



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**TÍTULO
RESPUESTA CITOGENÉTICA Y MOLECULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA
MIELOIDE CRÓNICA EN TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE CINASA DE
TIROSIN DE SEGUNDA GENERACIÓN POSTERIOR A FALLA A IMATINIB**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:
HEMATOLOGÍA**

**PRESENTA:
DRA. GISELLE LEDESMA SOTO.**

**TUTORES:
DRA. NANCY DELGADO LÓPEZ.
DR. LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA.**



CIUDAD DE MÉXICO.

FEBRERO 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

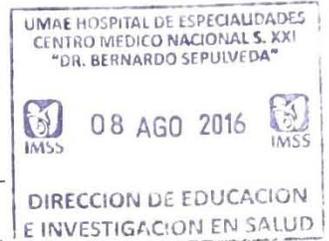
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ
JEFE DE DIVISION DE EDUCACION EN SALUD.
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.



DR. LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN HEMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI



DRA. NANCY DELGADO LÓPEZ
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **13 CI 09 015 184** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA **17/06/2016**

DRA. NANCY DELGADO LOPEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

RESPUESTA CITOGENÉTICA Y MOLECULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE CINASA DE TIROSIN DE SEGUNDA GENERACIÓN POSTERIOR A FALLA A IMATINIB

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, 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 U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2016-3601-112

ATENTAMENTE

DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

Primero que nada quisiera agradecer a Dios por haberme dado la oportunidad de terminar un proyecto más en mi vida profesional, ponerme en el camino correcto a pesar de que muchas veces no lo veía así, por poner a las personas correctas, en los momentos precisos y necesarios en muchas ocasiones.

Gracias a mi hermosa e increíble familia, a mis padres, a mis hermanas, por siempre brindarme su apoyo y cariño en cada momento de mi vida de manera incondicional, y por la confianza que han depositado en mí, han sido los pilares más grandes e importantes en mi vida, los amo.

Quisiera agradecer a todos y cada uno de los médicos adscritos al servicio de Hematología del Hospital de Especialidades CMN SXXI por la paciencia, la calidez y la enseñanza, siempre los recordaré con mucho cariño y respeto, ya que fueron parte de mi familia durante este tiempo que tuve la oportunidad de compartir con ustedes.

A la doctora Nancy Delgado López por el apoyo durante el desarrollo de este proyecto, por la paciencia, y la enseñanza.

A todos y cada uno de los que formaron parte de esta gran aventura, con los cuales pase tristezas, alegrías, enojos, y demás, y que dejaron huella en mí, gracias por compartir esta gran experiencia.

Giselle Ledesma Soto.

ÍNDICE

RESUMEN.....	01
INTRODUCCIÓN.....	02
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
JUSTIFICACIÓN.....	21
OBJETIVOS.....	23
HIPÓTESIS.....	24
MATERIAL Y MÉTODOS.....	25
ASPECTOS ÉTICOS.....	31
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	32
RESULTADOS.....	33
DISCUSIÓN.....	45
CONCLUSIONES.....	50
BIBLIOGRAFÍA.....	51
ANEXOS.....	57

**“RESPUESTA CITOGENÉTICA Y MOLECULAR EN PACIENTES CON
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE
CINASA DE TIROSIN DE SEGUNDA GENERACIÓN POSTERIOR A FALLA A
IMATINIB”**

1.- DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO	Ledesma
APELLIDO MATERNO	Soto
NOMBRE	Giselle
TELÉFONO	55 25 60 01 48
UNIVERSIDAD	Universidad Nacional Autónoma de México
FACULTAD O ESCUELA	Facultad de Medicina
CARRERA	Hematología
No. DE CUENTA	514225748
CORREO ELECTRÓNICO	giselle_led@hotmail.com
2.- DATOS DE LOS ASESORES	
APELLIDO PATERNO	Delgado
APELLIDO MATERNO	López
NOMBRE	Nancy
TELÉFONO	55 56 27 69 00 Ext. 21406 y 21410
CORREO ELECTRÓNICO	deln8@hotmail.com
APELLIDO PATERNO	Meillón
APELLIDO MATERNO	García
NOMBRE	Luis Antonio
TELÉFONO	55 56 27 69 00 Ext. 21406 y 21410
CORREO ELECTRÓNICO	lmeillon1@gmail.com
3.- DATOS DE TESIS	
TÍTULO	Respuesta citogenética y molecular en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en tratamiento con inhibidores de cinasa de tirosin de segunda generación posterior a falla a imatinib.
SUBTÍTULO	
No. DE PÁGINAS	67
AÑO	2016
NÚMERO DE REGISTRO	R-2016-3601-112

RESUMEN

Antecedentes: La leucemia mieloide crónica (LMC) es un desorden mieloproliferativo clonal de la célula madre hematopoyética, derivado de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22: t (9;22) (q34;q11), la cual genera el cromosoma Filadelfia presente en la LMC. Los inhibidores de cinasa de tirosina (ITK) son un avance importante en el tratamiento de esta enfermedad, la respuesta de ITK de primera generación son: respuesta citogenética completa (RCC) es de 76.2% a 18 meses, respuesta citogenética mayor (RCM) 87.1%, supervivencia libre de progresión (SLP) de 96.7%. No obstante, algunos pacientes cursan con intolerancia o resistencia a los ITK de primera generación, de forma que los pacientes que muestren una respuesta subóptima o resistencia al tratamiento puedan beneficiarse del tratamiento con ITK de segunda generación (dasatinib y nilotinib).

Objetivo: Determinar cuál es la respuesta citogenética y molecular en pacientes con LMC en tratamiento con ITK de segunda generación posterior a falla a imatinib en el servicio de Hematología de la UMAE Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

Material y métodos: Se consultó la base de datos de la clínica de LMC atendidos entre 2006 a 2016, para identificar los pacientes con falla a ITK de primera generación que se encuentran en tratamiento con ITK de segunda generación (nilotinib y dasatinib), se revisaron los expedientes clínicos registrando las variables en estudio, las variables de desenlace son la respuesta citogenética y la molecular medida por PCR.

Recursos e infraestructura: El servicio de Hematología cuenta con una de las clínicas más grandes de pacientes con LMC en el país por ser centro de referencia, asimismo, los pacientes cuentan con la monitorización adecuada con estudios citogenéticos y moleculares, apegado a guías internacionales.

Resultados: Grupo de Dasatinib respuesta citogenética completa (RCC) 69%, respuesta molecular mayor (RMM) 46%, SLP 30.1%, supervivencia global (SG) 41.8%. Grupo de Nilotinib RCC 84%, RMM 56%, SLP 50.2%, SG 97.8%. **Conclusiones:** En nuestro grupo de pacientes con diagnóstico de LMC con falla a imatinib, los inhibidores cinasa de tirosina de segunda generación (nilotinib y dasatinib), son eficaces para la obtención de Respuestas Citogenéticas y Moleculares y así mismo tienen impacto en la SG y SLE. No es posible hacer una comparación entre la eficacia de nilotinib y dasatinib ya que como mencionamos el número de pacientes es el doble en el grupo de nilotinib y aquellos pacientes que fueron cambiados a dasatinib estaban en fases más avanzadas de la enfermedad. Debido a que actualmente nuestros pacientes pueden recibir cambios tempranos a un segundo inhibidor, será interesante poder evaluar la eficacia en este grupo de pacientes.

INTRODUCCION

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es un desorden mieloproliferativo que se origina en las células progenitoras hematopoyéticas de tipo clonal, que da como resultado un incremento no sólo en las células mieloides, sino también en la serie eritroide y plaquetaria en sangre periférica, con una hiperplasia mieloide en médula ósea ⁽¹⁾.

La LMC fue descrita por primera vez en 1845 por Hughes Benner, quien la catalogó como una enfermedad de tipo infeccioso, causante de hipertrofia en hígado y bazo, hasta provocar la muerte. Rudolf Virchow publicó un caso en el que afirmaba que la enfermedad no era infecciosa y que implicaba un incremento en el número de células sanguíneas, por lo que acuñó el término de leucemia. En 1870, Neumann reconoció que las células leucémicas descritas se originaban en la médula ósea y en 1960 Nowel y Hungerford describieron como causa una anomalía cromosómica que se presentaba en todos los casos de esta leucemia. En 1973 Janet Rowler describió que el cromosoma anormal era provocado por una traslocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 y le designó el nombre de cromosoma Filadelfia (Ph) ⁽²⁾.

En 1984, utilizando procedimientos de biología molecular, se identifica el gen quimérico BCR-ABL con actividad ABL cinasa incrementada ⁽³⁾.

La LMC es la enfermedad más común de las neoplasias mieloproliferativas, representa 15-20% de los casos nuevos de leucemia. La incidencia mundial es de 1-1.5 casos por cada 100 000 habitantes por año. La edad media de presentación al diagnóstico es de 67 años, con un mayor predominio en hombres que en mujeres 2.3 / 1.2 por cada 100 000 personas y puede presentarse en niños (10% de los casos) ⁽⁴⁾.

En México no se cuenta con un registro nacional de padecimientos onco-hematológicos que nos permita apreciar la incidencia real ⁽⁵⁾.

La mayor parte de los pacientes se diagnostican en fase crónica (FC), en aproximadamente un 80%, el grupo etario más frecuente es entre los 50 y 60 años, aunque en los pacientes en países en vías de desarrollo la edad de presentación es más temprana, y en México la edad más frecuente es reportada entre 37 y 40 años ⁽⁶⁾.

Desafortunadamente, en nuestro país no se cuenta con datos oficiales acerca de la epidemiología de esta enfermedad; sin embargo, según datos proporcionados por hematólogos del país, se ha calculado que existen alrededor de 80,000 casos de leucemia, de los cuales 10% corresponde a LMC. La incidencia anual aproximada es de 1.5 casos por cada 100,000 habitantes, con una mediana de edad cercana a los 45 años, al momento del diagnóstico (referencia personal) ⁽⁷⁾.

La LMC fue la primera enfermedad con la que se asoció una anormalidad citogenética específica, el cromosoma Ph, en donde se adicionan segmentos 3' del gen ABL (ubicado en el cromosoma 9q34) a segmento 5' del gen BCR (ubicado en el cromosoma 22q11) que resulta de la formación de la fusión de oncogen llamado BCR- ABL, que es un transcrito a un RNA mensajero quimérico BCR- ABL de 8.5 kb y que codifica para la oncoproteína con frecuencia de 210 aminoácidos (p210), pero también puede tener otros tamaños 190 aminoácidos (p190), 230 aminoácidos (p230) ⁽⁸⁾.

Las células proliferantes tienen una alteración cromosómica característica, el cromosoma Ph t(9; 22) (q34,q11). El cromosoma Ph se encuentra presente en por lo menos el 90% de los casos^(9, 10).

El gen c-ABL (cromosoma 9) codifica a la enzima tirosin cinasa responsable de la fosforilación de otras proteínas en sus residuos de tirosina. La yuxtaposición con BCR aumenta la actividad cinasa de la proteína BCR-ABL ⁽¹¹⁾.

El oncogen de BCR ABL1 es un producto del cromosoma Ph que codifica la proteína quimérica BCR ABL1 en las células hematopoyéticas madre que induce LMC ⁽¹²⁾.

La LMC evoluciona en tres fases diferenciadas: la fase inicial conocida como fase crónica (FC), que se puede prolongar por años la cual presenta , la fase acelerada (FA) que dura pocos meses y la fase blástica (FB) que es la transformación en leucemia aguda ⁽¹³⁾.

El 90% de los pacientes se diagnostican en fase crónica, la cual se caracteriza por una evolución lenta y bien diferenciada de las células leucémicas^(14, 15).

Los síntomas típicos iniciales de la FC incluyen fatiga, anorexia y pérdida de peso. De manera poco común se llegan a observar síntomas relacionados con leucostasis, como lo es el dolor abdominal relacionado con infarto esplénico,

priapismo e hiperuricemia. Sin embargo, hasta 40% de los pacientes son asintomáticos y en ellos el diagnóstico se sospecha exclusivamente por una cuenta sanguínea anormal. El hallazgo más común al examen físico es la esplenomegalia, la cual está presente hasta en 50% de los pacientes ⁽¹⁶⁾.

En un estudio publicado por el grupo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) se describieron datos clínicos de una cohorte de 99 pacientes y se encontró que 20.2% de los casos se presenta de forma asintomática, se encontró anemia en 64.6% de los pacientes, hemorragia en 37.4% y fiebre en 46.5%. La esplenomegalia no difirió significativamente de lo reportado (58.1%), la hepatomegalia fue documentada en 21.7% y adenopatías en 22.9%. La mielofibrosis de diversos grados fue observada en 41.4% de los pacientes ⁽¹⁷⁾.

La historia natural de la LMC es la progresión en 3-5 años de una FC a una FB rápidamente fatal. La crisis blástica (CB) está frecuentemente precedida de una FA que típicamente presenta una respuesta menos satisfactoria al tratamiento ⁽¹⁾.

Respecto a la progresión de la LMC, ésta es relativamente heterogénea, ya que es posible observar que una FC progrese a una CB sin transitar por la FA; así mismo la enfermedad al diagnóstico puede presentarse como una CB mieloide o linfoide ⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Es importante puntualizar las distintas definiciones de las FA y FB de LMC de acuerdo a los criterios más utilizados en European Leukemia Net (ELN) 2016 y a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2008, los cuales se definen a continuación ⁽²¹⁻²³⁾. Ver tabla 1.

FASES DE LMC Y DEFINICIONES (Tabla 1)

FASE ACELERADA	DEFINICIÓN
CRITERIOS LEUKEMIA NET	Blastos en sangre periférica (SP) o médula ósea (MO) 15-29% o blastos más promielocitos en SP o MO >30%, con blastos >30%. Basófilos en SP > o = 20% Trombocitopenia persistente (<100 x10 ⁹ /L) no relacionada con terapia Cr Ph +.
CRITERIOS DE LA OMS	Blastos en SP o MO 10-19% Basófilos en SP > o = 20%

	Trombocitopenia persistente (<100 x10 ⁹ /L) no relacionada con terapia Aumento de tamaño de bazo e incremento de leucocitos que no responde a terapia.
FASE BLÁSTICA	
CRITERIOS LEUKEMIA NET	Blastos en SP o MO > o igual a 30%, Blastos extramedulares
CRITERIOS DE LA OMS	Blastos en SP o MO > o = 20% Blastos extramedulares Presencia marcadores de blastos en biopsia de hueso

CLASIFICACIÓN DE RIESGO

Al diagnóstico es importante determinar los datos relevantes para calcular escalas de riesgo las cuales tienen un impacto en el pronóstico de los pacientes con LMC. La escala de riesgo para LMC de Sokal fue derivada de un análisis de multivariantes de supervivencia de 813 pacientes con diagnóstico de LMC entre los años 1962 y 1981. La mayoría de los pacientes fueron tratados con monoterapia, básicamente con busulfan. El tamaño del bazo y el porcentaje de blastos fueron asociados fuertemente con la supervivencia. La escala fue diseñada en 1984, la cual evalúa la cantidad de blastos, el tamaño del bazo, la cuenta plaquetaria y la edad. Determinando tres grupos de riesgo: riesgo bajo con una mediana de supervivencia de 67 meses, riesgo intermedio con 52 meses de supervivencia, y riesgo alto con 35 meses de supervivencia. A pesar de que no fue diseñada para valorar el uso de inhibidores de cinasa de tirosina (ITK) continúa siendo utilizada por su valor pronóstico⁽²⁴⁾. Ver tabla 2.

ESCALA SOKAL (Tabla 2)

ESTUDIO	CÁLCULO	DEFINICIÓN DEL RIESGO
SOKAL et al. 1984	$\text{Exp } 0.0116 \times (\text{edad} - 43.4) + 0.0345 \times (\text{bazo} - 7.51) + 0.188 \times [(\text{cifra plaquetas} / 700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{blastos} - 2.10)$	Bajo riesgo: < 0.8 Riesgo intermedio: 0.8-1.2 Riesgo alto: > 1.2

La escala de EUTOS, se desarrolló recientemente y se toma como un predictor para la respuesta citogenética completa (RCC) a los 18 meses de haber iniciado terapia con ITK (imatinib), considerándose como un predictor para el curso de la enfermedad, ya que pacientes que no logran un RCC en el tiempo establecido por la escala pronostica, presentan menos probabilidades de lograrla de manera posterior y tienen un alto riesgo de progresión de la enfermedad a FA o CB. La escala se basa en la sumatoria del tamaño del bazo, (medido en centímetros por debajo del margen costal), más el porcentaje de basófilos en sangre. Se establecieron dos grupos de riesgo: alto y bajo, de acuerdo a un puntaje mayor o menor a 87 respectivamente. La tasa de RCC a los 18 meses es de 86% vs 66% en pacientes de riesgo bajo y alto respectivamente y la supervivencia libre de progresión (SLP) de la enfermedad a 5 años es de 90% vs 82% respectivamente ⁽²⁵⁾. Ver tabla 3.

ESCALA EUTOS (Tabla 3)

ESTUDIO	CÁLCULO	DEFINICIÓN DEL RIESGO
EUTOS Hasford et al. 2011	Bazo x 4 + basófilos x 7	Riesgo bajo: < = 87 Riesgo alto: > 87

TRATAMIENTO

Con respecto tratamiento éste ha experimentado un gran avance, en las últimas dos décadas sin embargo en décadas previas el tratamiento se basó en la terapia paliativa, en la cual se incluían la irradiación esplénica y agentes citostáticos como la hidroxiurea y el busulfan los cuales fueron el estándar durante 3 décadas ⁽²⁶⁾.

El busulfan es un agente alquilante activo a nivel de la célula progenitora hematopoyética, el cual logra el control de los síntomas asociados a LMC en el 95% de los pacientes a 3 meses ⁽²⁷⁾. Las tasas de supervivencia en pacientes tratados con busulfan iban de 35-47 meses ⁽²⁸⁾.

Posteriormente se introdujo la hidroxiurea, un inhibidor de la ribonucleótido reductasa, Kennedy en 1972 realizó un estudio retrospectivo con 20 pacientes en donde reportó tasas duración de la respuesta de 41 meses en 10 pacientes que no

habían recibido tratamiento previo y de 8 meses en 10 paciente que recibieron tratamiento previamente y que habían sido resistentes a busulfan ⁽²⁹⁾.

Boilin y colaboradores en 1982 reportaron resultados de un estudio retrospectivo en donde se incluían 30 pacientes tratados con busulfan y 14 con hidroxiurea, evidenciando una media de supervivencia de 48 meses vs más de 90 meses en el grupo de busulfan e hidroxiurea respectivamente ⁽³⁰⁾.

En un estudio aleatorizado multicéntrico en donde se evaluó la supervivencia y la duración de la respuesta en pacientes con LMC que recibieron hidroxiurea vs busulfan, de julio 1983 a enero 1991, incluyeron 441 pacientes, de los cuales 90.7% eran cromosoma Ph positivo; y de acuerdo al riesgo por escala de Sokal: 25.7% eran de bajo riesgo, 38.2% de riesgo intermedio y 36.2% de alto. Se reportaron tasas de supervivencia en el grupo de busulfan de 45.4 meses vs 58.2 meses en el grupo de hidroxiurea, en todos los grupos de riesgo. Además se reportaron menos eventos adversos en el grupo de hidroxiurea, concluyendo la superioridad de la hidroxiurea vs busulfan en terapia para LMC ⁽³¹⁾.

El tratamiento con intención curativa surgió con la introducción del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en 1970, sin embargo este procedimiento era posible solo en el 10-20% de los pacientes jóvenes quienes contaban con donador compatible HLA relacionado o no relacionado.

Posteriormente se logró prolongar la supervivencia podría ser lograda con el interferón alfa (IFN alfa) en combinación con hidroxiurea o con dosis bajas de citarabina ⁽²⁶⁾.

La explotación en el campo de las terapias moleculares con blancos dirigidos han logrado un cambio en el curso natural de la enfermedad y en la terapéutica del paciente ⁽³²⁾.

En 1993 se inicia la investigación para la búsqueda de inhibidores específicos de la cinasa de tirosina y se sintetiza el STI-571 ⁽³³⁾.

Así se inicia la era de los inhibidores de cinasa de tirosin (ITK) de primera generación con la búsqueda de inhibidores de la proteína BCR-ABL que llevó al descubrimiento de la 2-fenilaminopirimidina (STI-571), sustancia ensayada por su actividad como potente inhibidor de un gran grupo de proteínas con actividad cinasa, químicamente

modificada, que bloquea selectivamente el lugar de unión al ATP, inhibiendo la fosforilación de los sustratos y bloqueando el crecimiento del clon leucémico. El mesilato de imatinib es un inhibidor de la proteína BCR-ABL cinasa tirosina que actúa bloqueando las señales de transducción. En 1998 se realizan los primeros ensayos clínicos utilizando STI-571 en el tratamiento de la LMC ⁽³⁴⁾.

El estudio pivote para la introducción de ITK de primera generación como tratamiento de primera línea para pacientes con diagnóstico de LMC, fue el estudio IRIS, el cual se llevo a cabo en el año 2000 como un ensayo multicéntrico fase III aleatorizado, en donde el objetivo fue comparar imatinib vs interferón + Ara-C en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico sin tratamiento previo. El estudio incluyo a 1106 pacientes reclutados desde junio del 2000 hasta enero del 2001, en donde los resultados se evaluaron a los 14 y 18 meses de tratamiento, obteniendo una respuesta citogenética completa a los 14 meses de seguimiento en el grupo de imatinib de 68% vs 7% y a los 18 meses 76.2% vs 14.5%; respuestas citogenéticas mayores a 14 meses en el grupo de imatinib de 83% vs 20% con interferón + Ara C y a los 18 meses de 87.1%vs 34.7%. Tasas de supervivencia libre de progresión con imatinib de 97.2% vs 80.3% con IFN + Ara C a los 14 meses y a los 18 meses de 96.7% vs 91.5% ⁽³⁵⁾.

Desde la introducción del imatinib se han visto tasas de supervivencia reportadas a 5 años del 90% con una mortalidad de aproximadamente 2%, ya que se consigue reducción en el número de células leucémicas y mejora el pronóstico de la enfermedad cuando hay una respuesta óptima a tratamiento. A 8 años de seguimiento en el estudio IRIS, la supervivencia global fue de 85%, la supervivencia libre de evento 81% y la supervivencia libre de progresión de 92% ⁽³⁶⁾.

MONITORIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD

El factor pronóstico más importante es la respuesta a tratamiento, por lo tanto resulta indispensable realizar un seguimiento cuidadoso del desarrollo de la enfermedad durante el tratamiento con los ITK a través del uso de técnicas de alta especificidad y sensibilidad, de forma que los pacientes que muestren una respuesta subóptima o resistencia al tratamiento puedan beneficiarse de un cambio

en el tipo de tratamiento. Para optimizar el tratamiento de la LMC con inhibidores 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 ⁽³⁷⁻³⁹⁾.

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.

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 Ph, respuesta citogenética parcial (RCP) de 1%-35% de cromosoma Ph, respuesta citogenética menor (RCM) de 36%-65% de cromosoma Ph, respuesta citogenética mínima (RCytmin) de 66%-95% de CrPh y sin respuesta citogenética con $>95\%$ de cromosoma Ph. En la era del Interferón 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 ^(23, 37, 40).

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) ⁽⁴⁰⁾.

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 (22, 37, 41-44).

Como se mencionó la respuesta a los ITK 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 (45-47).

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 (46, 48, 49). Ver tabla 4.

DEFINICIÓN DE RESPUESTA A ITK, COMO PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO (Tabla 4).

	ÓPTIMA	ADVERTENCIAS	FALLA
BASAL	No aplica	Riesgo alto o anormalidades cromosómicas clonales/ Ph +,	No aplica
3 MESES	BCR-ABL1 $<$ 10% y/o Ph + $<$ o = 35%	BCR-ABL1 $>$ 10% y/o Ph + 35-95%	No RHC y/o Ph + $>$ 95%
6 MESES	BCR-ABL1 $<$ 1% y/o Ph 0%	BCR-ABL1 1-10% y/o Ph + 1-35%	BCR-ABL1 $>$ 10% y/o Ph + $>$ 35%
12 MESES	BCR-ABL1 $<$ o = 0.1%	BCR-ABL1 $>$ 0.1-1% y/o Ph + $>$ 35%	BCR-ABL1 $>$ 1% y/o Ph + $>$ 0%
POSTERIOR O A CUALQUIER TIEMPO	BCR-ABL1 $<$ o = 0.1%	Anormalidades cromosómicas clonales/ Ph- (-7, o 7q-)	Perdida de RHC, pérdida de RCC, pérdida de RMM, presencia de

			mutaciones Ph+ o anomalías cromosómicas.
--	--	--	--

RESISTENCIA

A pesar de los resultados exitosos en una gran proporción de pacientes el imatinib no es efectivo en todos los pacientes con LMC en fase crónica, ya que hasta el 31% de acuerdo al estudio IRIS, suspendían o cambiaban la terapia, principalmente por falla o toxicidad ⁽⁵⁰⁾.

Hay evidencia suficiente que sugiere un rol principal de la persistencia de la célula madre leucémica, caracterizada por autorrenovación y pluripotencialidad en la persistencia del clon neoplásico o recaída de la LMC ⁽⁵¹⁾.

Las células madre pluripotentes BCR-ABL positivas podrían escapar a la acción de los ITK y evitar así ser afectadas por el mecanismo de apoptosis inducido terapéuticamente, debido a la falta de habilidad de estos fármacos blancos moleculares para alcanzar los nichos medulares donde las células madre leucémicas se localizan. La mayoría de los estudios sobre resistencias se concentran en sus mecanismos de adquisición, considerando dentro de las principales: 1) la aparición de alteraciones citogenéticas adicionales, 2) mutaciones puntuales en la región de unión del ATP de BCR-ABL y 3) unión de imatinib a una proteína plasmática (glucoproteína ácida-alfa 1) que bloquea su acción ⁽¹⁵⁾.

La resistencia a imatinib puede clasificarse en dos tipos: primaria y secundaria. La falla para lograr algún grado de respuesta en el tiempo determinado de acuerdo a las guías de la ELN es considerado como resistencia primaria; y aquellos que hayan logrado la respuesta con posterior pérdida de la misma de acuerdo a ELN son consideradas como resistencia secundaria ⁽⁵²⁻⁵⁴⁾.

La resistencia primaria puede ser dividida en: Resistencia primaria hematológica la cual ocurre en 2-4% de los casos que no logran normalizar cifras celulares en sangre periférica, o resistencia citogenética primaria la cual es más común y ocurre en aproximadamente 15%-25% de los pacientes que no logran reducir cromosoma Ph a 35% o menos ⁽⁵⁵⁾.

Jabbour E., propone que los mecanismos de resistencia del clon leucémico a los ITK pueden clasificarse de acuerdo a si se relacionan directamente o si son independientes del reordenamiento génico BCR-ABL. Los mecanismos asociados directamente al gen de fusión BCR-ABL, se presentan en el 35-75% de los casos con resistencia e incluyen la sobreexpresión o amplificación del gen BCR-ABL y las mutaciones puntuales dentro del dominio cinasa ABL (DC-ABL), en el gen de fusión BCR-ABL, interfiriendo con la unión a los ITK. Los mecanismos no relacionados al gen BCR-ABL incluyen ciertos factores que afectan la concentración del fármaco dentro de la célula, como la alteración de los mecanismos de influjo – eflujo del fármaco y la activación de vías independientes al BCR-ABL, donde intervienen proteínas de la familia de las SRC cinasa. Los pacientes con evolución clonal presentan generalmente un mecanismo de resistencia independiente del gen de fusión BCR-ABL.

Otro factor independiente de BCR-ABL para falla a tratamiento, es una inadecuada adherencia al tratamiento. Las tasas de adherencia a imatinib son estimadas en 75-90% ^(36, 56, 57).

Las mutaciones de punto del DC-ABL del gen BCR-ABL son las que constituyen el mecanismo más frecuente de resistencia; se detectan en el 23% en pacientes al diagnóstico y en aproximadamente el 35-70% de pacientes con resistencia manifiesta al imatinib. Estas mutaciones originan cambios de aminoácidos, impactando en la conformación proteica y su actividad biológica. La frecuencia de mutaciones en DC-ABL en la LMC varía con las fases de la enfermedad: 75% en crisis blástica, 52% en fase acelerada y 27% en fase crónica. Por lo tanto, la progresión de la enfermedad se asociaría al aumento de la frecuencia de mutaciones que conllevan a una mayor resistencia no solo al imatinib, sino también a otros ITK ⁽²²⁾.

La mutación T315I corresponde a la sustitución del aminoácido treonina (T) por el aminoácido isoleucina (I) en la posición 315 de la proteína oncogénica. Esta mutación es la única conocida hasta el momento que confiere resistencia a todos los ITK, con excepción del ponatinib. El fundamento de resistencia de la mutación T315I consiste en la pérdida de la capacidad de unión del fármaco al dominio de

ABL. La treonina en posición 315 es crucial para la unión de los ITK mediante un puente hidrógeno y, si se sustituye por el aminoácido isoleucina, el puente de hidrógeno no se forma.

TRATAMIENTO CON ITK DE SEGUNDA GENERACIÓN POSTERIOR A FALLA CON IMATINIB

Como se mencionó previamente, el tratamiento de pacientes con LMC puede desarrollar resistencia a través de diversos mecanismos y para estos pacientes resistentes o intolerantes a imatinib los ITK de segunda generación (Nilotinib, Dasatinib) están disponibles con una potencia superior a imatinib.

Dasatinib y nilotinib fueron aprobados como tratamiento de segunda línea para pacientes con diagnóstico de LMC intolerantes o con falla a imatinib. Con estos medicamentos de segunda línea se logra una RCC de 40% a 60% ^(36, 58).

A continuación se describen algunos estudios realizados con dasatinib y nilotinib, como opciones terapéuticas para pacientes con resistencia o intolerancia a imatinib.

DASATINIB

Dasatinib es un inhibidor de cinasa de BCR-ABL, potente y oral, el cual logra inducir respuestas citogenéticas en pacientes con resistencia o intolerancia a ITK de primera generación. En estudios invitro demostró ser 325 veces más potente que imatinib ⁽⁵⁹⁾.

Los estudio START-C, A, y R fueron los trabajos representativos que evaluaron eficacia y seguridad del dasatinib.

El estudio fase 2, START-C evaluó dasatinib como agente único a dosis de 70 mg dos veces al día en 387 pacientes con resistencia a imatinib (75%) o con intolerancia al mismo (25%). El 55% de los pacientes habían recibido dosis altas de imatinib y 10% fueron incluidos posterior a falla a TCPH. A los 8 meses de seguimiento la RHC se obtuvo en el 90% de los pacientes y una RCM en el 62% de ellos, la cual se sostenía a los 24 meses en el 88% de los pacientes. La RCC se logró en el 39% de los pacientes. Las tasas de supervivencia libre de progresión a 2 años fueron del 80% y la supervivencia global del 94%. Se ha observado que a los 9 meses de

tratamiento con Dasatinib se reducen los transcritos de BCR-ABL de 66% a 2.6%⁽⁶⁰⁾.

El estudio fase 2, aleatorizado, START-R para pacientes con LMC resistentes a Imatinib (400 y 600mg/día) comparó dasatinib vs dosis altas de imatinib, con seguimiento a dos años. Los paciente fueron aleatorizados en dos grupos: 1) dasatinib 70 mg dos veces al día (n=101) y 2) dosis altas de imatinib 800 mg al día (400 mg 2 veces al día) (n=49). Los resultados a 2 años, demostraron que en el grupo de dasatinib se lograron mayores tasas de RHC comparado con imatinib (93% vs 82%), la RCM (53% vs 33%) y la RCC (44% vs 18%) respectivamente. A 18 meses la RCM se mantuvo en el 90% de los pacientes en el brazo de dasatinib vs 74% con imatinib a dosis altas. La RMM se reportó en 29% en el brazo de dasatinib comparado con 12% con imatinib⁽⁶¹⁾.

El estudio START-A reclutó a 174 pacientes con diagnóstico de LMC en FA, con resistencia a imatinib, con un seguimiento a 14 meses. La respuesta hematológica mayor (RHM) y RHC se logró en 64% y 45% de los pacientes tratados con dasatinib 70 mg dos veces al día y la RCM y RCC se obtuvo en el 39% y 32% respectivamente. El seguimiento a un año reportó SLP y supervivencia global (SG) del 66% y 82% respectivamente. Se presentaron eventos adversos hematológicos importantes: neutropenia grado 3-4 en el 76% y trombocitopenia 3-4 en 82%. Como eventos no hematológicos destaco la diarrea en el 52% (todos los grados) y 8% en grado 3-4⁽⁶²⁾.

Dasatinib fue probado también en pacientes con LMC en fase blástica en el estudio START-B, en donde se incluyeron 74 pacientes con LMC en fase blástica mieloide (FBM) y 42 en fase blástica linfoide (FBL). A 8 meses de seguimiento la RHM fue del 34% y 31% en FBM y FBL respectivamente, con tasas de RCM del 31% y 50%, mientras que la RCC se logró en el 27% y 43% respectivamente⁽⁶³⁾.

Otro estudio con dasatinib fue el CA180-034 el cual fue abierto, aleatorizado fase III. Se incluyeron 662 pacientes en cuatro grupos resistentes o intolerantes a imatinib. Los pacientes recibieron dasatinib 100 mg/día, 50 mg/2 veces al día, 140 mg/día o 70 mg/ 2 veces al día. Los resultados a 72 meses, fueron similares en los grupos. La RHC se logró en 92% de los pacientes que recibieron 100 mg una vez

al día, 88% en los pacientes con 70 mg dos veces al día, 87% con 140 mg una vez al día, y 92% en pacientes con dosis de 50 mg dos veces al día. La RCC fue lograda en 50% y 53% en los grupos de 100 mg al día y 70 mg dos veces al día respectivamente y en 50% y 49% en el grupo con 140 mg al día y 50 mg dos veces al día respectivamente. La RMM se alcanzó en 45% en el grupo de 100 mg al día, con una supervivencia global estimada en 71%, y una supervivencia libre de progresión de 49% a 6 años ⁽⁶⁴⁾.

NILOTINIB

Nilotinib es un análogo de Imatinib pero 30 veces más potente, dirigido a la proteína BCR-ABL. Tiene una potente actividad contra otras cinasas como la DDR, kit, PDGRF y el receptor 1 del factor estimulante de colonias (CSF-1) ^(59, 65-67).

Nilotinib ha probado efectividad como tratamiento de segunda línea en pacientes con diagnóstico de LMC en fase crónica con resistencia a imatinib.

Hochhaus y colaboradores realizaron un estudio fase II el cual incluyó a 321 pacientes con resistencia a imatinib en fase crónica, quienes recibieron Nilotinib 400 mg dos veces al día y el seguimiento fue de 48 meses. Los autores reportaron que el 94% de los pacientes logró RHC (mediana de tiempo de un mes) y 59% RCM (mediana de 1.4 meses), ésta última se mantuvo en el 78% de los pacientes. Además 45% de los pacientes obtuvieron RCC, y 28% RMM, así mismo la tasa de SLP fue de 57% y de SG del 78% ⁽⁶⁸⁾.

El ENACT fue un estudio multicéntrico, abierto, no aleatorizado, que incluyó pacientes con diagnóstico de LMC en fase crónica, quienes recibieron nilotinib posterior a resistencia o falla a tratamiento con imatinib y el objetivo fue evaluar la seguridad. Se realizó de enero 2006 a junio del 2007, incluyendo a 1422 pacientes. Todos los pacientes recibieron nilotinib a dosis de 400 mg dos veces al día. Los resultados reportaron RHC en el 43% de los pacientes y RCC 34%. Estas respuestas se lograron en los primeros 6 meses de tratamiento y se observaron respuestas superiores en los pacientes con respuesta subóptima a imatinib, ya que en este grupo el 75% logró RCM y 50% RCC. A 18 meses de seguimiento la SLP fue de 80%, la mayoría de los pacientes lograron las respuestas con la dosis

planeada de 400 mg dos veces al día manteniendo la misma dosis por más de 12 meses. Los eventos adversos no hematológicos reportados fueron moderados los cuales incluían rash (28%), cefalea (25%), y náusea (17%). La trombocitopenia se reportó en grado 3 o 4 en el 22%, neutropenia 14% y anemia 3%, estos últimos fueron manejados con reducción de la dosis. Se reportó elevación de bilirrubinas grado 3 o 4 en el 4% e incremento de la lipasa en el 7% de los pacientes. Se concluyó que el nilotinib es bien tolerado con una presentación de efectos adversos entre grado 3 – 4 los cuales son raros y se pueden manejar con interrupción de dosis y posterior reinicio ⁽⁶⁹⁾.

Giles y colaboradores, realizaron un estudio multicéntrico fase 2 con nilotinib, posterior a falla con imatinib y dasatinib, el cual incluyó a 39 pacientes en fase crónica y 21 en fase acelerada, la media de tiempo del diagnóstico de fase crónica o fase acelerada al inicio de la terapia con nilotinib fue de 89 y 83 meses respectivamente. La RHC y RCM en la fase crónica fueron de 79% y 43% respectivamente. Y de los 17 pacientes evaluables en fase acelerada 5 (29%) tuvieron RHC y 2 (12%) RCM. La supervivencia global en la fase crónica y la fase acelerada fue de 86% y 80% respectivamente a 12 meses ⁽⁷⁰⁾.

Jabbour y colaboradores realizaron un estudio con nilotinib a dosis de 400 mg dos veces al día en 321 pacientes con diagnóstico de LMC en fase crónica con falla a imatinib, con el propósito de evaluar los factores pronósticos de la enfermedad. Se asociaron 10 factores pronósticos independientes con la supervivencia libre de progresión. Donde destacó que el lograr la RCM en los primeros 12 meses, hemoglobina (hb) mayor a 12, basófilos menor de 4% y ausencia de mutaciones resistentes a nilotinib se asocia de manera importante con la SLP. Se creó una escala pronóstica para estratificar a los pacientes en 5 grupos (mejor grupo: 0 de 3 factores de riesgo y RCM en 12 meses, peor grupo: 3 de 3 factores de riesgo y no lograr RCM a los 12 meses), se observó que las variables que se relacionaban con SLP fueron las mutaciones basales con baja sensibilidad a nilotinib, los basófilos y la hb. Se estimó a 24 meses una SLP en 90%, 79%, 67% y 37% para pacientes con una escala pronóstica de 0, 1, 2 y 3 respectivamente (no hubo pacientes con escala de 4), concluyendo que a pesar de características de pobre pronóstico en los

pacientes, nilotinib provee una beneficio en los pacientes con resistencia o intolerancia a imatinib ⁽⁷¹⁾.

Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN y colaboradores llevaron a cabo un estudio en donde se evaluó la efectividad del nilotinib en pacientes con diagnóstico de LMC en fase crónica posterior a resistencia o intolerancia a imatinib con un seguimiento de 24 meses. Fue un estudio fase II, con un solo brazo, abierto, el objetivo primario fue determinar la RCM, y los objetivos secundarios la incidencia de RCC y respuesta molecular (RM), así como la duración de la RCM, la RCC, y la SG. Se incluyeron 321 pacientes, 59% de los pacientes lograron RCM, y 44% RCC, de éstos últimos el 56% logró una RMM. Las respuestas citogenéticas fueron mantenidas, ya que el 84% de los pacientes con RCC, la sostuvo a los 24 meses. La SG a 24 meses fue de 87% ⁽⁷²⁾.

Otro estudio fase 2, abierto, para demostrar la efectividad de Nilotinib posterior a falla con imatinib, incluyó a 280 pacientes con diagnóstico de LMC en fase crónica posterior a falla o intolerancia a imatinib. Los pacientes recibieron Nilotinib 400 mg 2 veces al día, con un seguimiento a 6 meses, en donde se evaluó la respuesta hematológica, repuesta citogenética, la seguridad y la SG. A los 6 meses se reportaron tasas de RCM en 48%, RCC 31% y RCP en el 16%. La tasa de SG a 12 meses fue de 95%. En cuanto a los eventos adversos hematológicos, se observó neutropenia y trombocitopenia grado 3-4 en el 29% de los pacientes ⁽⁷³⁾.

Phillip Le Coutre y colaboradores realizaron un estudio fase 2 en pacientes con diagnóstico de LMC en fase acelerada posterior a resistencia o intolerancia a imatinib, con el fin de evaluar la eficacia y la seguridad del nilotinib (400mg 2 veces al día). El objetivo primario del estudio fue evaluar la respuesta hematológica. Se incluyeron 119 pacientes los cuales tuvieron una mediana de duración del tratamiento de 202 días. La respuesta hematológica se observó en 56 pacientes (47%), RCM en 35 pacientes (29%), con una SG de 79% a 12 meses. Los eventos adversos hematológicos grado 3-4 fueron trombocitopenia reportada en 35% de los pacientes y neutropenia en 21% ⁽⁷⁴⁾.

Naoto Takahashi y colaboradores realizaron un ensayo clínico multicéntrico fase 2, en el este de Japón entre el 13 marzo 2009 al 12 de enero 2011, en pacientes con

LMC en fase crónica y acelerada, resistentes o intolerantes a imatinib para evaluar la respuesta molecular, eficacia y seguridad con nilotinib. Se analizaron a 49 pacientes (33 con resistencia a imatinib y 16 con intolerancia al mismo), los cuales fueron tratados con nilotinib 400 mg dos veces al día. Se observó RMM en 47.8% a 12 meses de seguimiento, con una tasa de supervivencia a 36 meses de 95%. Así mismo se evidenciaron mutaciones somáticas en BCR –ABL1 detectándose en 3 pacientes a los 12 meses de tratamiento, por lo que se discontinuo el medicamento. El 75.5% de los pacientes continuaron el tratamiento a 12 meses. En el grupo de pacientes que discontinuaron el nilotinib, uno fue por progresión de la enfermedad, dos por pobre respuesta, y 9 por eventos adversos ⁽⁷⁵⁾.

Para evaluar la respuesta a los ITK de segunda línea el grupo Europeo (ELN) ha propuesto las siguientes definiciones de respuesta a tratamiento posterior a falla con imatinib. Ver tabla 5.

DEFINICIONES DE RESPUESTA SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO POSTERIOR A FALLA CON IMATINIB (Tabla 5)

	ÓPTIMA	ADVERTENCIA	FALLA
BASAL	No aplica	No RHC o pérdida de RHC con imatinib o sin respuesta citogenética a primera línea de TKI o de alto riesgo.	No aplica
3 MESES	BCR- ABL 1 < o = 10% y/o Cr Ph + < 65%.	BCR-ABL 1 > 10% y/o Ph + 65-95%	No RHC o Ph + > o = 95% o nuevas mutaciones.
6 MESES	BCR- ABL 1 < o = 10% y/o Ph + < 35%.	Ph + 35-65%	BCR-ABL 1 > 10% y/o Ph + > 65% y/o nuevas mutaciones
12 MESES	BCR-ABL 1 < 1% y/o Cr Ph + 0%.	BCR-ABL 1 1-10% y/o Ph + 1-35%	BCR-ABL 1 > 10% y/o Ph + > 35% y/o nuevas mutaciones

POSTERIOR Y A CUALQUIER TIEMPO	BCR-ABL 1 < o = 0.1%	Anormalidades cromosómicas / Ph- (-7 o 7q-) o BCR-ABL 1 > 0.1%	Pérdida de RHC o pérdida de la RCC o RCP, nuevas mutaciones, pérdida de la RMM o presencia de anormalidades cromosómicas.
--------------------------------------	-------------------------	---	--

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el porcentaje de respuesta citogenética y molecular en pacientes con LMC tratados con TKI de segunda generación como segunda línea en pacientes mexicanos del Hospital de especialidades del CMN S. XXI?

JUSTIFICACIÓN

La leucemia mieloide crónica es una neoplasia mieloproliferativa con una incidencia a nivel mundial de 1 a 2 casos por cada 100 000 habitantes por año, ocupando el 15% de los casos de leucemia en adultos. La edad de presentación en México se reporta de manera más temprana alrededor de los 37 a 40 años de edad, por lo que la población mayormente afectada son adultos jóvenes, teniendo un impacto en calidad de vida así como en productividad.

La introducción de ITK de primera generación como primera línea de tratamiento ha incrementado las tasas de supervivencia, y disminución de la mortalidad de la LMC, con respuestas citogenéticas completas a 60 meses de hasta un 82% y respuestas moleculares mayores que van de un 24% a los 6 meses, 39% a los 12 meses y 86% a los 8 años de seguimiento, y una supervivencia global a 5 años del 89% de acuerdo a la literatura mundial.

A pesar de la adecuada respuesta a ITK de primera generación, tenemos pacientes que son resistentes a terapia de primera línea, siendo una de las causas más frecuentes las mutaciones puntuales que van de un 35-70%, por lo cual hubo la necesidad de desarrollar ITK de segunda y tercera generación.

Nilotinib y dasatinib están aprobados para tratamiento de segunda línea en pacientes con LMC intolerantes o con falla a imatinib. En la literatura se reportan tasas de RCC de 40%-60%. Estudios fase 2, reportan una tasa de RMM de 28% posterior a 2 años de tratamiento con Nilotinib y 42% después de 5 años con dasatinib. Además la Supervivencia libre de progresión es de 57% a 4 años con Nilotinib y 56% a los 5 años con dasatinib.

Actualmente los ITK de segunda generación están aprobados para tratamiento de LMC de primera línea, sin embargo en la mayoría de países en vías de desarrollo, estos son utilizados solo como segunda línea posterior a falla o intolerancia a imatinib y este es el caso de nuestra Institución.

Sin embargo en México contamos con escasos datos con respecto a esta enfermedad y desconocemos si la respuesta de los inhibidores de segunda generación como segunda línea de tratamiento es similar a lo reportado en la literatura mundial.

Por lo anterior y debido a que nuestro hospital es uno de los principales centros de referencia de esta patología a nivel nacional y cuenta con una clínica de LMC en donde se tiene una población cautiva de 140 pacientes aproximadamente, de los cuales 34 están recibiendo ITK de segunda generación, como segunda línea de tratamiento (17 con nilotinib y 17 con dasatinib), consideramos muy importante valorar la respuesta que se presenta en esta población de pacientes y por supuesto dar a conocer estos datos.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

Evaluar la respuesta citogenética y molecular con inhibidores de cinasa de tirosina de segunda generación posterior a falla con imatinib en la población de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica UMAE Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Determinar la respuesta citogenética completa y respuesta citogenética parcial en pacientes con LMC en tratamiento con segunda generación de ITK con falla a imatinib.
2. Determinar la respuesta molecular mayor y respuesta molecular profunda.
3. Determinar la supervivencia libre de evento.
4. Determinar la supervivencia libre de progresión.
5. Supervivencia global

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS GENERAL:

La respuesta citogenética y molecular pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica en la UMAE Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI en tratamiento con inhibidores de cinasa de tirosina de segunda generación es del 50 y 60 % respectivamente.

HIPÓTESIS NULA:

La respuesta citogenética y molecular pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica en la UMAE Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI en tratamiento con inhibidores de cinasa de tirosina de segunda generación es diferente a la reportada en la literatura.

MATERIAL Y METODOS

1. TIPO DE ESTUDIO.

Cohorte, retrospectiva

2. UNIVERSO DE TRABAJO.

Se revisó la base de datos de la clínica de LMC, en ella se identificaron a los pacientes que no hayan tenido respuesta a tratamiento con imatinib o que recibieron inhibidores de segunda generación como tratamiento de segunda línea se revisó la base de datos y los expedientes en los casos que fue necesario para recabar la información de las variables en estudio en los mismos, así como reportes de estudios citogenéticos y moleculares del servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se seleccionó a los pacientes que ingresaron con el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en tratamiento con inhibidores de cinasa de tirosina de segunda generación, y que cumplieran con los criterios para falla a imatinib dentro del periodo de tiempo comprendido de Enero 2006 a enero 2016.

3. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES SEGÚN METODOLOGÍA.

A) VARIABLE DEPENDIENTE:

VARIABLE	DESCRIPCIÓN CONCEPTUAL	DESCRIPCIÓN OPERACIONAL	TIPO de variable	ESCALA DE MEDICIÓN
Supervivencia global	Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que se produce la muerte por cualquier causa.	Tiempo comprendido entre el diagnóstico y muerte documentado en el expediente clínico.	Cuantitativa discreta	Meses

Supervivencia libre de evento	Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que se produce pérdida de la respuesta citogenética, molecular, fase acelerada, crisis blástica, o muerte.	Tiempo transcurrido entre el inicio de ITK de segunda generación y la presentación de pérdida de respuesta citogenética, molecular, fase acelerada, crisis blástica o muerte documentado en el expediente.	Cuantitativa discreta	Meses
Supervivencia libre de progresión	Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que se presente progresión de la enfermedad a fase acelerada o crisis blástica.	Tiempo transcurrido entre el inicio del ITK de segunda generación y la presentación de progresión de la enfermedad a fase acelerada o crisis blástica.	Cuantitativa discreta	Meses
Respuesta hematológica completa	Mantener una cuenta de plaquetas, leucocitos y basófilos.	Plaquetas < 450 x10 ⁹ /L, leucocitos < 10 x10 ⁹ /L, no células inmaduras mieloides circulando,	Cualitativa nominal	Sí o no

		< 5% basófilos en la diferencial, y no esplenomegalia.		
Respuesta citogenética parcial	Presencia de cromosoma filadelfia de 1-35%	1-35% Cr Ph.	Cualitativa nominal	Sí o no
Respuesta citogenética completa	Ausencia de cromosoma Filadelfia.	No Cr Ph.	Cualitativa nominal	Sí o no
Respuesta molecular mayor	Presencia de BCR ABL	BCR ABL < o = 0.10%	Cualitativa nominal	Sí o no
Respuesta molecular profunda	Ausencia de BCR ABL	BCR ABL no detectado	Cualitativa nominal	Sí o no

B) VARIABLES INDEPENDIENTES:

VARIABLE	DESCRIPCIÓN CONCEPTUAL	DESCRIPCIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Intervalo de tiempo estimado o calculado entre el día, mes y año del nacimiento, y el día, mes y año en que ocurre el hecho expresado en unidad solar de máxima amplitud que se haya completado,	Número de años cumplidos por el paciente, documentados en el expediente.	Cuantitativa continua	Años/ meses

	osea, años para los adultos y niños.			
Escala SOKAL	Escala pronóstica para LMC, en fase crónica.	Bajo Intermedio Alto	Cualitativa nominal	<0.8 0.8-1.2 > 1.2
Escala EUTOS	Escala pronóstica para LMC, en fase crónica.	Bajo: 86% CCy R a 18 meses, 90% supervivencia libre de progresión a 5 años. Alto: 66% CCy R a 18 meses, 82% supervivencia libre de progresión a 5 años.	Caulitativa nominal	<87 > 87
Género	Conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para	Una de las dos alternativas que produce el sexo. Manera en la que una persona ejerce su sexualidad.	Cualitativa nominal	Hombre Mujer

	los hombres y las mujeres.			
--	----------------------------	--	--	--

4. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

A) TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Técnica de muestreo: No probabilístico. Se evaluaron los expedientes de los pacientes que ingresaron al servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con el diagnóstico de leucemia mieloide crónica y que reunían los criterios de inclusión durante el periodo de tiempo comprendido de enero 2006 a enero 2016 .

B) CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos (mayores de 18 años) con LMC registrados en la base de datos
- Pacientes con falla a tratamiento con imatinib.
- Pacientes que se encuentren con tratamiento con inhibidores de cinasa de tirosina de segunda generación.
- Tener adecuada monitorización con estudio citogenético y molecular.
- Contar con expediente clínico del paciente.

Criterios de no inclusión:

- no contar con estudios citogenéticos ni moleculares de control.
- No contar con expediente clínico para revisión.
- Pacientes en los que se haya documentado mutación T3151
- Pacientes con neoplasia diferente a LMC.

5. PROCEDIMIENTO GENERAL:

Se revisó la base de datos y los expedientes de pacientes ingresados en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el período de tiempo de enero 2006 a enero 2016, se seleccionaron aquéllos con diagnóstico de ingreso de leucemia mieloide crónica en fase crónica, que cumplieran con los criterios de inclusión del protocolo de investigación, se recabó

la información en las hojas de recolección de datos y se capturó en una base de datos diseñada para tal fin.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se utilizó estadística descriptiva de acuerdo al tipo de variable. Se determinó normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk. En caso de distribución normal se describió medias y desviaciones estándar y en los casos de no paramétricas, se utilizó medianas y cuartiles o percentiles y para las variables cualitativas proporciones. Se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan y Meier entre los grupos con y sin respuesta. El análisis se realizó con el programa SPSS versión 21.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se apega a las normas éticas vigentes. De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud se trata de un estudio sin riesgo, ya que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio.

Se cuidó la confidencialidad de la manera siguiente: No se incluyeron nombres ni identificadores de pacientes en este estudio; se emplearon los expedientes clínicos que se encontraron en el archivo del hospital de especialidades, así como una base de datos de la clínica de LMC, en el que se asignó un número de folio.

Se incluyó carta de consentimiento que se solicitó a los pacientes que se encontraron en la consulta externa, su autorización para obtención de los datos. El consentimiento lo solicitó un médico diferente al investigador.

Consideraciones de la Norma e Instructivos Institucionales

Este estudio se ajusta a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica, por lo tanto se realizó hasta que fue aprobado por el comité local de investigación.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

X. RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS

El presente protocolo de investigación fue efectuado con los recursos de la institución. Fue factible su realización toda vez que el hospital contó con los estudios de citogenética y moleculares.

1. Humanos

- A) Médico residente
- B) Médicos adscritos al servicio de Hematología
- C) Asesor metodológico.

2. Físicos

- A) Hojas
- B) Bolígrafos
- C) Expedientes clínicos
- D) Computadora

3. Financieros

- B) Los gastos generados en el estudio fueron cubiertos por el investigador.
- C) Paquete estadístico: se utilizó paquete estadístico SPSS versión 21, integrado en el equipo de cómputo destinado para la investigación.
- D) Archivo: se solicitaron expedientes.

RESULTADOS

Se ingresaron un total de 38 pacientes, la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 42.5 años (Rango intercuartil (RIC) 30.5-58). El 58% (n=22) fueron mujeres, mientras que el 42% (n=16) fueron hombres. La distribución de los pacientes de acuerdo a la escala de riesgo de Sokal, fue de 53% (n=20), para riesgo alto, 39% (n=15) de riesgo intermedio y 8% de riesgo bajo (n=3). La distribución al evaluar a los pacientes con escala de riesgo EUTOS fue para riesgo alto 60% (n=23) y riesgo bajo 40% (n=15). Al momento del diagnóstico el 86.8% de los pacientes (n=33) tenían Leucemia Mieloide Crónica en Fase Crónica (LMC-FC), 10.5% (n=4) se diagnosticaron en Fase acelerada (FA) y 2.6% (n=1) en crisis blástica. En la tabla 1 se presentan las características basales de la muestra analizada.

Tabla 1. Características basales de los pacientes analizados.

		n= 38
Edad°		42.5 (30.5-58)
Género	Mujeres	22 (58%)
	Hombres	16 (42%)
Grupo de riesgo por Sokal	Alto	20 (52.6%)
	Intermedio	16 (39.5%)
	Bajo	3 (7.9%)
Escala EUTOS	Alto riesgo	23 (60.5%)
	Bajo riesgo	15 (39.5%)
Fase de la enfermedad al momento del diagnóstico	Crónica	33 (86.8%)
	Acelerada	4 (10.5%)
	Blástica	1 (2.6%)
Tamaño del bazo al diagnóstico (cm)*		13 ± 7.81
Plaquetas al diagnóstico 10 ⁹ x /L*		573.21 ± 353.48
Blastos en sangre periférica al diagnóstico (%)°		2 (0-4)
Basofilos en sangre periférica al diagnóstico (%)°		6.5 (2-10)
Eosinofilos en sangre periférica al diagnóstico (%)°		2.24 (1-5)
Leucocitos en sangre periférica 10 ⁹ x /L°		194 (127.25-305.5)
Tratamiento con Hidroxicarbamida		12 (31.5%)
Tiempo de hidroxicarbamida (meses)°		11(3-168)
Tratamiento con Interferón		11 (28.9%)
Tiempo de Interferón (meses)°		9 (4-168)

*media y desviación estándar; ° Mediana y rango intercuartil.

De los 38 pacientes estudiados, 12 pacientes (31.5%) recibieron de manera inicial tratamiento a base de hidroxicabamida, la mediana de tiempo que recibieron el

fármaco fue de 11 meses (3-168 meses), además 11 pacientes (28.9%) recibieron tratamiento con interferón previo al inicio de Imatinib, la mediana de tiempo con este medicamento fue de 9 meses (4-168 meses). Cabe mencionar que los pacientes que recibieron hidroxycarbamida y/o interferón como primera línea, se debió a que la fecha de diagnóstico fue previa al uso de Imatinib en nuestro Hospital. Los pacientes que recibieron de primera línea fueron 15 (39.5%). Del total de pacientes, el 92% (n=35) recibieron dosis inicial de 400 mg/día de Imatinib y 8% (n=3), recibió 600 mg/día de Imatinib, esta última dosis fue indicada en los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en Fase Acelerada (LMC-FA) al diagnóstico.

RESPUESTA A TRATAMIENTO CON IMATINIB

En cuanto a la respuesta al tratamiento con Imatinib, la respuesta hematológica completa se obtuvo en 30 pacientes (78.9%), la mediana para la obtención de dicha respuesta fue de 8 semanas (rango 2-24 semanas), 8 sujetos (21.1%) no logró esta respuesta. Ver tabla 2.

Tabla 2. Respuesta Hematológica a Imatinib.

Respuesta hematológica completa	Tiempo en semanas	Número de pacientes
Sí	2	2
	3	1
	4	7
	6	3
	8	8
	12	7
	16	1
	24	1
No	No aplica	8

Con respecto a las respuestas citogenéticas, el 10.5% de los pacientes (n=4) logró Respuesta Citogenética Parcial, 2 de ellos a los 3 meses y los otros 2 a los 6 meses. La Respuesta Citogenética Completa se obtuvo en 47.4% de los pacientes (n=18), 2 pacientes a los 3 meses, 3 a los 6 meses, 4 a los 12 meses y los restantes 9 a cualquier tiempo. El 44.7% de los pacientes (n=17), no alcanzaron respuesta citogenética.

La respuesta molecular mayor (RMM) se obtuvo en 10 pacientes (26.3%), de los cuales 1 fue a los 12 meses y los restantes 9 a cualquier tiempo. Con respecto a la respuesta molecular profunda 4.5 log, se logró solo en 3 pacientes (7.9%), 2 pacientes a los 18 meses, y un paciente a cualquier tiempo. Ver tabla 3 y 4.

Tabla 3. Respuesta citogenética a Imatinib (n=38)

	Total		3 meses		6 meses		12 meses		Posterior 12 meses	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respuesta Parcial	4	(10.5)	2	(5.26)	2	(5.26)	0	(0)	0	(0)
Respuesta Completa	18	(47.4)	2	(5.26)	3	(7.8)	4	(10.5)	9	(23.6)

Tabla 4. Respuesta molecular a Imatinib (n=38)

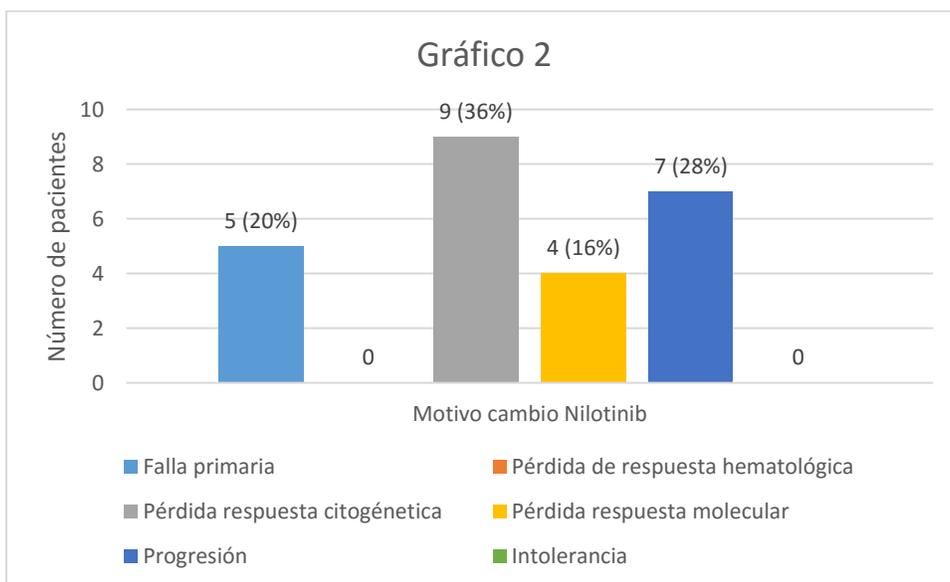
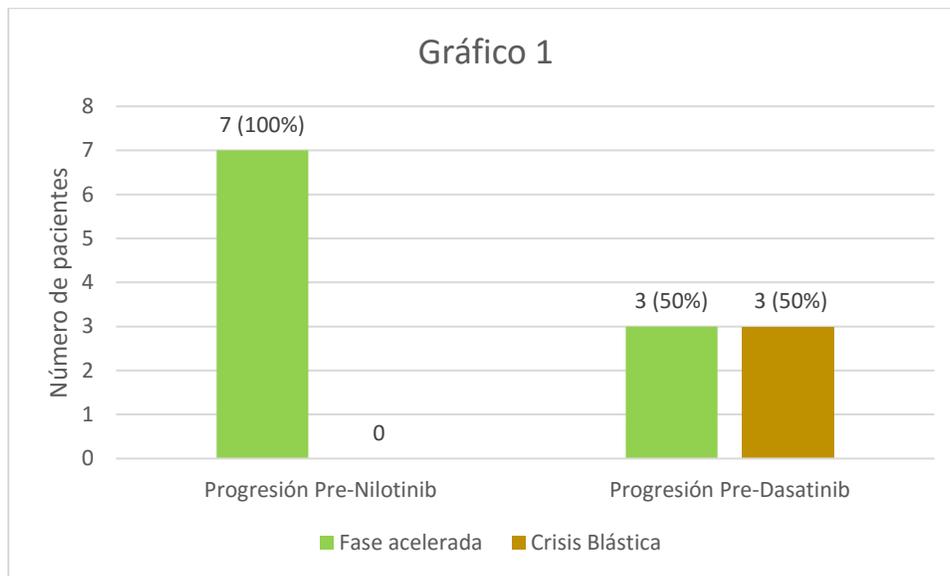
	Total		6 meses		12 meses		18 meses		Posterior 18 meses	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respuesta Molecular Mayor	10	(26.3)	0	(0)	1	(2.63)	0	(0)	9	(23.6)
Respuesta Molecular Profunda	3	(7.89)	0	(0)	0	(0)	2	(5.26)	1	(2.63)

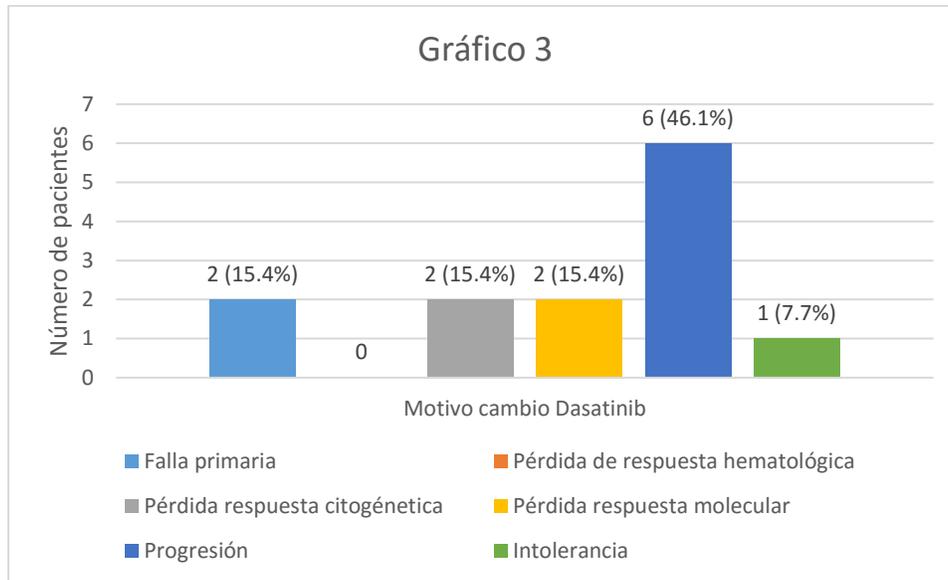
TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA POSTERIOR A FALLA A IMATINIB

Del total de los 38 pacientes que fueron sometidos a segunda línea con un inhibidor cinasa de tirosina de segunda generación (Nilotinib ó Dasatinib), el 65.78% (n=25) recibió Nilotinib y 34.21% (n=13) Dasatinib. En ambos casos la causa de cambio a una segunda línea de tratamiento fue en el 34.2% (n=13) por progresión de la enfermedad. De este grupo de pacientes la transformación a Fase Acelerada se presentó en 77% de los pacientes (n=10) y a Crisis Blástica en 23% (n=3). Ver gráfico 1.

Tomado en cuenta el tipo de tratamiento de los 25 pacientes que recibieron Nilotinib de segunda línea, el motivo de cambio a este inhibidor de segunda generación en 7 pacientes (28%) fue progresión con imatinib a Fase Acelerada y no hubo ningún caso de progresión a Crisis Blástica; 9 pacientes (36%) se cambiaron a Nilotinib por pérdida de Respuesta Citogenética, en 5 (20%) pacientes se documentó falla primaria a imatinib y finalmente 4 pacientes (16%) fueron cambiados por pérdida de la Respuesta Molecular Mayor. Ver gráfico 2.

Por otro lado de los 13 pacientes que recibieron Dasatinib de segunda línea, el motivo de cambio posterior a falla a imatinib fue en 6 pacientes (46.1%) por progresión de la enfermedad, 3 pacientes a fase acelerada y 3 pacientes a crisis blástica todos siendo de estirpe linfocítica, en 2 pacientes (15.4%) se documentó falla primaria a Imatinib, otros 2 (15.4%) presentaron pérdida de respuesta citogenética, 2 pacientes (15.4%) pérdida de RMM y 1 paciente (7.7%) intolerancia al medicamento. Ver Gráfico 3.





RESPUESTA A TRATAMIENTO CON INHIBIDOR DE SEGUNDA GENERACION POSTERIOR A FALLA A IMATINIB.

NILOTINIB RESPUESTA CITOGÉNÉTICA

De los 25 pacientes que recibieron Nilotinib, 3 pacientes (12%), lograron Respuesta Citogénética parcial, dos pacientes a los 6 meses y uno a los 12 meses. De estos 3 pacientes uno presentó pérdida de la RCP y dos lograron posteriormente RCC. La Respuesta Citogénética Completa se obtuvo en 21 pacientes (84%). De estos 21 pacientes el 28% (n=7) de los pacientes alcanzó esta respuesta a los 3 meses, 44% (n=11) a los 6 meses, 12% (n=3) a los 12 meses. Sin embargo se presentó pérdida de RCC en 24% (n=6), del total de los 25 pacientes mantuvo RCC el 64% (n=14) de los pacientes tratados con Nilotinib, de los cuales la mediana de respuesta citogénética completa fue de 55.5 meses. Ver tabla 5.

NILOTINIB. RESPUESTA MOLECULAR MAYOR Y RESPUESTA MOLECULAR PROFUNDA A 4.5 log.

En cuantos a las respuestas moleculares, de los 25 pacientes que recibieron Nilotinib como segunda línea de tratamiento posterior a la falla con Imatinib, 14 pacientes (56%) lograron RMM. Esta respuesta la consiguieron 3 pacientes (12%) a los 12 meses, 5 (20%) a los 18 meses y 6 pacientes (24%) a cualquier momento.

Por otro lado la Respuesta Molecular Profunda a 4.5 log, se obtuvo en 28% (n=7) de los pacientes en tratamiento con Nilotinib. Dicha respuesta se obtuvo en un paciente (4%) a los 18 meses, en 6 pacientes (24%) en cualquier momento. Durante el seguimiento, 2 pacientes (8%) perdieron la RMM a cualquier momento. Esta RMM se ha mantenido hasta el momento en 48% (n=12), con una mediana de 65 meses, y por otro lado la RMP se conserva hasta el momento en 28% (n=7). Ver tabla 6.

Tabla 5. Respuesta citogenética a Nilotinib, en segunda línea (n=25)

	Total	3 meses	6 meses	12 meses	Posterior 12 meses
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Respuesta Parcial	3 (12)	0 (0)	2 (8)	1 (4)	0 (0)
Respuesta Completa	21 (96)	7 (28)	11 (44)	3 (12)	0 (0)

Tabla 6. Respuesta molecular a Nilotinib, en segunda línea (n=25)

	Total	6 meses	12 meses	18 meses	Posterior 18 meses
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Respuesta Molecular Mayor	14 (56)	0 (0)	3 (12)	5 (20)	6 (24)
Respuesta Molecular Profunda	7 (28)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	6 (24)

DASATINIB. RESPUESTA CITOGÉNÉTICA

De los 13 pacientes en tratamiento con dasatinib un paciente (7.6%) obtuvo respuesta citogenética parcial (RCP) a los 3 meses y la respuesta citogenética completa (RCC) fue lograda en 9 pacientes (69%), de los cuales 4 pacientes (30.76%) la obtuvo a los 3 meses, otros 4 (30.76%) a los 6 meses y un paciente (7.7%) al año de tratamiento. La respuesta citogenética completa (RCC) se ha mantenido en 7 pacientes (53.8%), con una mediana de 16 meses. Ver tabla 7.

DASATINIB RESPUESTA MOLECULAR MAYOR Y RESPUESTA MOLECULAR PROFUNDA A 4.5 log.

Del total de pacientes sometidos a tratamiento con Dasatinib como segunda línea, 6 pacientes (46%) lograron respuesta molecular mayor (RMM), de éstos 1 (7.7%) la logró a los 6 meses, 2 pacientes (15.3%) a los 12 meses, y 3 pacientes (23%) cualquier tiempo. La respuesta molecular profunda a 4.5 logaritmos solo se obtuvo

en 2 pacientes (15.4%), uno a los 6 meses y otro a cualquier tiempo. La respuesta Molecular Mayor (RMM) se ha logrado mantener hasta el momento en 5 pacientes (38.4%), con una mediana de tiempo de 24 meses. Ver tabla 8.

Tabla 7. Respuesta citogenética a Dasatinib, en segunda línea (n=13)

	Total		3 meses		6 meses		12 meses		Posterior 12 meses	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respuesta Parcial	1	(7.6)	1	(7.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Respuesta Completa	9	(69)	4	(30.76)	4	(30.76)	1	(7.6)	0	(0)

Tabla 8. Respuesta molecular a Dasatinib, en segunda línea (n=13)

	Total		6 meses		12 meses		18 meses		Posterior 18 meses	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respuesta Molecular Mayor	6	(46)	1	(7.6)	2	(15.3)	0	(0)	3	(23)
Respuesta Molecular Profunda	2	(15.3)	1	(7.6)	0	(0)	0	(0)	1	(7.6)

TRATAMIENTO DE TERCERA LÍNEA.

De los 38 pacientes que recibieron ITK de segunda generación posterior a falla a Imatinib 11 pacientes (28.94%) requirieron de una tercera línea de tratamiento.

De los 25 pacientes del grupo de Nilotinib, 9 (36%) pasaron a Dasatinib como tercera línea y de los 13 pacientes del grupo de Dasatinib, 2 (15.4%) recibieron Nilotinib como tercera línea.

De los dos pacientes con Nilotinib como tercera línea las causas del cambio en un paciente fue no obtener ningún grado de respuesta citogenética y el otro paciente por pérdida de respuesta molecular mayor. Este último paciente obtuvo RMM desde los 6 meses de tratamiento con Nilotinib como tercera línea y ha mantenido esta respuesta durante 48 meses. En el caso del primer paciente mencionado aún se desconoce la respuesta a la tercera línea, ya que el cambio fue en jun-16.

Ver tablas 9 y 10.

Tabla 9. Respuesta citogenética a Nilotinib, en tercera línea (n=2)

	Total		3 meses		6 meses		12 meses		18 meses	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respuesta Parcial	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Respuesta Completa	1	(50)	0	(0)	1	(50)	0	(0)	0	(0)

Tabla 10. Respuesta molecular a Nilotinib, en tercera línea (n=2)

	Total		6 meses		12 meses		18 meses		> 18 meses	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respuesta Molecular Mayor	0	(0)	1	(50)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Respuesta Molecular Profunda	0	(0)	0	(0)	1	(100)	0	(0)	0	(0)

En el grupo de Dasatinib como tercera línea, los motivos de cambio fueron los siguientes: en 4 pacientes (44.4%) por pérdida de la respuesta citogenética, 3 pacientes (33.3%) por progresión a fase acelerada, y 2 pacientes (22.22%) por falla a segundo inhibidor de tirosin cinasa, por no lograr respuesta citogenética.

La respuesta citogenética parcial en el grupo de Dasatinib como tratamiento de tercera línea se logró en 3 pacientes (33.33%) de los 9 de este grupo, las cuales fueron logradas 2 (22.22%) a los 3 meses de tratamiento, y 1 paciente (11.11%) a los 6 meses, en cuanto a la respuesta citogenética completa ésta fue lograda en 3 pacientes (33.33%), de los cuales 2 (22.22%) se lograron a los 6 meses, y 1 (11.11%) a los 12 meses. Ver tabla 11.

En cuanto a la respuesta molecular mayor (RMM) de los 9 pacientes, 1 paciente (11.11%) logró RMM a los 6 meses, en lo que respecta a la respuesta molecular profunda (RMP) ésta se logró en 2 pacientes (22.22%), uno de ellos (11.11%) a los 12 meses y otro (11.11%) a los 18 meses. Ver tabla 12.

Tabla 11. Respuesta citogenética a Dasatinib, en tercera línea (n=9)

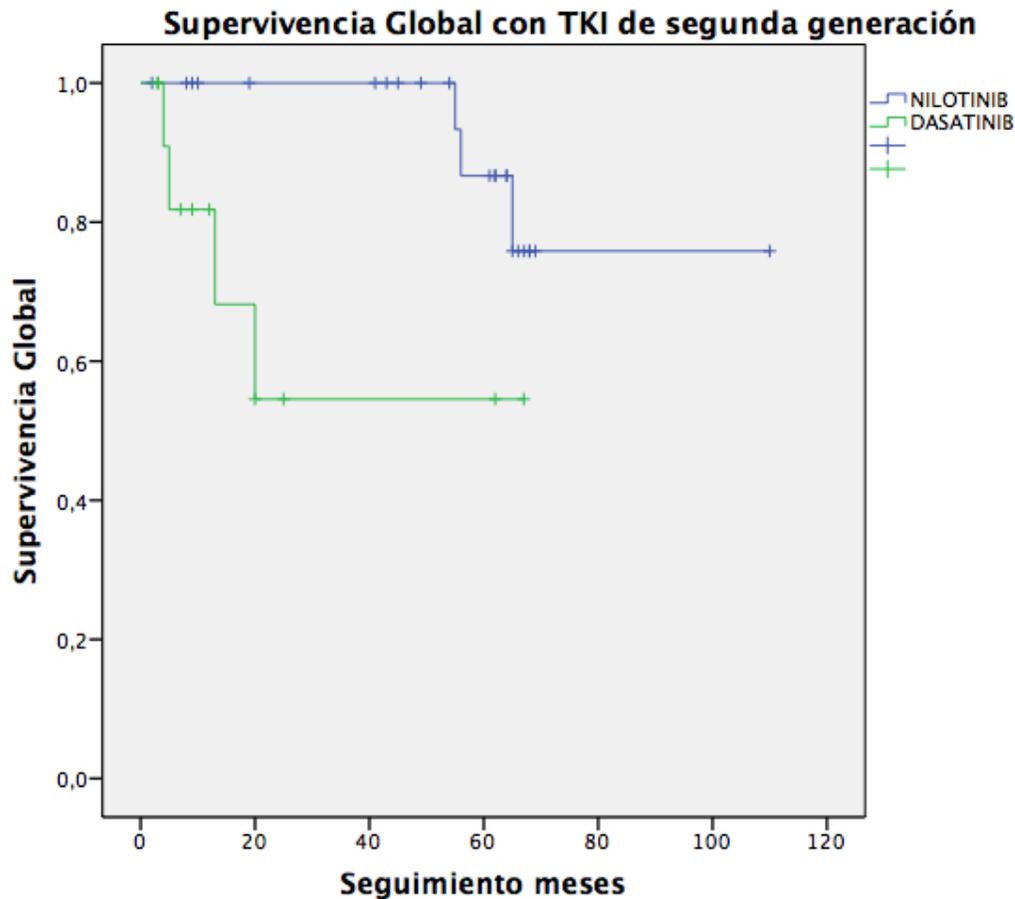
	Total		3 meses		6 meses		12 meses		18 meses	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respuesta Parcial	3	(33.33)	2	(22.2)	1	(11.1)	0	(0)	0	(0)
Respuesta Completa	3	(33.33)	0	(0)	2	(22.2)	1	(11.11)	0	(0)

Tabla 12. Respuesta molecular a Dasatinib, en tercera línea (n=9)

	Total		3 meses		6 meses		12 meses		18 meses	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respuesta Molecular Mayor	1	(11.11)	0	(0)	1	(11.1)	0	(0)	0	(0)
Respuesta Molecular Profunda	2	(22.22)	0	(0)	0	(0)	1	(11.11)	1	(11.11)

SUPERVIVENCIA GLOBAL.

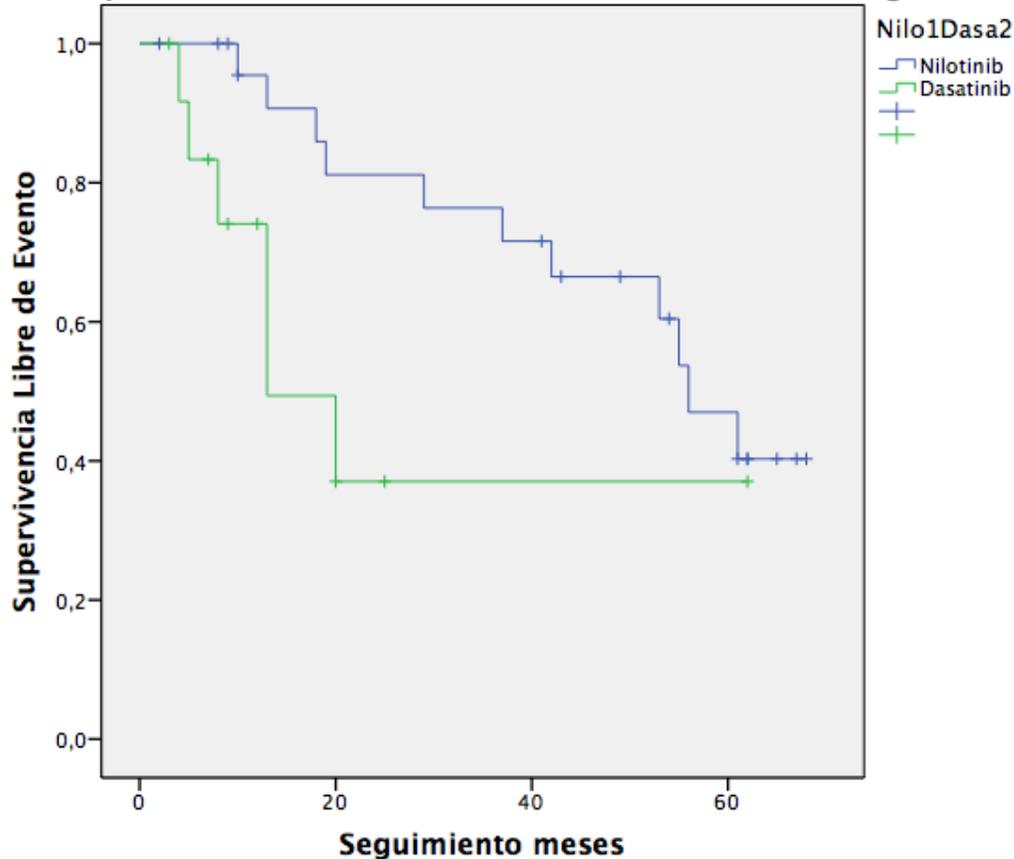
La media de supervivencia global a 5 años para los que recibieron Nilotinib fue del 97.8% (n=25) y para el grupo con Dasatinib 41.86% (n=13). Se comparó esta supervivencia encontrando diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con una $p = 0.011$, como se muestra en el gráfico.



SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO.

La media de supervivencia libre de evento para los que recibieron Nilotinib fue del 50.28% (n=25) y para el grupo con Dasatinib 30.13% (n=13). Se comparó esta supervivencia encontrando diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con una $p = 0.048$, como se muestra en el gráfico.

Supervivencia Libre de Evento con Tratamiento de Segunda Línea



EFECTOS ADVERSOS.

Se revisaron los eventos adversos reportados para cada uno de los inhibidores de segunda generación, durante todo el período de seguimiento.

De los 13 pacientes que recibieron Dasatinib como segunda línea de tratamiento, en 8 pacientes (61.5%) no se reportaron eventos adversos. En los restantes 5 (38.4%), los más frecuentes fueron eventos adversos hematológicos de todos los grados (anemia, trombocitopenia y neutropenia) y con respecto a los eventos adversos no hematológicos lo más frecuente fue artralgias (grado 1-2) y menos frecuente rash y evacuaciones diarreicas (grado 1-2). Por otro lado la única alteración de laboratorio detectada fue transaminasemia (grado 1-2). Ninguno de estos eventos adversos requirió cambio de tratamiento y solo los eventos hematológicos requirieron suspensión temporal del tratamiento.

En el grupo de Nilotinib, de los 25 pacientes incluidos en 14 pacientes (56%) no se reportaron eventos adversos. En los restantes 11 pacientes (44%) los más

frecuentes fueron eventos hematológicos a expensas de neutropenia y anemia de todos los grados, lo cual llevo a suspensión temporal en los casos de grado 3-4. Cabe mencionar que trombocitopenia fue muy poco frecuente y grado 1-2. Los eventos no hematológicos fueron poco frecuentes, dentro de los que se encontraron rash (todos los grados), artralgias y edema (grado 1-2). Solo el rash requirió de manejo médico, respondiendo adecuadamente a antihistaminicos y cursos cortos de prednisona. Dentro de las alteraciones por laboratorio se presentó hiperglucemia, que requirió de ajuste de tratamiento en los pacientes con diabetes mellitus e hiperbilirrubinemia que no requirió modificación del tratamiento. Ver tabla 13.

Nilotinib		Dasatinib			
Sin efectos adversos	Con efectos adversos	Descripción efectos adversos	Sin efectos adversos	Con efectos adversos	Descripción efectos adversos
n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
14 (56%)	11 (44%)	Neutropenia Anemia Trombocitopenia Rash Hiperbilirrubinemia Artralgias Edema Descontrol glucémico	8 (61.5%)	5 (38.4%)	Anemia Neutropenia Trombocitopenia Artralgias Rash Diarrea Trasaminasemia

MUTACIONES

Se realizaron mutaciones en un total de 18 pacientes (47.3%) de los 38 pacientes incluidos en este estudio, de los cuales en 4 pacientes (22.2%) se realizaron al documentarse falla con imatinib primera línea, 3 pacientes (16.6%) estando en tratamiento durante segunda línea con nilotinib, 4 pacientes (22.2%) durante segunda línea con dasatinib, y 7 pacientes (38.8%) durante el tratamiento en tercera línea con dasatinib.

De los 18 pacientes, en 12 de ellos (66.66%) no se detectó ningún tipo de mutación, y en los 6 pacientes restantes (33.33%) las mutaciones detectadas en este grupo de pacientes fueron: L384M, T315I, V299L, T315A, F317L, Y253, E255K, F359V, Y2534, Y253H, E255K, F359B.

Las mutaciones más frecuentes fueron: T315I en 3 pacientes (16.6%), recordando que esta mutación presenta resistencia para imatinib, nilotinib y dasatinib; mutación T315A en 2 pacientes (11.11%) la cual confiere resistencia a dasatinib y resistencia intermedia a nilotinib; la mutación F317L en 2 pacientes (11.11%) la cual presenta resistencia a Dasatinib, la mutación Y253H en 3 pacientes (16.6%) y la mutación E255K en 2 pacientes (11.11%); éstas dos últimas mutaciones presentan resistencia para nilotinib.

DISCUSIÓN

En este estudio fueron incluidos 38 pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica, quienes recibieron un Inhibidor cinasa de tirosin de segunda generación posterior a falla a imatinib. De estos pacientes 25 recibieron nilotinib y 13 dasatinib. En cuanto a las características demográficas se observó un discreto predominio en el género femenino (1.3:1.0), lo cual difiere con la literatura que reporta un predominio en el género masculino (2.3:1.2) ⁽⁴⁾.

En cuanto a la edad al momento del diagnóstico, en nuestro estudio la mediana fue de 42.5 años, lo cual coincide con datos proporcionados por otros hematólogos mexicanos (mediana de 45 años) ⁽⁷⁾, es decir nuestra población aparentemente es más joven que lo reportado a nivel internacional, en donde la mediana de edad oscila entre 50-60 años ⁽⁶⁾, sin embargo hacen falta estudios epidemiológicos en nuestro país.

En cuanto a la fase de presentación de la enfermedad al diagnóstico, la literatura reporta que aproximadamente entre el 80-90% de los pacientes se encuentran en fase crónica (FC) ^(6, 14, 15), lo cual coincide con la fase al diagnóstico de nuestros pacientes, ya que el 86.8% (n=33) se diagnosticó en fase crónica, 10.5% (n=4) en Fase Acelerada (FA), ya 2.6% (n=1) en Crisis Blástica (CB).

Como era de esperarse utilizando las escalas pronósticas de Sokal y EUTOS, observamos que la gran mayoría de los pacientes eran de riesgo alto. Al aplicar la escala de Sokal el 52.6% (n=20) fueron de riesgo alto, 39.5% (n=16) de riesgo intermedio y solo el 7.9% (n=3) de riesgo bajo y utilizando la escala de EUTOS el 60.5% (n=23) fueron riesgo alto, y el 39.5% (n=15) riesgo bajo. Actualmente está bien establecido el papel pronóstico de estas escalas relacionado con la supervivencia libre de evento y la supervivencia libre de progresión y nuestra población es un grupo de pacientes con falla a imatinib. Esto se debe al tratarse de un grupo de pacientes con falla a imatinib

Con respecto a la eficacia de los inhibidores de segunda generación posterior a falla a imatinib observamos que los pacientes que recibieron dasatinib, la tasa de respuesta citogenética completa (RCC) fue del 69% y en el 53% de los pacientes se ha mantenido esta respuesta con una mediana de 16 meses. Al realizar una

comparación con diferentes estudios internacionales, observamos que en el estudio START-C en donde se evaluó la eficacia de dasatinib posterior a falla o intolerancia a imatinib se observó una tasa de RCC de 39% a 8 meses ⁽⁶⁰⁾, así como en el estudio CA180-034 que evaluó la eficacia del dasatinib a distintas dosis empleadas, observándose RCC que iban desde el 49-53% ⁽⁶⁴⁾, en otros estudios en donde se incluyeron distintos tipos de pacientes de acuerdo a la fase en la que se encontraban al diagnóstico (fase acelerada o crisis blástica) se reportaron RCC que van desde el 27 al 43% como lo son los estudios: START-A y START-B respectivamente ^(62, 63).

Por lo tanto las tasas de respuestas observadas en nuestro estudio son similares a la reportado en otros estudios internacionales, e incluso en nuestros pacientes se reporta un mayor porcentaje de respuesta con respecto a los estudios anteriormente mencionados, esto a pesar de que nuestros resultados comprenden a pacientes en cualquiera de las fases clínicas (crónica, acelerada o blástica), ya que por el número pequeño de pacientes no separamos las respuestas de acuerdo a la fase clínica.

En cuanto a la respuesta molecular mayor (RMM) se observó en nuestro estudio dicha repuesta en el 46% de nuestra población estudiada y esta respuesta se mantuvo en el 38.4% de los pacientes con una mediana de 24 meses, las respuestas observadas en los diferentes estudios anteriormente descritos van desde un 29-45%, con lo que se observa que las respuestas obtenidas en nuestra población de estudio son similares a las ya conocidas en la literatura.

La respuesta molecular profunda observada en nuestra población de estudio ésta fue de 15.3% (n=2).

En cuanto a los eventos adversos con dasatinib como segunda línea de tratamiento, los más frecuentemente observados fueron los eventos hematológicos (anemia, trombocitopenia y neutropenia), esto coincide con lo reportado en el estudio START-A ⁽⁶²⁾, lo cual se debe a que el 46.1% de los pacientes en nuestro grupo de dasatinib fueron cambiados en fase acelerada o blástica de la enfermedad. Con respecto a los eventos adversos no hematológicos lo más frecuente fue artralgias. Ninguno de nuestros pacientes requirió de la suspensión definitiva de dasatinib por intolerancia.

En cuanto a las respuestas observadas en nuestro estudio en aquellos pacientes que recibieron nilotinib como segunda línea de tratamiento, se obtuvo una respuesta citogenética completa (RCC) en 84% de los pacientes y esta respuesta se mantiene en el 64% con una mediana de tiempo de 55.5 meses. En comparación con la literatura internacional de nilotinib como segunda línea de tratamiento Hachaus y colaboradores reportaron una RCC de 45%, en el estudio ENACT se reporta en 34-50% de los pacientes y Katarjian y colaboradores en un estudio fase 2, donde evaluaron la efectividad del nilotinib en pacientes con diagnóstico de LMC en fase crónica posterior a resistencia o intolerancia a imatinib con seguimiento de 24 meses, reportaron RCC en 44% en donde además la RCC mantenida a 24 meses se observó en el 84% ^(68, 69, 72). Por lo tanto de manera relevante la tasa de RCC reportada en nuestra población es muy superior a lo reportado en estudios internacionales, sin embargo la RCC se mantiene en menor porcentaje. En cuanto a la respuesta molecular mayor (RMM), nosotros encontramos una respuesta del 56% lo cual coincide con lo reportado en la literatura internacional, ya que Hochhaus y colaboradores reportaron respuestas moleculares mayores de 28% y Kantarjian y colaboradores de un 56% ^(68, 72).

En cuanto a la respuesta molecular profunda se obtuvo en nuestros pacientes en un 28% (n=7), y hasta el momento se logró mantener en 28% (n=7), en comparación en el estudio ENACT en donde reportan una respuesta molecular profunda (RMP) del 20%, con lo que observamos una mayor respuesta en nuestra población de estudio ⁽⁶⁹⁾.

En cuanto a los eventos adversos, los más frecuentes fueron los hematológicos (anemia, trombocitopenia). Los eventos no hematológicos fueron poco frecuentes, destacando rash, artralgias y edema y en cuanto a las alteraciones de laboratorio se presentaron hiperglucemia e hiperbilirrubinemia, esto coincide con lo reportado en la literatura.

En cuanto a la Supervivencia Global, para el grupo de pacientes tratados con nilotinib como segunda línea fue de 97.8% a 5 años, lo cual es comparable con lo reportado en la literatura, ya que la supervivencia global reportada oscila entre 75-95%. Para el grupo de dasatinib la supervivencia a 5 años fue de 41.8%, lo cual es

muy inferior a lo reportado en la literatura (71-94%). Al comparar la supervivencia global entre los dos grupos se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.011$), sin embargo estos resultados deben tomarse con reserva, ya que el número de pacientes es prácticamente el doble en el grupo de nilotinib ($n=25$) comparado con el de dasatinib ($n=13$), por otro lado en el grupo de dasatinib en el 46.1% de los pacientes el motivo de cambio fue progresión de la enfermedad a fase acelerada o crisis blástica (50% fase acelerada y 50% crisis blástica) y en el grupo de nilotinib solo en el 28% la causa de cambio fue progresión y todos los pacientes fueron en fase acelerada.

Las defunciones en el grupo de nilotinib fueron 2, ambas no relacionadas a la LMC, pero si pueden considerarse relacionados a eventos adversos del tratamiento ya que una de ellas fue por evento vascular cerebral isquémico y la otra por complicaciones de diabetes mellitus. En el grupo de dasatinib se presentaron 4 muertes todas relacionadas a progresión de la enfermedad, lo cual está nuevamente en relación a que el 46.1% de los pacientes en este grupo fue cambiado por fase acelerada o crisis blástica.

La supervivencia libre de evento (SLE), en el grupo de dasatinib fue de 30.1% a los 5 años, en la literatura no se reportan tasas de respuestas en cuanto a SLE por lo que no se puede realizar comparación.

Así mismo es importante destacar que solo se pudo realizar estudio de mutaciones en el 47.3% de los pacientes. Y del total de pacientes a quienes se les realizó este estudio el 33.3% presentó alguna mutación.

La supervivencia libre de progresión sólo se reportó en un paciente del grupo de nilotinib como segunda línea de tratamiento, el cual inició dasatinib como tercera línea de tratamiento, por presentar fase acelerada de la enfermedad, el resto de los pacientes que tuvieron cambio de tratamiento a tercera línea fue por falta de respuesta a ITK de segunda generación como segunda línea.

Finalmente debemos tomar en cuenta que nuestra población de pacientes corresponde a la práctica clínica real, ya que no estaban incluidos en ningún estudio clínico. Por otro lado en general se observó una eficacia de los inhibidores de segunda generación similar a lo reportado en la literatura a pesar de que muchos

de nuestros pacientes tenían LMC de varios años de evolución previo al cambio, recibieron previo al uso de imatinib, hidroxiurea o interferón y en otros el cambio no fue temprano por la dificultad en la disponibilidad de estos inhibidores en nuestro Hospital previo al año 2006.

CONCLUSIONES

En nuestro grupo de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica con falla a imatinib, los inhibidores cinasa de tirosina de segunda generación (nilotinib y dasatinib), son eficaces para la obtención de Respuestas Citogenéticas y Moleculares y así mismo tienen impacto en la Supervivencia Global y Supervivencia Libre de Evento. No es posible hacer una comparación entre la eficacia de nilotinib y dasatinib ya que como mencionamos el número de pacientes es el doble en el grupo de nilotinib y aquellos pacientes que fueron cambiados a dasatinib estaban en fases más avanzadas de la enfermedad.

Debido a que actualmente nuestros pacientes pueden recibir cambios tempranos a un segundo inhibidor, será interesante poder evaluar la eficacia en este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 1999;340(17):1330-40.
2. Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*. 1973;243(5405):290-3.
3. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, BCR, on chromosome 22. *Cell*. 1984;36(1):93-9.
4. Hoffman R., Benz E. J., Silberstein L. E., Heslop H., Weitz J., J. A. *Chronic Myeloid Leukemia Hematology: basic principles and practice*. 6th Edition ed: Elsevier; 2013. p. 981-4.
5. Góngora Biachi R.A., Selva Pallares J., Gómez Almaguer D., Meilón García L.A, Vela Ojeda J, F. EL. Declaración Mexicana de posición para el Tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica, 2005. *Revista de Hematología*. 2005;6(Suppl 2):S1-S11.
6. Cervera E., Godínez F., Sosa R., Rivas R., Best C., Hernández J., et al. Mexican Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukaemia. *Journal of Cancer Therapy*. 2013;7(5):747-64
7. M.A. C, M. A, H. M. La leucemia mieloide crónica en el siglo XXI: biología y tratamiento. *Revista de investigación Clínica*. 2009;61(3):221-32.
8. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 1999;341(3):164-72.
9. Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 1996;10(5):751-6.
10. Cortes JE, Talpaz M, Beran M, O'Brien SM, Rios MB, Stass S, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia with rearrangement of the breakpoint cluster region. Long-term follow-up results. *Cancer*. 1995;75(2):464-70.
11. Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science*. 1990;247(4946):1079-82.
12. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science*. 1990;247(4944):824-30.
13. Cortes J, Kantarjian HM, Giralt S, Talpaz M. Natural history and staging of chronic myelogenous leukaemia. *Bailliere's clinical haematology*. 1997;10(2):277-90.
14. Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *The New England journal of medicine*. 2007;357(3):258-65.

15. Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H. Treatment selection after imatinib resistance in chronic myeloid leukemia. *Targeted oncology*. 2009;4(1):3-10.
16. Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *British journal of haematology*. 1997;96(1):111-6.
17. Aguayo A., Garcia E., Cazares Y., Crespo E., Martinez D., Guadarrama E., et al. Chronic Myeloid Leukemia: A Clinicoepidemiologic and Therapeutic Description of a Single Institution in Mexico City. *Clinical Leukemia*. 2008;2(4):261–6.
18. Frankfurt O, Plataniotis LC. Philadelphia chromosome positive acute myeloid leukemia or de novo chronic myeloid leukemia-blast phase? *Leukemia & Lymphoma*. 2013;54(1):1-2.
19. Tantiworawit A, Power MM, Barnett MJ, Hogge DE, Nantel SH, Nevill TJ, et al. Long-term follow-up of patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase developing sudden blast phase on imatinib therapy. *Leukemia & Lymphoma*. 2012;53(7):1321-6.
20. McCarron S.L., Maher K., Kelly J., Ryan M. F., E. LS. Rapid Evolution to Blast Crisis Associated with a Q252H ABL1 Kinase Domain Mutation in e19a2 BCR-ABL1 Chronic Myeloid Leukaemia. *Case Rep Hematol*. 2013;2013(490740):15.
21. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006;108(6):1809-20.
22. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(35):6041-51.
23. Guilhot J, Baccarani M, Clark RE, Cervantes F, Guilhot F, Hochhaus A, et al. Definitions, methodological and statistical issues for phase 3 clinical trials in chronic myeloid leukemia: a proposal by the European LeukemiaNet. *Blood*. 2012;119(25):5963-71.
24. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789-99.
25. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, 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):686-92.
26. Hochhaus A. Advances in the treatment of haematological malignancies: optimal sequence of CML treatment. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2007;18 Suppl 9:ix58-63.
27. Haut A, Abbott WS, Wintrobe MM, Cartwright GE. Busulfan in the treatment of chronic myelocytic leukemia. The effect of long term intermittent therapy. *Blood*. 1961;17:1-19.

28. R. H. Cytostatic therapy in chronic myelogenous leukemia: Review and perspectives. *Chronic Myelocytic Leukemia and Interferon*. Berlin, Germany: Springer Verlag; 1988. p. 102-12.
29. Kennedy BJ. Hydroxyurea therapy in chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 1972;29(4):1052-6.
30. Bolin RW, Robinson WA, Sutherland J, Hamman RF. Busulfan versus hydroxyurea in long-term therapy of chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 1982;50(9):1683-6.
31. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. *Blood*. 1993;82(2):398-407.
32. Quintas-Cardama A, Cortes JE. Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clinic proceedings*. 2006;81(7):973-88.
33. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nature medicine*. 1996;2(5):561-6.
34. Goldman JM. Tyrosine-kinase inhibition in treatment of chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2000;355(9209):1031-2.
35. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2003;348(11):994-1004.
36. O'Brien S., Abboud C.N., M. A. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia, Version 1.2013. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2013.
37. Saglio G, Fava C. Practical monitoring of chronic myelogenous leukemia: when to change treatment. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2012;10(1):121-9.
38. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, 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(1):28-37.
39. O'Brien S., Abboud C.N., M. A. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia, Version 2. 2011. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2011.
40. CMLTC G. Interferon alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of seven randomized trials: Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997;89(21):1616-20.
41. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2003;349(15):1423-32.

42. Branford S, Fletcher L, Cross NC, Muller MC, Hochhaus A, Kim DW, 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):3330-8.
43. Muller MC, Cross NC, Erben P, Schenk T, Hanfstein B, Ernst T, et al. Harmonization of molecular monitoring of CML therapy in Europe. *Leukemia*. 2009;23(11):1957-63.
44. Cross NC, White HE, Muller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012;26(10):2172-5.
45. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-84.
46. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M, European L. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2007;370(9584):342-50.
47. Bjorkholm M, Ohm L, Eloranta S, Derolf A, Hultcrantz M, Sjoberg J, et al. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(18):2514-20.
48. Testoni N, Marzocchi G, Luatti S, Amabile M, Baldazzi C, Stacchini M, 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):4939-43.
49. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2006;355(23):2408-17.
50. Graham SM, Jorgensen HG, Allan E, Pearson C, Alcorn MJ, Richmond L, et al. Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI571 in vitro. *Blood*. 2002;99(1):319-25.
51. Gorre ME, Sawyers CL. Molecular mechanisms of resistance to STI571 in chronic myeloid leukemia. *Current opinion in hematology*. 2002;9(4):303-7.
52. O'Brien S., Abboud C.N., M. A. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: chronic myelogenous leukemia. Version 1.2010. National Comprehensive Cancer network (NCCN). 2010.
53. Bixby D, Talpaz M. Mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia and recent therapeutic strategies to overcome resistance. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2009:461-76.

54. Shah NP. Medical management of CML. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program. 2007:371-5.
55. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(14):2381-8.
56. Darkow T, Henk HJ, Thomas SK, Feng W, Baladi JF, Goldberg GA, et al. Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated healthcare costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. Pharmacoeconomics. 2007;25(6):481-96.
57. Noens L, van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachee P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. Blood. 2009;113(22):5401-11.
58. Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, Talpaz M, Bekele N, O'Brien S, et al. Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. Leukemia. 2006;20(10):1767-73.
59. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, Jia T, Manley PW, Mestan J, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. Cancer research. 2005;65(11):4500-5.
60. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, Lipton JH, Apperley JF, Druker BJ, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. Blood. 2007;109(6):2303-9.
61. Kantarjian H, Pasquini R, Levy V, Jootar S, Holowiecki J, Hamerschlak N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). Cancer. 2009;115(18):4136-47.
62. Apperley JF, Cortes JE, Kim DW, Roy L, Roboz GJ, Rosti G, et al. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: the START a trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(21):3472-9.
63. Cortes J, Rousselot P, Kim DW, Ritchie E, Hamerschlak N, Coutre S, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. Blood. 2007;109(8):3207-13.
64. Rea D., Vellenga E., Junghan C., Baccarani M., Kantarjian H., Lofgren C., et al. Six-year follow-up of patients with imatinib resistant or imatinib-intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) receiving dasatinib. Haematologica. 2012;97(Suppl 1):Abstract 199.

65. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *The New England journal of medicine*. 2006;354(24):2542-51.
66. Deininger MW. Nilotinib. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(13):4027-31.
67. Deremer DL, Ustun C, Natarajan K. Nilotinib: a second-generation tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clinical therapeutics*. 2008;30(11):1956-75.
68. Hochhaus A., Giles F., Apperely J., Ossenkoppele G., Wang J., Gallagher N.J., et al. Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in accelerated phase (CML-AP) with imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results of a phase 2 study. *Haematologica*. 2009;256(Suppl. 2):Abstract 0631.
69. Nicolini FE, Turkina A, Shen ZX, Gallagher N, Jootar S, Powell BL, et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT): an open-label, multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Cancer*. 2012;118(1):118-26.
70. Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G, Kim DW, Bhatia R, Bosly A, et al. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia*. 2010;24(7):1299-301.
71. Jabbour E, le Coutre PD, Cortes J, Giles F, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, et al. Prediction of outcomes in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with nilotinib after imatinib resistance/intolerance. *Leukemia*. 2013;27(4):907-13.
72. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*. 2011;117(4):1141-5.
73. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood*. 2007;110(10):3540-6.
74. Le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, Kim DW, Cortes J, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 2008;111(4):1834-9.
75. Takahashi N, Miura M, Kuroki J, Mitani K, Kitabayashi A, Sasaki O, et al. Multicenter phase II clinical trial of nilotinib for patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia from the East Japan CML study group evaluation of molecular response and the efficacy and safety of nilotinib. *Biomarker research*. 2014;2(1):6.

ANEXOS

FASES DE LMC Y DEFINICIONES (Tabla 1)

FASE ACELERADA	DEFINICIÓN
CRITERIOS LEUKEMIA NET	Blastos en sangre periférica (SP) o médula ósea (MO) 15-29% o blastos más promielocitos en SP o MO >30%, con blastos >30%. Basófilos en SP > o = 20% Trombocitopenia persistente (<100 x10 ⁹ /L) no relacionada con terapia Cr Ph +.
CRITERIOS DE LA OMS	Blastos en SP o MO 10-19% Basófilos en SP > o = 20% Trombocitopenia persistente (<100 x10 ⁹ /L) no relacionada con terapia Aumento de tamaño de bazo e incremento de leucocitos que no responde a terapia.
FASE BLÁSTICA	
CRITERIOS LEUKEMIA NET	Blastos en SP o MO > o igual a 30%, Blastos extramedulares
CRITERIOS DE LA OMS	Blastos en SP o MO > o = 20% Blastos extramedulares Presencia marcadores de blastos en biopsia de hueso

ESCALA SOKAL (Tabla 2)

ESTUDIO	CÁLCULO	DEFINICIÓN DEL RIESGO
SOKAL et al. 1984	$\text{Exp } 0.0116 \times (\text{edad} - 43.4) + 0.0345 \times (\text{bazo} - 7.51) + 0.188 \times [(\text{cifra plaquetas} / 700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{blastos} - 2.10)$	Bajo riesgo: < 0.8 Riesgo intermedio: 0.8-1.2 Riesgo alto: > 1.2

ESCALA EUTOS (Tabla 3)

ESTUDIO	CÁLCULO	DEFINICIÓN DEL RIESGO
EUTOS Hasford et al. 2011	Bazo x 4 + basófilos x 7	Riesgo bajo: < = 87 Riesgo alto: > 87

DEFINICIÓN DE RESPUESTA A ITK, COMO PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO (Tabla 4).

	ÓPTIMA	ADVERTENCIAS	FALLA
BASAL	No aplica	Riesgo alto o anomalías cromosómicas clonales/ Ph +,	No aplica
3 MESES	BCR-ABL1 < 10% y/o Ph + < o = 35%	BCR-ABL1 > 10% y/o Ph + 35-95%	No RHC y/o Ph + > 95%
6 MESES	BCR-ABL1 < 1% y/o Ph 0%	BCR-ABL1 1-10% y/o Ph + 1-35%	BCR-ABL1 > 10% y/o Ph + > 35%
12 MESES	BCR-ABL1 < o = 0.1%	BCR-ABL1 > 0.1-1% y/o Ph + > 35%	BCR-ABL1 > 1% y/o Ph + > 0%
POSTERIOR O A CUALQUIER TIEMPO	BCR-ABL1 < o = 0.1%	Anormalidades cromosómicas clonales/ Ph- (-7, o 7q-)	Perdida de RHC, pérdida de RCC, pérdida de RMM, presencia de mutaciones Ph+ o anomalías cromosómicas.

DEFINICIONES DE RESPUESTA SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO POSTERIOR A FALLA CON IMATINIB (Tabla 5)

	ÓPTIMA	ADVERTENCIA	FALLA
BASAL	No aplica	No RHC o pérdida de RHC con imatinib o sin respuesta citogenética a primera línea de TKI o de alto riesgo.	No aplica

3 MESES	BCR- ABL 1 < o = 10% y/o Cr Ph + < 65%.	BCR-ABL 1 > 10% y/o Ph + 65-95%	No RHC o Ph + > o = 95% o nuevas mutaciones.
6 MESES	BCR- ABL 1 < o = 10% y/o Ph + < 35%.	Ph + 35-65%	BCR-ABL 1 > 10% y/o Ph + > 65% y/o nuevas mutaciones
12 MESES	BCR-ABL 1 < 1% y/o Cr Ph + 0%.	BCR-ABL 1 1-10% y/o Ph + 1-35%	BCR-ABL 1 > 10% y/o Ph + > 35% y/o nuevas mutaciones
POSTERIOR Y A CUALQUIER TIEMPO	BCRL-ABL 1 < o = 0.1%	Anormalidades cromosómicas / Ph- (-7 o 7q-) o BCR-ABL 1 > 0.1%	Pérdida de RHC o pérdida de la RCC o RCP, nuevas mutaciones, pérdida de la RMM o presencia de anomalías cromosómicas.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo: **“Respuesta citogenética y molecular en pacientes con leucemia mieloide crónica en tratamiento con inhibidores de cinasa de tirosina de segunda generación posterior a falla a imatinib”**.

Investigador principal: Giselle Ledesma Soto.

Sede donde realizare el estudio: Hospital de Especialidades CMN SXXI.

Nombre del paciente _____

A través de este documento queremos hacerle una invitación a participar voluntariamente en un estudio de investigación clínica. Antes de que usted acepte participar, se le presenta este documento de nombre “Consentimiento Informado”, que tiene como objetivo comunicarle de los posibles riesgos y beneficios de su participación para que usted pueda tomar una decisión informada. Su decisión es voluntaria, lo que significa que usted es totalmente libre de ingresar o no en el estudio. Podrá retirar su consentimiento en cualquier momento y sin tener que explicar las razones, sin que esto signifique una disminución en la calidad de la atención médica que se le provea, ni deteriorará la relación con su médico.

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad de la sangre, que se caracteriza por incremento en la cantidad de glóbulos blancos, los pacientes refieren fatiga o cansancio, falta de apetito, molestias en el abdomen del lado izquierdo por crecimiento de un órgano que se encuentra de ese lado llamado bazo. Los pacientes con esta enfermedad reciben tratamiento con imatinib, dasanib o nilotinib, como usted seguramente ha recibido. Cada determinado tiempo se les toman estudios de sangre y médula ósea para ver la respuesta al tratamiento. Dichos estudios incluyen análisis del cariotipo (respuesta citogenética) y de algunos genes llamados BCR-ABL (respuesta molecular).

El objetivo de este estudio es evaluar la respuesta citogenética y molecular con inhibidores de cinasa de tirosina (ITK) de segunda generación posterior a falla con imatinib en la población de pacientes con diagnóstico de LMC en la UMAE Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

Su participación consiste en permitirnos analizar sus estudios de laboratorio registrados en su expediente clínico, así como los estudios especiales que le realizaron que se llaman cariotipo (citogenéticos) y PCR (moleculares).

Los resultados que obtengamos nos ayudarán a observar la respuesta del tratamiento con ITK de segunda generación y contar con una base de datos que nos ayude a valorar las diferentes respuestas con el tratamiento.

El estudio no implica ningún riesgo para usted ya que los datos serán obtenidos del expediente mientras usted participa en este estudio, así como los registros de salud relacionados, permanecerán estrictamente confidenciales en todo momento.

Al firmar la forma de consentimiento, usted otorga este acceso para el estudio actual y cualquier investigación posterior que pueda llevarse a cabo utilizando esta información. Sin embargo, el Investigador del estudio tomará las medidas necesarias para proteger su información personal, y no incluirá su nombre en ningún formato, publicaciones o divulgación futura. Si se retira del estudio, no obtendremos más información personal acerca de usted, pero podremos necesitar continuar utilizando la información ya recopilada.

Usted no será identificado en ninguno de los reportes o publicaciones que resulten de este estudio.

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 No. 330 4to piso Bloque "B" de la Unidad de congresos, Colonia Doctores C.P. 06725. Ciudad de México. Teléfono (55) 5627 69 00 Extensión 21230, Correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante o del padre o tutor

Fecha: _____

Testigo 1 _____

Fecha: _____

Testigo 2 _____

Fecha: _____

He explicado al Sr (a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación, He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar la investigación con seres humanos y me apegó a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma de investigador. _____

Fecha: _____