOS (área 0.726, p 0.000, IC 95% 0.639- 0.818). Es decir, la escala EUTOS solo identifica correctamente 0.08 más pacientes que la escala SOKAL por lo tanto ambas escalas nos ayudan a discriminar entre pacientes que a los 6 meses lograran RCC y aquellos que no obtendrán esta respuesta y la probabilidad de que esta clasificación sea correcta es confiable, siendo discretamente superior con la escala de EUTOS , ya que su área bajo la curva es mayor. Gráfico 1 y Tabla 14.

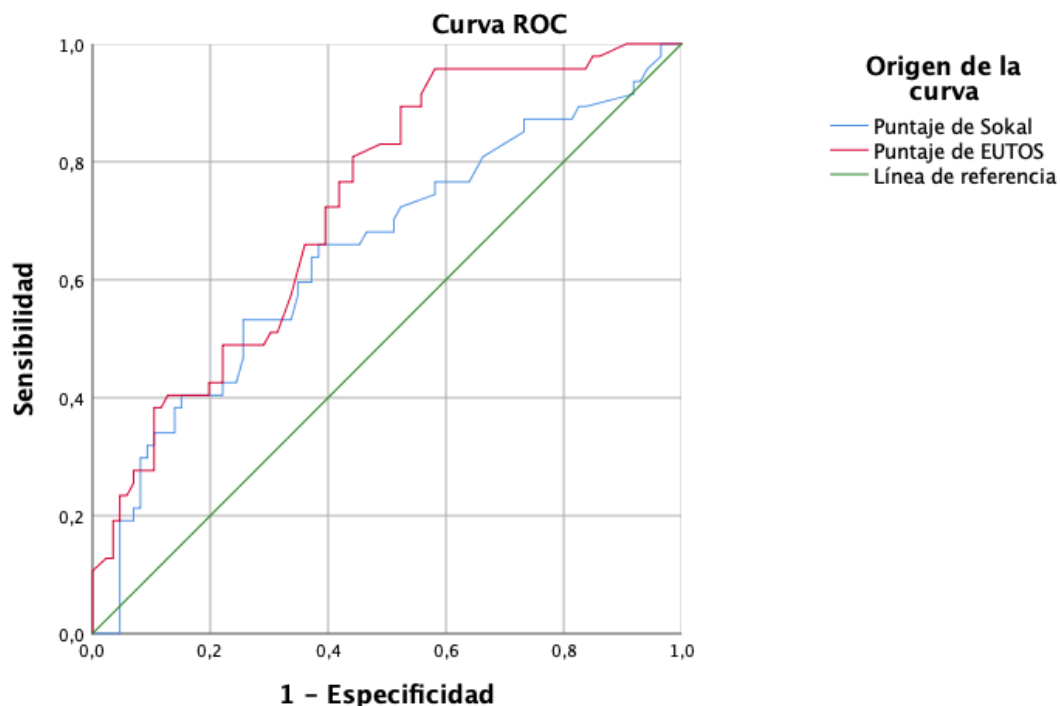


Gráfico 1. Curva ROC de escalas pronosticas EUTOS y Sokal a los 6 meses

Variables resultado de contraste	Área	Sig	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Puntaje de Sokal	0.646	0.005	0.546	0.747
Puntaje de EUTOS	0.726	0.000	0.639	0.818

Tabla 14. Área bajo la curva de escalas pronosticas EUTOS y Sokal a los 6 meses

En la representación gráfica de la Curva ROC (a los 12 meses de tratamiento) , también se observa que ambas escalas pronósticas tienen poder de discriminación muy similar y el área bajo la curva fue estadísticamente significativa. Para el caso de Sokal (área 0.718, p 0.000, IC 95 0.608 - 0.827) y para EUTOS (área 0.725, p 0.000, IC 95% 0.621- 0.828). De igual forma que en la RCC a los 6 meses , escala EUTOS identifica correctamente 0.007 más pacientes que la escala SOKAL por lo tanto ambas

escalas nos ayudan a discriminar entre pacientes que a los 12 meses lograran RCC y aquellos que no obtendrán esta respuesta y la probabilidad de que esta clasificación sea correcta es confiable, siendo discretamente superior con la escala de EUTOS , ya que su área bajo la curva es mayor. Gráfico 2 y Tabla 15.

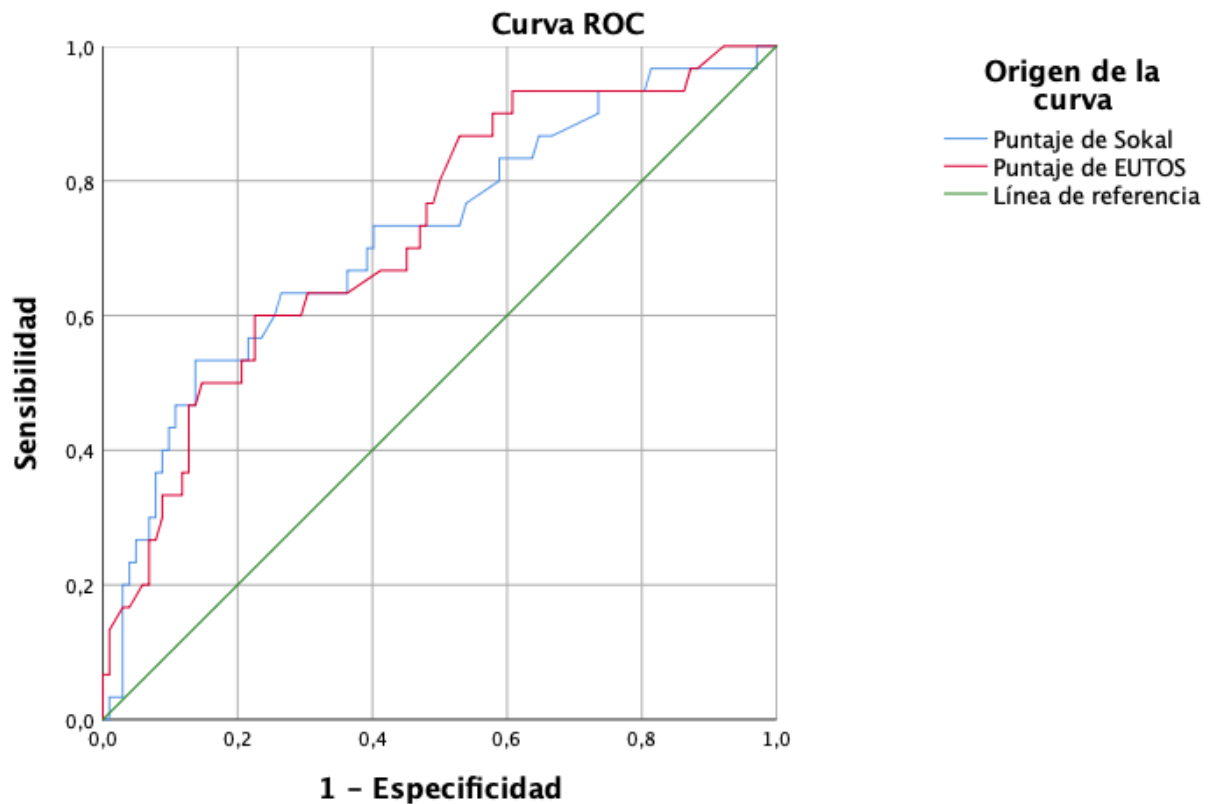


Gráfico 2. Curva ROC de escalas pronosticas EUTOS y Sokal a los 12 meses

Variables resultado de contaste	Área	Sig	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Puntaje de Sokal	0.718	0.000	0.608	0.827
Puntaje de EUTOS	0.725	0.000	0.621	0.828

Tabla 15. Área bajo la curva de escalas pronosticas EUTOS y Sokal a los 12 meses

Se identificaron 12 pacientes con pérdida de la respuesta citogenética, 6 con pérdida de respuesta hematológica completa, 6 con progresión de la enfermedad de los cuales 2 progresaron a crisis blástica y 4 a fase acelerada. Se registraron 7 muertes, 2 de ellos fallecieron por progresión de la enfermedad a crisis blástica. Del resto de pacientes no se pudo determinar causa exacta de la muerte. Tabla 16, 17, 18 y 19.

PERDIDA DE RCC (n=133)	
No.(%)	
SI	12 (9)
NO	121 (91)

Tabla 16. Pacientes con pérdida de Respuesta citogenética completa

PERDIDA DE RHC (n=133)	
No.(%)	
SI	6 (4.5)
NO	127 (95.5)

Tabla 17. Pacientes con pérdida de Respuesta hematológica completa

PROGRESION (n=133)	
No.(%)	
SI	6 (4.5)
CRISIS BLASTICA	2 (1.5)
FASE ACELERADA	4 (3)
NO	127 (95.5)

Tabla 17. Pacientes con progresión de la enfermedad

MUERTE	
(n=133)	
No.(%)	
SI	7 (5.3)
NO	126 (94.7)

Tabla 16. Mortalidad

Al construir curvas de supervivencia producto-límite de Kaplan y Meier, se obtuvo una media de Supervivencia Global de 299 meses con una estimación a los 84 meses del 91 %. Se obtuvo una media de Supervivencia Libre de Progresión de 306 meses con una estimación a los 44 meses del 95 %, sin progresión de ningún paciente posterior a los 44 meses. AL construir curvas clasificando a los pacientes por grupo de riesgo, se realizó la aplicación del modelo de Cox y obtuvimos significancia estadística para la SG con la escala de EUTOS. ($p=0.022$), con una media de SG para pacientes de riesgo bajo 311 meses y riesgo alto 135 meses. Gráficos 3, 4 y 5.

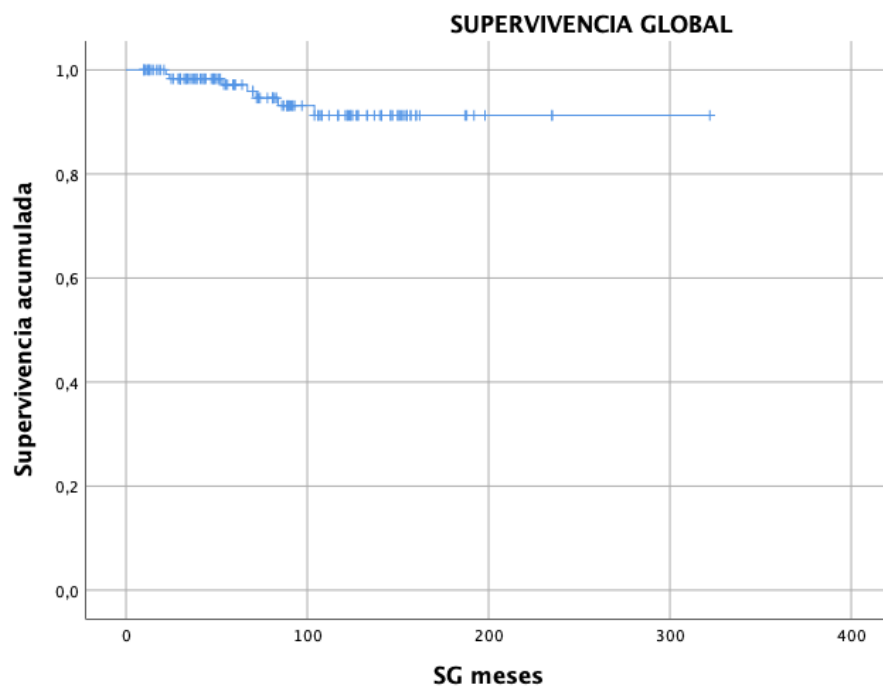


Gráfico 3 . SG estimado por el método de Kaplan Meier.

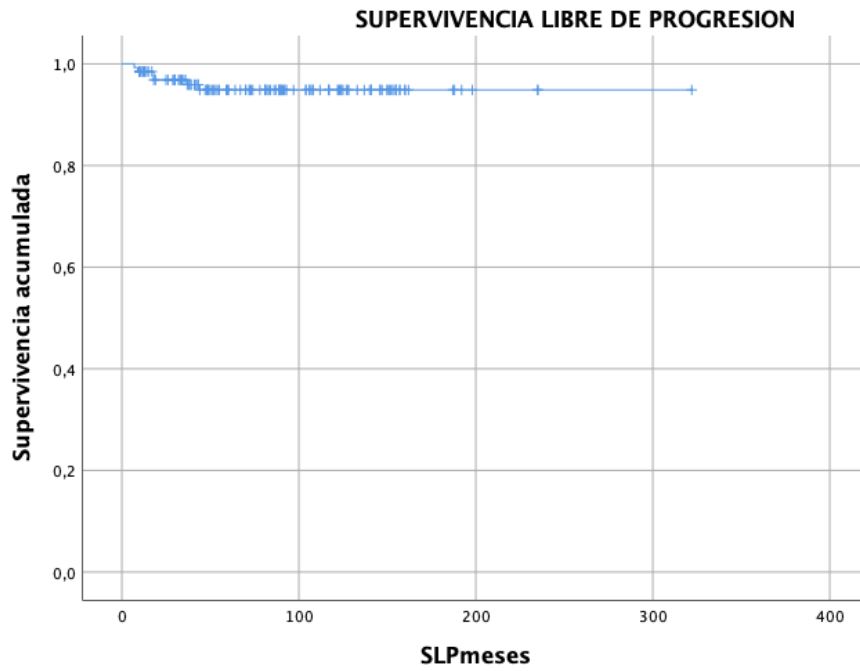


Gráfico 4 . SLP estimada por el método de Kaplan Meier.

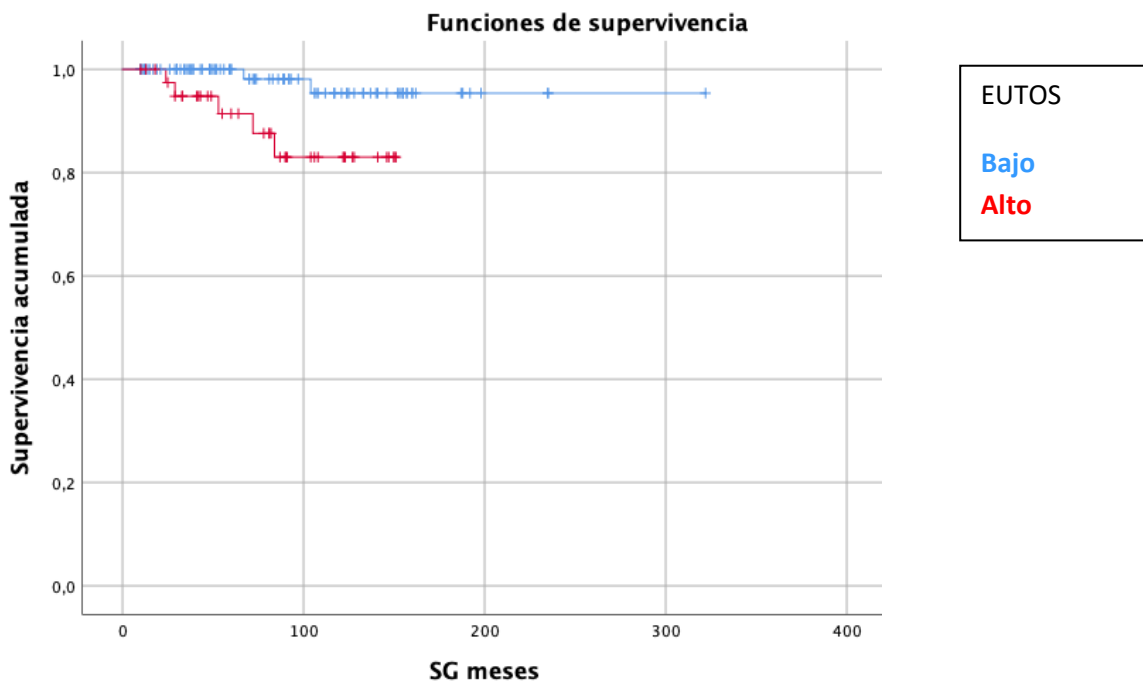


Gráfico 5 . SG de acuerdo a riesgo de EUTOS estimada por el modelo de Cox.

8. DISCUSIÓN

El desenlace de los pacientes con LMC en la era de los inhibidores de cinasa de tirosina ha cambiado de forma favorable. Se realizaron escalas pronósticas antes del advenimiento de estos fármacos como es el caso de SOKAL , la cual fue empleada durante el tratamiento a base de quimioterapia e interferón alfa. En el caso de la escala EUTOS fue creada en la era de los fármacos ITK, empleando únicamente el tamaño del bazo y basófilos como variables. Por tal motivo en este estudio se comparó el desempeño de la escala SOKAL y EUTOS.

Para ambas escalas la identificación de pacientes de alto riesgo fue mayor comparándolo con lo reportado en la literatura. En el trabajo de Jabbour realizado en el MD Anderson Cancer Center, Houston, se reportó con riesgo alto de Sokal al 7% de los pacientes y riesgo alto de EUTOS al 8% (83) y en el caso del estudio de Rosti, del grupo italiano, se reportó 14% de pacientes con riesgo alto de Sokal (89).

Las manifestaciones clínicas de la fase crónica son variables. Más del 40% de los pacientes son asintomáticos al momento del diagnóstico y por lo tanto la enfermedad es descubierta durante exámenes de rutina. (12). La identificación de un mayor porcentaje de pacientes de alto riesgo puede explicarse por la falta de realización de estudios de rutina en nuestra población lo cual hace que la identificación de la enfermedad sea más tardía, detectando pacientes ya con sintomatología avanzada de enfermedad.

De acuerdo con las recomendaciones actuales del ELN, el objetivo de una respuesta óptima representa el logro de RCC a los 6 meses de tratamiento con TKI, que se asocia con el mejor resultado a largo plazo y la supervivencia (94). Por tanto, se consideró importante la evaluación de la RCC a los 6 meses en nuestro estudio.

Al evaluar la RCC a los 6 meses de tratamiento con inhibidor de cinasa de tirosina en los pacientes de este estudio , el 59.3 % de los pacientes con riesgo alto de Sokal no logró RCC a los 6 meses y 52.4 %

de los pacientes con riesgo alto de EUTOS, por lo que la escala Sokal identifica a una mayor proporción de pacientes de riesgo alto que no alcanzarán RCC a los 6 meses. A pesar de que Sokal identifica a una mayor cantidad de pacientes con riesgo alto, la diferencia respecto a la identificación de escala EUTOS no es tan amplia.

Al realizar la prueba de McNemar para comparar las dos escalas, no hubo diferencia estadísticamente significativa para identificar pacientes de riesgo alto ($p = 0.072$). Por lo tanto, ambas escalas son útiles para identificar un grupo de pacientes de riesgo alto.

Sin embargo, es importante destacar que la diferencia en la identificación de pacientes de alto riesgo que lograron RCC a los 6 meses en la escala de Sokal fue escasamente superior. Si tomamos en cuenta el número de variables que emplea cada una de las escalas, siendo la escala EUTOS la que emplea una menor cantidad (tamaño de bazo y porcentaje de basófilos), resulta también útil en cuanto a la facilidad para su aplicación.

Se conoce ya el impacto de los basófilos en el pronóstico, progresión así como supervivencia de los pacientes con LMC por tanto esto pudiera explicar que la diferencia en la identificación de pacientes de alto riesgo en ambas escalas tenga poca diferencia.

Al analizar la sensibilidad mediante curvas ROC observamos que ambas escalas nos ayudan a discriminar de manera confiable a los pacientes que no lograron una respuesta óptima. Para el caso de Sokal (área 0.646, $p = 0.005$, IC 95 0.546- 0.747) y para EUTOS (área 0.726, $p = 0.000$, IC 95% 0.639- 0.818). Es decir, la escala EUTOS identifica correctamente 0.08 más pacientes que la escala SOKAL por lo tanto ambas escalas nos ayudan a discriminar entre pacientes que a los 6 meses lograrán RCC y aquellos que no obtendrán esta respuesta.

En la literatura se reportan datos contrastantes, por ejemplo, Jabbour en MD Anderson Center, Houston concluyó que la escala EUTOS no predice el desenlace en los pacientes con LMC en FC (83).

Marín en Hammersmith Hospital, London reporta que Sokal es útil para predecir SG, SLP y RCC y la escala de EUTOS falla para predecir estos desenlaces (90) y por otro lado un estudio español menciona que el riesgo alto de EUTOS identifica pacientes con desenlace desfavorable (91).

Al construir curvas de supervivencia producto-límite de Kaplan y Meier, se obtuvo una media de Supervivencia Global de 299 meses con una estimación a los 84 meses del 91 %. Se obtuvo una media de Supervivencia Libre de Progresión de 306 meses con una estimación a los 44 meses del 95 %, sin progresión de ningún paciente posterior a los 44 meses. AL construir curvas clasificando a los pacientes por grupo de riesgo, se realizó la aplicación del modelo de Cox y obtuvimos significancia estadística para la SG con la escala de EUTOS. ($p=0.022$), con una media de SG para pacientes de riesgo bajo 311 meses y riesgo alto 135 meses.

Ambas escalas son capaces de identificar casos de mal pronóstico. Sin embargo, la escala Sokal parece identificar una mayor proporción de casos de mal pronóstico que la escala EUTOS. Las 2 variables que forman la escala EUTOS, también forman parte de la escala Sokal y por esta razón pensaríamos que ésta última identifica más casos de mal pronóstico porque contiene más información en un número mayor de variables.

El valor pronóstico de la basofilia se estableció por primera vez en pacientes que reciben hidroxiurea o interferón-alfa y más recientemente se ha confirmado para pacientes que reciben imatinib u otros inhibidores de BCR-ABL (96)

Probablemente ahora que se conoce el impacto de los basófilos en el desenlace de la enfermedad tengamos en cuenta que puede ser uno de los principales factores que influyen en cada de una de las escalas. A pesar de que la escala Sokal cuenta con mayor cantidad de datos a evaluar a diferencia de la escala EUTOS, el impacto de las variables que tiene la escala EUTOS puede ser mayor.

Por tanto, aunque la escala Sokal pudo identificar una mayor cantidad de pacientes con alto riesgo que no lograron RCC a los 6 meses no debemos dejar del lado el impacto que tiene EUTOS, siendo

documentado que Sokal únicamente identifico un 7 % más de pacientes de alto riesgo que no lograron dicha respuesta que la escala EUTOS en este estudio. Dicha escala emplea una menor cantidad de variables y puede ser mucho más sencilla su aplicación en nuestro medio.

De acuerdo al estudio realizado podemos definir que, aunque Sokal es más útil identificando pacientes con riesgo alto que no lograrán RCC a los 6 meses de tratamiento , el porcentaje de pacientes de alto riesgo que no logrará esa respuesta que identifica EUTOS es considerable. Por tanto, cobra especial importancia la identificación del riesgo clínico al diagnóstico de la enfermedad con la finalidad de poder realizar intervenciones tempranas orientadas al tratamiento.

9. CONCLUSIONES

1. Tanto la escala de Sokal como la reciente escala de EUTOS, nos permiten identificar de manera confiable pacientes de riesgo alto.
2. La escala de Sokal fue superior a EUTOS, para identificar pacientes de riesgo alto que no logran RCC a los 6 meses de tratamiento con imatinib (59.3 % vs 52.4 % de los pacientes respectivamente), siendo estadísticamente significativa.
3. La escala de Sokal, aunque fue diseñada previo a la era de los inhibidores cinasa de tirosina, continúa siendo una herramienta útil y confiable para pacientes tratados con imatinib que tienen riesgo de un desenlace desfavorable.
4. Ambas escalas pronósticas, Sokal y EUTOS tienen poder de discriminación muy similar siendo aplicadas a los 6 meses de tratamiento, sin embargo, es discretamente mayor para la escala EUTOS
5. En la población mexicana el porcentaje de pacientes de riesgo alto es superior a lo reportado en Estados Unidos y Europa.
6. El riesgo de EUTOS impacta en la supervivencia global.
7. Identificar pacientes de alto riesgo alerta al médico para un seguimiento estrecho y cuidadoso y de esta manera poder identificar de manera temprana falla al tratamiento y tomar decisiones terapéuticas oportunas, como sería el cambio a un inhibidor cinasa de tirosina de segunda generación.

10. BIBLIOGRAFIA

- 1) Druker B, Guilhot F, O'Brien S, Gathman I, Kantarjian H, et al. Five –year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2006; 355(23): 2408.
- 2) Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960; 132: 1497.
- 3) Saglio G, Fava C. Practical Monitoring of Chronic Myelogenous Leukemia: When to Change Treatment. *JNCCN*, 2012; 10(1) : 121-28.
- 4) Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia-advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003; 349: 1451-1464.
- 5) Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian H. Chronic Myelogenous Leukemia: Biology and Therapy. *Ann Intern Med*. 1999; 131: 207-219.
- 6) Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, SSA. *Epidemiología*. México: SSA; 1997.
- 7) Tiu R, Kalaycio M. Targeted therapy for patients with chronic myeloid leukemia: clinical trial experience and challenges in inter-trial comparisons. *Leukemia & Lymphoma*, 2012; 53(7): 1-10.
- 8) Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; 290-293.
- 9) Quintás Cardama A, Cortes J. Molecular biology of bcr-abl positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009; 113: 1619-1630.
- 10) Negrin R.S. Schiffer C. A et al : Clinical Use of tyrosine Kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia, Up to Date 2009.

- 11) Cortes J, Talpaz M: Staging of Chronic Myeloid Leukemia in the Imatinib Era. *Cancer* 2006;106:1306-15
- 12) Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2004; 18: 569-584, viii.
- 13) Kantarjian HM, Deisseroth AB, Kurzrock R, et al: Chronic myelogenous leukemia: A concise update. *Blood* 82:691-703, 1993
- 14) Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*; 100: 2292-302.
- 15) Wadhwa J, Szydlo RM, Apperley JF, et al: Factors affecting duration of survival after onset of blastic transformation of chronic myeloid leukemia. *Blood* 99:2304-2309, 2002
- 16) Thomas D, Kantarjian H, O'Brien S, et al: "Sudden" blastic phase (SBP) transformation in the first 2 years (YRS) of interferon- α (IFN) therapy (RX) for chronic phase (CP) chronic myelogenous leukemia (CML). *Blood* 92:251a, 1998 (suppl 1, abstr 1027)
- 17) Cortes J, Kantarjian H. Advanced-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Semin in Hematol.* Vol 40, No 1 (January), 2003: pp 79-86)
- 18) Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A et al. Evolving concepts in the management in chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2006; 108(6): 1809-1820.
- 19) Goldman J. Management of Chronic Myeloid Leukemia. *Semin Hematol* 2003; 40: 1-103
- 20) Sawyers CL. Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340: 1330-1340.
- 21) Holyoake TL. Recent advances in the molecular and cellular biology in Chronic Myeloid Leukemia: lessons to be learned from the laboratory. *Br J haematol* 2001; 113: 11-23

- 22) Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E et al. Effects of a selective inhibitor of ABL tyrosine kinase on the growth of BCR-ABL positive cells. *Nat Med* 1996; 2: 561-566.
- 23) Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1031-1037
- 24) Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia Chromosome. *N Engl J Med* 2001; 344: 1038-1042.
- 25) Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate: A new oral targeted therapy. *N Eng J Med* 2002;346: 683-693.
- 26) 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
- 27) 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: 994-1004
- 28) Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, Smith TL et al. Treatment of Philadelphia chromosome positive, accelerated-phase chronic myelogenous leukemia with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2167-2176.
- 29) Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002; 99: 3530-3539.

- 30) Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002; 99: 1928-1937.
- 31) Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl Med* 2002; 346 : 645-652.
- 32) Kantarjian H, Cortes J, O'Brien S, Giles FJ et al. Imatinib mesylate (STI571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase. *Blood* 2002; 99: 3547-3553.
- 33) Kantarjian H, O'Brien S, Cortes JE, Giralt SA et al. Imatinib mesylate therapy for relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2002; 100: 1590-1595.
- 34) Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, García-Manero G. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: as a single-institution historical experience. *Blood* 2012; 119(9): 1981-87.
- 35) Deininger M; O'Brien S; Guilhot F; et al. International Randomized Study of Interferon and 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 Treated with Imatinib. *Blood*, 2009;114: 462. Abstract # 1126.
- 36) Saglio G; Kim DW; Issaragrisil S. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362:2251-225
- 37) O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, et al. International Randomized Study of Interferon and 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). Blood 2008; 112; Suppl: 76. Abstract.

- 38) Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. Blood 2006; 108: 28-37
- 39) Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. J Clin Oncol.2009; 27(35): 6041-6051.
- 40) O'Brien S, Abboud CN, Akhtari M, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myelogenous Leukemia. Version 2, 2011. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls_guidelines.aspx. Accessed November 28, 2011.
- 41) Group CMLTC. Interferon alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of seven randomized trials. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1616-1620.
- 42) Bacarani M; Cortes J; Pane F et al. Chronic Myeloid Leukemia: An update of concept and management recommendations of European Leukemia Net. J Clin Oncol 27: 1-11, 2009.
- 43) Hughes TP, Kaeda J, Brandford S, 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; 89: 1423-1432.
- 44) Branford S, Fletcher L, Cross NC et al. Desirable performance characteristics for BCR-ABL measurement on an international reporting scale to allow consistent interpretation of individual

- patient response and comparison of response rates between clinical trials. *Blood*. 2008; 112(8) 3330-3338.
- 45) Müller MC, Cross NC, Erben P, et al. Harmonization of molecular monitoring of CML therapy in Europe. *Leukemia* 2009; 23(11): 1957-1963.
- 46) Cross NCP, White HE, Müller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012; 26(10): 2172-2175.
- 47) Baccarani M, Deininger M, Rosti Gianantonio, Hochhaus A et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia:2013. *Blood* 2013; 122: 872-884.
- 48) Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. On behalf of the European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia. *Lancet*. 2007; 370 (9584): 342-350.
- 49) Björkholm M, Ohm L, Eloranta S et al. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008. *J Clin Oncol*. 2011; 29(18): 2514-2520.
- 50) Testoni N, Marzocci G, Luatti S, et al. Chronic myeloid leukemia: a prospective comparison of interphase fluorescence in situ hybridization and chromosome banding analysis for the definition of complete cytogenetic response : a study of the GIMEMA CML WP. *Blood* 2009; 114(24): 4939-4943.
- 51) Saglio G, Ulisciani S, Bosa M et al. New therapeutic approaches and prognostic factors in chronic myeloid leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2008; 49: 625-628.
- 52) Hochhaus, A. Prognostic Factors in Chronic Myeloid Leukemia (CML). *Onkologie*. 2008; 31:576-578.

- 53) Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 850-858
- 54) Sokal JE, Cox EB, Baccarani M et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63(4): 789-99.
- 55) Sokal JE. Evaluation of survival data for chronic myelocytic leukemia. *Am J Hematol* 1976; 1: 493.
- 56) Woodruff RK: Chronic myeloid leukemia. *Aust NZ J Med* 1981; 11: 678.
- 57) Thompson RB, Stainsby D. The clinical and hematological features of chronic granulocytic leukaemia in the chronic phase, in Shaw MT (ed): *Chronic Granulocytic Leukaemia*. New York, Praeger. 1982, pp 139-167.
- 58) Goldman JM, Lu D-P: New approaches in chronic granulocytic leukaemia: origin, prognosis and treatment. *Semin Hematol* 1982; 19: 241
- 59) Jacquillat CC, Tanzer J, Briere J, Weil M et al. Prognostic factors in chronic granulocytic leukemia. A study of 798 cases. *Boll 1st Sieroter Milán* 1978; 57: 237
- 60) Tura S, Baccarani M, Corbelli G. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia: Staging of chronic myeloid leukemia. *Br J Haematol* 1981; 47: 105
- 61) Gomez GA, Sokal JE, Walsh D. Prognostic Features at diagnosis of chronic myelocytic leukemia. *Cancer* 1981; 47: 2470
- 62) Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011; 118(3): 686-91(12)

- 63) Lavallade H, Apperley J, Khorashad J et al. Imatinib for Newly Diagnosed Patients With Chronic Myeloid Leukemia: Incidence of Sustained responses in an Intention-to-Treat Analysis. *JCO* 2008; 26(20): 3358-63.
- 64) Krause SW, Holler E. Imatinib in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2007; 356: 1780
- 65) Kaeda J, Chase A, Goldman JM: Cytogenetic and molecular monitoring of residual disease in chronic myeloid leukaemia. *Acta Haematol* 2002; 107: 64-75
- 66) Roy L, Guilhot J, Krahnke T et al. Survival advantage from imatinib compared to the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic phase CML: Historical comparison between two phase III trials. *Blood* 2006; 108: 1478-1484.
- 67) Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S et al: Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon- α -based regimens in newly diagnosed chronic phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2006; 108: 1835-1840
- 68) Forrest D, Trainor S, Brinkman R et al. Cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia are correlated with Sokal risk scores and duration of therapy but not trough imatinib plasma levels. *Leukemia Research* 2009; 33: 271-275.
- 69) Hochhaus A, La Rosée P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia* 2004; 18: 1321-31
- 70) Simonsson B , on behalf of the IRIS study group. Beneficial effects of cytogenetic and molecular response on long term outcome in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib (IM): update from de IRIS study [abstract]. *Blood* 2005; 106: 52a: Abstract no. 166

- 71) Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Jones D et al. Delayed achievement of cytogenetic and molecular response is associated with increased risk of progression among patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase receiving high-dose or standard-dose imatinib therapy. *Blood* 2009; 113: 6315-6321.
- 72) Cortes J, Talpaz M, O'Brien S, et al. Molecular responses in patients with Chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res.* 2005; 11: 3425-3432.
- 73) Iacobucci I, Rosti G, Amabile M, et al. Comparison between patients with Philadelphia-positive chronic phase chronic myeloid leukemia who obtained a complete cytogenetic response within 1 year of imatinib therapy and those who achieved such a response after 12 months of treatment. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 454-459.
- 74) Cortes J, Giles F, O'Brien S et al. Result of high-dose imatinib mesylate in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha. *Blood* 2003; 102: 83-86
- 75) Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien S, Beran M, Pierce S, Talpaz M. Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon-alpha therapy. *The Leukemia Service. Ann Intern Med* 1995; 122: 254-261
- 76) Sokal JE, Baccarani M, Russo D et al. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol.* 1988; 25(1): 49-61
- 77) Deninger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2005; 105(7): 2640-2653.
- 78) Altman DG, Lausen B, Sauerbrei W, Schumacher M. Dangers of using "optimal" cutpoints in the evaluation of prognostic factors. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86(11): 829-835.

- 79) Baccarani M, Zaccaria A, Santucci AM, et al. A simultaneous study of bone marrow, spleen, and liver in chronic myeloid leukemia: evidence for differences in cell composition and karyotypes. *Ser Haematol.* 1975; 8(4): 81-112.
- 80) Marin D, Markt S, Bua M et al. Prognostic factors for patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase treated with imatinib mesylate after failure of interferon alfa. *Leukemia* 2003; 17: 1448-1453.
- 81) Marin D, Markt S, Szydlo R, et al. Survival of patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia on imatinib after failure on interferon alfa. *Lancet* 2003; 362: 617-619.
- 82) Hoffmann VS, Baccarani M, Lindorfer D, et al. Validation of the EUTOS score for prediction of complete cytogenetic response and progression free survival: application to an independent multicentric series of 1288 patients with chronic myeloid leukemia and review of publications. *Leukemia*.2013. Prepublished jun 11.
- 83) Jabbour E, Cortes J, Nazha A, O'Brien S et al. 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 (19): 4524-4526.
- 84) Jabbour E, Cortes JE, Giles FJ, O'Brien S et al. Current and emerging treatment options in chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2007; 109 (11): 2171-2181.
- 85) Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2006; 354 (24): 2531-2541.
- 86) Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006; 354(24) 2542-2551.

- 87) Marin D, Ibrahim AR, Goldman JM. European Treatment and Outcome Study (EUTOS) score for chronic myeloid leukemia still requires more confirmation. *J Clin Oncol.* 2011; 29(29): 3944-3945.
- 88) Hoffman V, Bacarani M, Hasford J et al. The EUTOS CML score aims to support clinical decision-making. *Blood* 2012; 119: 2966-2967.
- 89) Rosti G, Palandri F, Castagnetti F et al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph+ Chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2009; 114(24): 4933-4938.
- 90) Marin D, Ibrahim A and Goldman J. European Treatment and Outcome Study (EUTOS) Score for Chronic Myeloid Leukemia Still Requires More Confirmation. *JCO* 2012; 26: 3944.
- 91) Brecca M, Finsinger P, Loglisci G et al. The EUTOS score identifies chronic myeloid leukemia patients with poor prognosis treated with imatinib first or second line. *Leukemia Research.* 2012; 36: e209-e210.
- 92) Marin D, Ibrahim AR, Lucas C et al. Assessment of BCR-ABL transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *JCO.* 2012; 30(3):232-238.
- 93) Bacarani M, Deininger M, Rosti G et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia:2013. *Blood* 2013; 122(6): 872-884.
- 94) Lekovic D, Gotic M, Milic N et al. Predictive parameters for imatinib failure in patients with chronic myeloid leukemia, *Hematology*, 22:8, 460-466
- 95) Jabbour E. Chronic myeloid leukemia: First-line drug of choice. *Am. J. Hematol.* 2016.91:59–66

96) Valent P, Horny HP, Arock M. The underestimated role of basophils in Ph+ chronic myeloid leukaemia. *Eur J Clin Invest.* 2018; 48:1-9.

13. ANEXOS

13.1 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Desempeño de las escalas pronósticas EUTOS y Sokal, para predecir
respuesta óptima a los 6 meses de tratamiento con Imatinib en pacientes con Leucemia
Mieloide Crónica en Fase Crónica.**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Ciudad de México. a
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Usted ha sido seleccionado para este estudio de investigación porque tiene el diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica. El objetivo de nuestro estudio es evaluar la respuesta al tratamiento (imatinib) a los 6 meses de su inicio.
Procedimientos:	Su participación consistirá en autorizar la revisión de su expediente clínico para poder registrar las características de su caso, así como de la respuesta que obtuvo al tratamiento, la sobrevida global y/o recaída.
Posibles riesgos y molestias:	Esta investigación no implica riesgos para usted, dado que nos enfocaremos en analizar la información contenida en su expediente clínico.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Dado que la información que se analizará corresponde a periodos anteriores, usted no recibirá un beneficio directo, sin embargo, la información de su caso será de utilidad para conocer los resultados al tratamiento que atendemos en éste hospital.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Al concluir la investigación y conocer los resultados del análisis, es posible que difundamos dichos datos en foros o reuniones médicas con fines científicos, manteniendo siempre la confidencialidad de sus datos.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted puede decidir participar o no, así como retirarse del estudio en cualquier momento sin que esto afecte el tratamiento que usted recibe en éste Hospital.
Privacidad y confidencialidad:	Los datos que lo identifican a usted serán resguardados por los investigadores, asignando un número consecutivo a su caso en lugar de su nombre o de cualquier otro dato que lo pudiera identificar, teniendo como prioridad mantener la privacidad de la información que obtengamos de su expediente clínico.

En caso de colección de material biológico (si aplica): NO APLICA

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes NO APLICA
(si aplica):

Beneficios al término del estudio:

Con los resultados obtenidos, vamos a poder identificar situaciones que pueden ser mejoradas en el tratamiento de ésta enfermedad y de ésta manera mejorar las posibilidades de respuesta en pacientes futuros.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dra. Nancy Delgado López. Médico especialista en Hematología. Adscrito al servicio de hematología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades del Instituto Mexicano del Seguro Social. Correo Electrónico: deln8@hotmail.com

Teléfono: 55 54 12 67 18

Colaboradora: Dra. Diana Navarrete Tolento . Correo electrónico: dinatoYDKM@hotmail.com

Médico residente de cuarto año en la especialidad de Hematología. Adscrito al Instituto Mexicano del Seguro Social. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Hospital de Especialidades.

Teléfono: 55 34 31 19 71

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

13.2 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."

SERVICIO DE HEMATOLOGIA

"Desempeño de las escalas pronósticas EUTOS y Sokal, para predecir respuesta citogenética en Leucemia Mielode Crónica, en Fase Crónica"

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre:

Afiliación:

Fecha de Dx:

Fecha de Nac:

Edad al Dx:

Datos al DX

Bazo Plaquetas: Basófilos (%): Blastos (%)

Leucocitos:

SOKAL Puntaje: _____ Riesgo: _____

EUTOS Puntaje: _____ Riesgo: _____

Cariotipo al DX:

Fecha de inicio de Imatinib: Dosis de Imatinib:

Resp Hematológica Completa Fecha:

Citogenética a los 6 meses:

Molecular:

Pérdida de Respuesta Hematológica : SI NO Fecha:

Pérdida de RCC: SI NO Fecha:

Progresión a FA : SI NO Fecha:

Progresión a FB: SI NO Fecha:

Muerte:

Causa de muerte: