

Tratamiento de la leucemia mieloide crónica con mesilato de imatinib en pacientes resistentes o intolerantes al interferón a recombinante. Resultados preliminares

Chronic myeloid leukemia treated with Imatinib Mesilate in patients resistant to or intolerant to recombinant áInterferon. Preliminary studies

Dr. Edgardo Espinosa Martínez^I; Dr. Edgardo E. Espinosa Estrada^I; Dra. Valia Pavón Morán^I; Dr. Carlos Hernández Padrón^I; Dr. Onel Ávila Cabrera^I; Dr. Luis Ramón Rodríguez^I; Dra. Lisette Izquierdo Cano^I; Dra. Annia Hernández Cabezas^I; Dra. Ana María Amor Vigil^I; Dra. Kalia Lavaut Sánchez^I; DraC. Marianela Estrada del Cueto^I; Dr. Felipe Aponte Espinosa^{II}; Dra. Carmen V. Díaz Durán^{III}; Dr. José Carnot Uría^{IV}; Dra. Viviana Cristo Pérez^V; Dra. Olga L. Alonso Mariño^{VI}; Dr. Julio D. Fernández Ávila^{VII}; Dr. Fernando Cruz Tamayo^{VIII}; Dr. Leandro Laguna Salvia^{VIII}; Dr. Iván Paneque Contreras^{IX}; Dra. Beatriz de la Uz Ruesga^X; Dra. Maura Wade Mateo^I

^IInstituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba.

^{II}Hospital Provincial "Abel Santamaría". Pinar del Río, Cuba.

^{III}Hospital Clínicoquirúrgico "Comandante Manuel Fajardo". Ciudad de La Habana, Cuba.

^{IV}Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Ciudad de La Habana, Cuba.

^VHospital Militar "Carlos J. Finlay". Ciudad de La Habana, Cuba.

^{VI}Hospital Universitario "Celestino Hernández Robau". Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

^{VII}Hospital Universitario Dr. "Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos, Cuba.

^{VIII}Hospital Clínicoquirúrgico Universitario "Lucía Íñiguez". Holguín, Cuba.

^{IX}Hospital Infantil "General Milanés". Bayamo, Granma, Cuba.

^XHospital Clínicoquirúrgico "Juan Bruno Zayas". Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se evaluaron 43 pacientes adultos con leucemia mieloide crónica, Philadelphia positivo, que recibieron tratamiento con mesilato de imatinib como droga de segunda línea por resistencia o intolerancia al interferón a recombinante. La

manifestación más frecuente al inicio de la enfermedad fue la esplenomegalia. El tratamiento con mesilato de imatinib se inició por resistencia (33; 76,7 %) o intolerancia grado 3 o 4 (10; 23,3 %). El mayor porcentaje de respuesta citogenética mayor (22; 91,7 %) y completa (11; 61,1 %) se alcanzó a los 18 y 24 meses de evolución. El 74,3 % no mostró respuesta molecular y el 5,1 % ya presentaba respuesta molecular antes del tratamiento; 9 (26,5 %) mostraron pérdida de la remisión hematológica completa, de ellos, 7 fallecieron por progresión de la enfermedad. La sobrevida global fue de 90,7 %, 83,3 %, 82,6 % y 78,9 % a los 5, 6, 7 y 8 años de evolución, respectivamente. La sobrevida global y libre de eventos a los 3 años de iniciado el mesilato de imatinib fue de 92,3 % y 81,8 %, respectivamente. Se encontró diferencia significativa entre la sobrevida libre de eventos y el índice pronóstico de Sokal. Las reacciones clínicas secundarias más frecuentes fueron dolores óseos, musculares o ambos; y las hematológicas: anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia.

Palabras clave: leucemia mieloide crónica, interferón a recombinante, resistencia, intolerancia, mesilato de imatinib.

ABSTRACT

Forty three patients presenting with chronic positive-Philadelphia myeloid leukemia were assessed treated with Imatinib Mesilate as a second line drug by resistance or intolerance to recombinant α Interferon. At onset, the more frequent manifestation of this condition was the splenomegalia. Imatinib Mesilate treatment was started by resistance (33; 76.7 %) or 3 or 4 degree intolerance (10; 23.3 %). The greater percentage of cytogenetic response (22; 91.7 %) and complete (11; 61.1 %) was achieved at 18 and 24 course months. The 74.3 % hadn't "molecular response and the 5.1 % yet had it before treatment; 9 (26.5 %) showed a loss of complete hematologic remission, from them, 7 deceased from disease progression. Global survival was of 90.7 %, 83.3 %, 82.6 % and 78.9 % at 5, 6, 7 and 8 course years, respectively. Global survival and free of events at three years of Imatinib Mesilate appearance was of 92.3 % and 81.8 %, respectively. There was a significant difference between survival free of events and the Sokal prognostic rate. The more frequent secondary clinical reactions were the bone and/or muscular pain and the hematologic ones were the autoimmune hemolytic anemia and the thrombocytopenia.

Key words: Chronic myeloid leukemia, recombinant α Interferon, resistance, intolerance, Imatinib Mesilate.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) representa entre el 7 y 15 % de las leucemias del adulto.¹ Es una enfermedad clonal de las células madre hematopoyéticas en la que una translocación recíproca, t(9;22)(q34;q11), da lugar a la formación del cromosoma Filadelfia (Ph) y crea un nuevo gen fusionado BCR-ABL.² Este gen codifica para una proteína quimérica Bcr-Abl que presenta una actividad tirosina

kinasa (TK) elevada, la que incrementa la supervivencia y proliferación de la célula e inhibe la apoptosis.¹

Desde el punto de vista hematológico y clínico, se caracteriza por leucocitosis, trombocitosis y esplenomegalia, aunque algunos pacientes pueden iniciar la enfermedad sin síntomas evidentes.

Presenta 3 fases: crónica, acelerada y crisis blástica. La progresión de la fase crónica "benigna" a la crisis blástica fatal demora de 3 a 5 años como promedio.^{2,3}

El medulograma, la biopsia de médula ósea, el cariotipo y el reordenamiento molecular, han sido empleados en el diagnóstico y evolución de la LMC.¹⁻³

Se ha señalado que alrededor del 50 % de los pacientes al inicio muestran leucocitosis a expensas de neutrófilos y mielocitos con presencia de todos los estados de maduración. También se puede encontrar basofilia absoluta, anemia y eosinofilia.^{2,3-5}

La edad, el tamaño del bazo, el conteo de plaquetas, el porcentaje de blastos y basófilos en sangre periférica y médula ósea y el porcentaje de eosinófilos al comienzo de la enfermedad, han sido utilizados por los sistemas de puntuación de Sokal, Kantarjian y Hasford para clasificar los casos como riesgo bajo (RB), riesgo intermedio (RI) y riesgo alto (RA) y poder evaluar el pronóstico individual y el esquema terapéutico que debe ser empleado.⁶⁻⁸

Diferentes esquemas de tratamiento se han utilizado para los pacientes con LMC.³⁻⁵ La hidroxiurea (HU) se comenzó a administrar como terapia en 1972 y durante algunos años fue utilizada como droga de elección. En la década de los 80 del siglo pasado, se demostró que el interferón α (INF α), natural o recombinante, era más efectivo y menos tóxico que la HU, por lo que comenzó a emplearse como tratamiento único o en combinación con el arabinósido de citosina (Ara-C).

A finales del siglo xx surgió una nueva droga, el mesilato de imatinib (Glivec), con la que se ha logrado una respuesta hematológica, clínica y molecular superior a la alcanzada con el INF α .^{5,9} Este medicamento se emplea desde finales de la década de los 90 en pacientes de nuevo diagnóstico y en aquellos que han presentado resistencia o intolerancia al INF α .¹⁰

Diversos investigadores han demostrado que el INF α induce la remisión hematológica en el 70-80 % de los pacientes con LMC no tratados, y que se alcanza la remisión completa entre el 5 y 25 % de los casos, mientras que la supervivencia a los 5 años es del 57 %.^{11,12}

Se plantea que el Glivec induce la remisión completa en aproximadamente el 75 % de los casos de nuevo diagnóstico, pero el 10 % son resistentes a la droga desde el comienzo del tratamiento. Del 10-15 % pueden desarrollar resistencia después de tener una respuesta satisfactoria al inicio.¹³ También se está utilizando con buenos resultados en pacientes tratados con INF α , no solo en la fase crónica, sino también en la crisis blástica.^{10,14}

El trasplante de médula ósea (TMO) alogénico es el único tratamiento capaz de curar esta entidad, pero se asocia con una elevada morbilidad y mortalidad, que puede alcanzar hasta el 30 % de los casos.¹⁵

El objetivo de este trabajo es analizar algunos parámetros clínicos y de laboratorio de pacientes con LMC obtenidos al diagnóstico y durante la evolución de la enfermedad que recibieron tratamiento citorreductor inicial con HU, posteriormente con INF ar/Ara-C y que por presentar resistencia o intolerancia a este segundo tratamiento, recibieron terapia con Glivec.

MÉTODOS

Se evaluaron los pacientes adultos con LMC Ph⁺ atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología y en otros servicios de Hematología del país, que presentaron resistencia o intolerancia al tratamiento con IFN ar (Heberon Alfa R; Heber Biotec, Cuba) y recibieron terapia con Glivec (Novartis Pharma AG, Basle, Switzerland) como droga de segunda línea, en el período comprendido entre abril del 2004 hasta julio de 2008.

El diagnóstico de LMC Ph⁺ se realizó al inicio de la enfermedad mediante: examen físico y hemograma completo, medulograma y biopsia de médula ósea, estudio citogenético para detectar la presencia del cromosoma Ph⁺, estudio molecular del gen BCR-ABL, ultrasonido y tomografía axial computadorizada en búsqueda de órganos afectados.¹⁶

De acuerdo con la fase de la enfermedad se clasificaron en: fase crónica (FC), fase acelerada (FA) y crisis blástica (CB). Se determinó la puntuación (*score*) pronóstico de Sokal.^{6,8}

Criterios de inclusión

Pacientes adultos con LMC en fase crónica al inicio de la enfermedad (menos de 10 % de blastos y promielocitos en médula ósea; MO), existencia del cromosoma Ph⁺, presencia de reordenamiento del gen BCR/ABL, previamente tratados con IFN ar y que cumplieran los criterios de resistencia o intolerancia al IFN ar.

Criterios de resistencia al IFN ar

Ausencia de remisión hematológica completa a los 6 meses de tratamiento, recaída con conteo de leucocitos igual o mayor a $20 \times 10^9/L$, fallo citogenético (ausencia de respuesta citogenética mayor (RCM) en 12 meses o recaída con 36 % o más de incremento de metafases Ph⁺), respuesta citogenética menor (RCm); o que se eleven a 66 % o más después de haber alcanzado una RC completa (RCC); mayor, menor o que no se haya logrado respuesta citogenética (NRC).

Criterios de intolerancia al IFN ar

Toxicidad grado 3 o 4, hematológica o no hematológica y que persista por un mes o más.¹⁷

Criterios de exclusión

Pacientes que iniciaron la enfermedad en FA o CB o que recibieron otras terapias previas o posteriores al tratamiento con INF ar.

Esquema terapéutico con la asociación HU/ IFN ar/ Ara-C

Se inició tratamiento de cito-reducción con HU (50-100 mg/kg de peso) de acuerdo con la cifra de leucocitos y se mantuvo hasta lograr su disminución a valores inferiores a $20 \times 10^9/L$, momento en que se inició el INF ar en dosis de 3 millones de unidades/m² de superficie corporal (sc), en días alternos por vía subcutánea o intramuscular, solo o en combinación con Ara-C (10-25 mg/m² sc) subcutánea de 10 a 21 días/mes.

Tratamiento con Glivec

Se inició por resistencia o intolerancia al INF ar, en dosis de 400 mg/día asociado con la ingestión de alimentos.

Evaluación antes del inicio del tratamiento con Glivec

Examen clínico, hemograma completo,¹⁸ aspirado y biopsia de médula ósea,¹⁹ cariotipo en médula ósea por la técnica de banda G,¹⁹ reordenamiento del gen BCR-ABL por reacción en cadena de la polimerasa-reverso transcriptasa (RT-PCR),¹⁹ alanina aminotransferasa,²⁰ creatinina,²⁰ ecocardiograma, electrocardiograma con determinación de QTc y prueba de Coombs.²¹

Exámenes complementarios evolutivos

Hemograma cada 2 semanas hasta la recuperación hematológica, después de la cual se hicieron mensualmente; alanina aminotransferasa (ALAT) y creatinina mensual, electrocardiograma cada 3 meses incluida la medida del QTc; ecocardiograma cada 6 meses, medulograma cada 6 meses, biopsia de médula ósea anual, cariotipo cada 6 meses, reordenamiento BCR-ABL una vez que se logró la RCC.

Seguimiento

Se realizó en consulta semanal en el primer mes de tratamiento y mensual después de haber pasado la etapa de mielosupresión inicial. A los pacientes tratados con Glivec que mostraron progresión de la enfermedad se les incrementó la dosis de Glivec a 600 mg/d o bien se les asoció INF ar con o sin Ara-C, HU.

Para la evaluación de la remisión hematológica

Respuesta hematológica completa (RHC) y parcial (RHP),¹⁰ respuesta ctogenética y definición de eventos, se emplearon los criterios establecidos internacionalmente.^{22,23}

Los criterios de tipos de respuesta²² fueron los siguientes: *Óptima*: respuesta citogenética mayor a los 6 meses de tratamiento, negativización del cromosoma Ph a los 12 meses de tratamiento, o idéntico al anterior pero a los 18 meses de tratamiento; *Subóptima*: respuesta hematológica no completa a los 3 meses de tratamiento, entre el 35 y el 95 % de positividad de Ph a los 6 meses de tratamiento, entre el 1 y el 35 % de positividad del Ph a los 12 meses de tratamiento, negativización del cromosoma Ph a los 18 meses de tratamiento y *Fallo*: ausencia de respuesta hematológica a los 3 meses de tratamiento, más del 95 % de positividad del Ph a los 6 meses de tratamiento, más del 35 % de positividad del Ph a los 12 meses de tratamiento, algún valor de respuesta citogenética mayor a los 18 meses de tratamiento.

Análisis estadístico

Para este estudio, la evaluación se hizo a partir la fecha de diagnóstico y el inicio del tratamiento. La observación final o seguimiento concluyó en julio del 2008.

Los criterios de sobrevida fueron los siguientes: *Sobrevida global (SG)*: tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad hasta la última evaluación o muerte; *SG con Glivec*: meses desde el inicio del tratamiento con Glivec hasta la última evaluación o muerte y *Sobrevida libre de eventos (SLE) con Glivec*: tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con Glivec hasta la aparición del primer evento adverso (recaída hematológica en FC, fase acelerada; FA, CB o muerte).

El tiempo de sobrevida se calculó por el método de Kaplan-Meier. La comparación de las curvas de sobrevida se determinó mediante la prueba del logaritmo del rango. Se usó el programa SPSS versión 16.5. Se calcularon las tablas de contingencia, se empleó el Chi cuadrado o cálculo de probabilidades exactas según los tipos de variables y el valor de las frecuencias relativas. Se consideró el nivel de significación como 0,05.²⁴

Bioética médica

En todos los casos se tuvieron en cuenta las normas bioéticas para el empleo de humanos en la investigación científica, de Helsinki 1964 modificadas en Tokio.

RESULTADOS

Se evaluaron 43 pacientes. La distribución por sexo y color de la piel no mostró diferencia significativa: femenino (F) 23 (53,4 %), masculino (M) 20 (46,5 %); color de la piel blanca 27 (62,8 %), no blanca 16 (37,2 %). El análisis del color de la piel entre los 2 sexos no mostró diferencia significativa ($p= 0,0563$).

No se encontró diferencia significativa en la edad promedio al diagnóstico (F: $33 \pm 12,1$ años; M: $37,9 \pm 7,53$ años) y la actual (F: $40,52 \pm 12,58$ años; M: $43,6 \pm 9,17$ años) entre los sexos.

Las manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad se observan en la tabla 1. Las más frecuentes fueron: síntomas generales y hepatoesplenomegalia.

El índice pronóstico de Sokal al comienzo de la enfermedad mostró 36,1 % con RB; 44,4 % con RI y 19,5 % con RA.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes con leucemia mieloide crónica al comienzo de la enfermedad

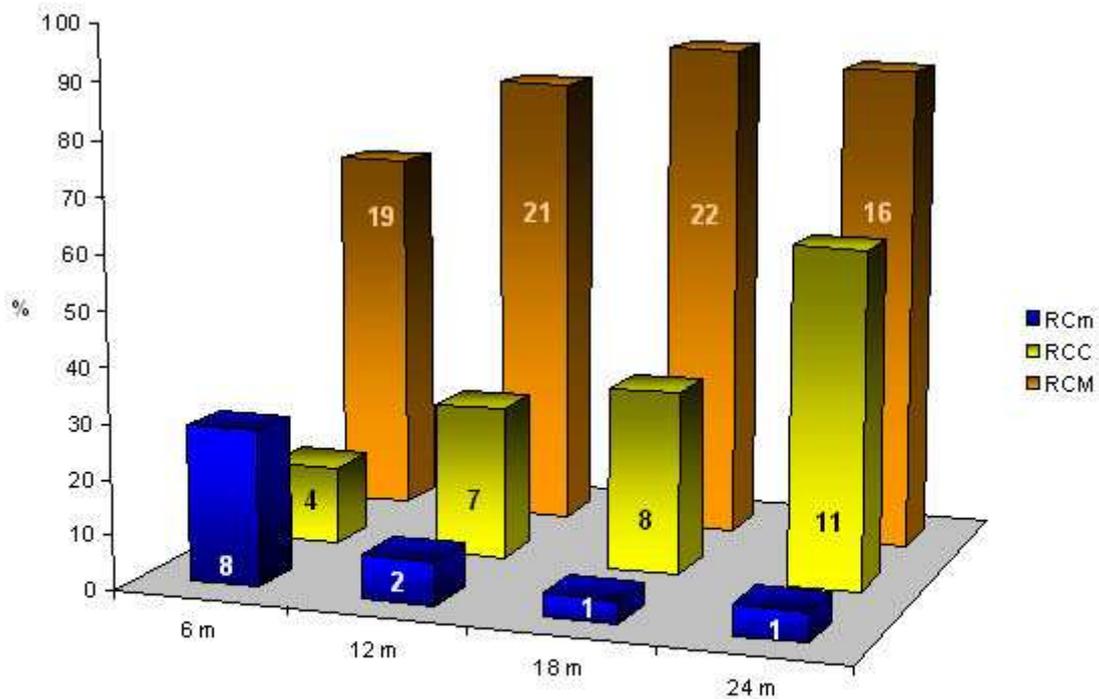
Manifestaciones clínicas	No. de casos (n= 40)	%
Síntomas generales	23	57,5
Hepatoesplenomegalia	15	37,5
Esplenomegalia	12	30,0
Manifestaciones hemorrágicas	11	27,5
Dolores óseos	4	10,0
Fiebre	3	7,5
Adenopatías	3	7,5
No datos disponibles	3	7,5
Asintomático	2	5,0
Diarreas	1	2,5

(n): número de casos evaluados.

Los criterios para iniciar tratamiento con Glivec fueron: 33 casos (76,7 %) con resistencia al INF ar (53,4 % hematológica; 23,3 % citogenética) y 10 casos (23,3 %) con intolerancia grado 3 o 4.

De los 23 pacientes que presentaron resistencia hematológica al INF ar, 20 tuvieron una respuesta hematológica completa (RHC) (87 %), mientras que 3 presentaron una respuesta hematológica parcial (RHP) (13 %).

La respuesta citogenética al Glivec según los meses de evolución, se representa en la figura 1. De los 28 casos evaluados, solo 1 (3,6 %) no presentó respuesta citogenética (NRC) a los 6 meses de evolución. El mayor porcentaje de RCM y RCC se alcanzó a los 18 meses de evolución (91,7; 22,8 y 33,3 % respectivamente).



RCm: respuesta citogenética menor; RCC: respuesta citogenética completa; RCM: respuesta citogenética mayor; (m): meses.

Fig. 1. Respuesta citogenética al tratamiento con Glivec como droga de segunda línea en pacientes con leucemia mieloide crónica.

A los 24 meses, 16 de los casos evaluados (88,8 %) mantenían la RCM; de ellos 11 (61,1 %) con RCC. El porcentaje en cada período se realizó en dependencia de la disponibilidad del estudio citogenético.

Veintinueve pacientes (74,3 %) no mostraron respuesta molecular (RM); 2 (5,1 %) ya tenían RM desde que se encontraban bajo tratamiento con INF ar y la causa que motivó el cambio de tratamiento fue intolerancia a este medicamento. Ocho (20,3 %) tuvieron RM, pero de ellos, 4 presentaron recaída molecular con posterioridad.

Del total de 33 enfermos evaluados, 9 (27,3 %) tuvieron una respuesta óptima, 18 (54,6 %) subóptima y 6 (18,1 %) presentaron fallo terapéutico; 9 pacientes (26,5 %) mostraron pérdida de la RHC y de ellos, 7 fallecieron por progresión de la enfermedad: 2 en FA y 5 en CB. Un paciente falleció por causa no relacionada con la enfermedad. Hubo 5 recaídas citogenéticas, 3 pasaron de RCC a RCP, una de RCC a RCm y otra de RCP a RCm.

El promedio de SG fue de 79 meses (6,58 años; rango: 20-168). El tiempo promedio desde el diagnóstico hasta el inicio con Glivec fue de 3,47 años. No encontramos diferencia significativa entre la SG y SLE con Glivec.

La SG de los pacientes se observa en la figura 2, con 90,7 %, 83,3 %, 82,6 % y 78,9 % a los 5, 6, 7 y 8 años de evolución, respectivamente.

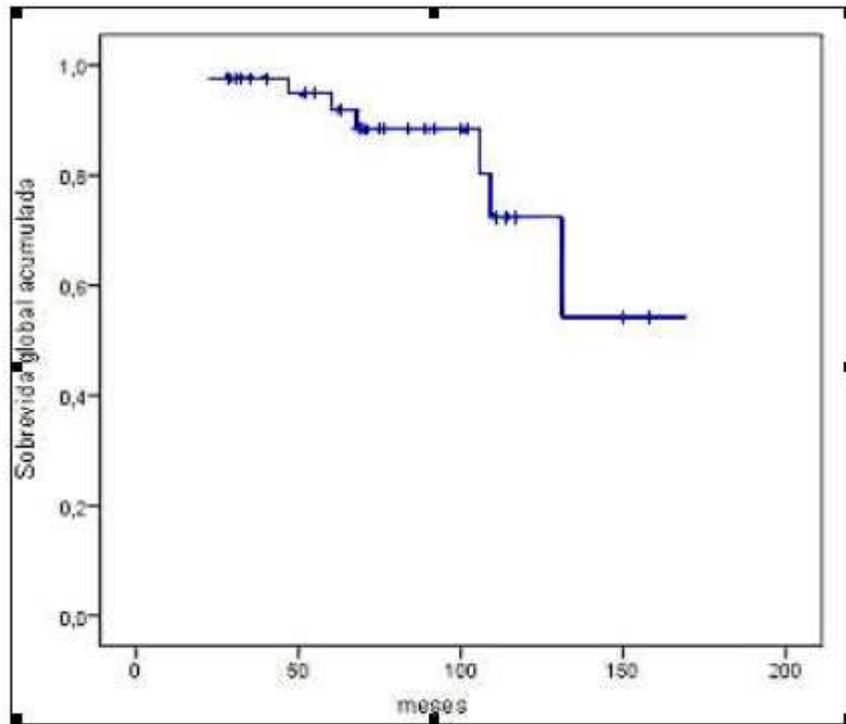


Fig. 2. Sobrevida global de pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con Glivec como droga de segunda línea desde el inicio de la enfermedad hasta julio de 2008.

La SG y SLE a los 3 años de tratamiento con Glivec fue del 92,3 y 81,8 % respectivamente (Figs. 3A y 3B).

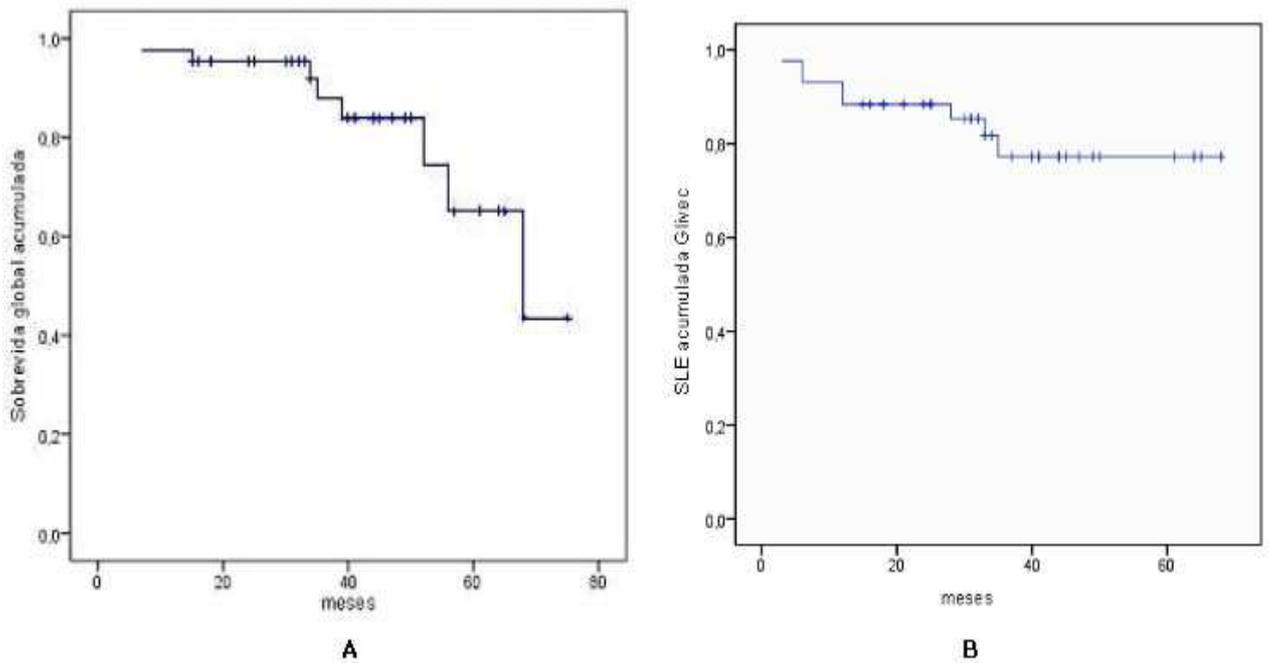
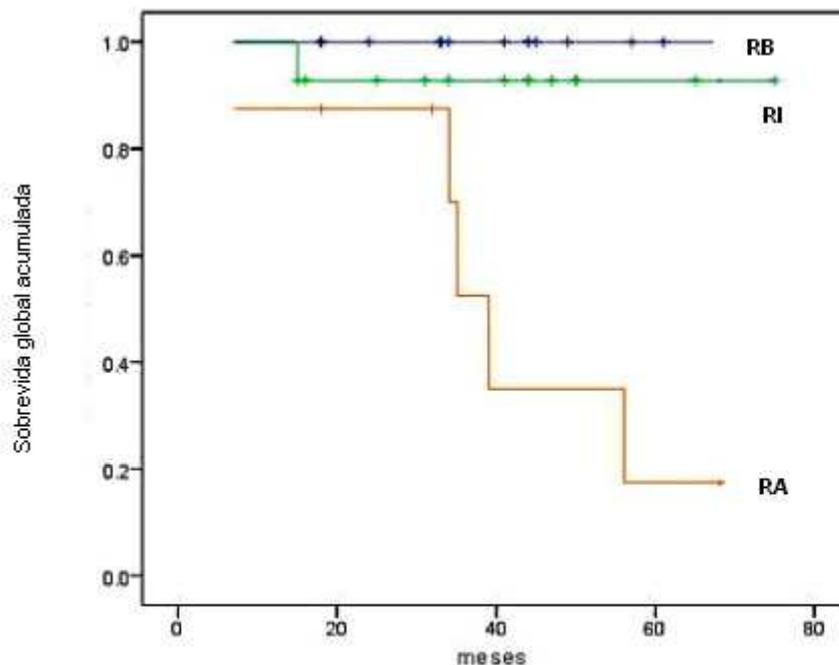


Fig. 3. Sobrevida libre de eventos desde el inicio del tratamiento con Glivec en pacientes con LMC resistentes o intolerantes al INF α recombinante.

En el análisis estadístico de la SG con Glivec se encontró diferencia significativa con el índice pronóstico de Sokal ($p= 0,012$) (Fig. 4). Se observó una mayor sobrevida en los casos con menor riesgo (RB y RI).



RB: bajo riesgo; RI: riesgo intermedio; RA: riesgo alto; $p 0,012$
Fig. 4. Sobrevida global en pacientes resistentes o intolerantes al $INF \alpha$ recombinante desde el inicio del tratamiento con Glivec según índice pronóstico de Sokal.

En la tabla 2 se observan las reacciones adversas al tratamiento con Glivec. El 48,8 % de nuestros pacientes no tuvo reacciones adversas. Dentro de los efectos adversos no hematológicos, los más frecuentes fueron: dolores óseos, musculares o ambos en 10 casos (23,3 %); edemas en 10 (23,3 %); 9 (20,9 %) con hipopigmentación de la piel y 5 (11,6 %) con nódulos subcutáneos. En cuanto a los efectos hematológicos: 6 pacientes (14 %) tuvieron anemia hemolítica autoinmune (AHAI), 5 (11,6 %) trombocitopenia y 4 (9,3 %) bicitopenia. Solo en 2 casos hubo que suspender transitoriamente el tratamiento con Glivec por severa toxicidad grado 3-4. No falleció ningún paciente por complicaciones relacionadas con este medicamento.

Tabla 2. Reacciones adversas al tratamiento con Glivec en pacientes con leucemia mieloide crónica resistentes o intolerantes al INF α : recombinante manifestaciones no hematológicas

Manifestaciones no hematológicas					
	n	%		n	%
No reacciones	21	48,8	Cefaleas	2	4,7
Dolores óseos y/o musculares	10	23,3	Vómitos	2	4,7
Edemas	10	23,3	Vasculitis	2	4,7
Hipopigmentación de la piel	9	20,9	Lesiones eritematosas	2	4,7
Nódulos subcutáneos	5	1,6	Úlceras orales	1	2,4
Síntomas generales	3	7,0	Acroparestesia	1	2,4
Fiebre	2	4,7	Hirsutismo	1	2,4
Diarreas	2	4,7	Parotiditis	1	2,4
Manifestaciones hematológicas					
	n	%		n	%
Anemia hemolítica autoinmune	6	14,0	Manifestaciones hemorrágicas	4	9,3
Trombocitopenia	5	11,6	Anemia	3	7,0
Bicitopenia	4	9,3	Aplasia	3	7,0

n: número de casos.

DISCUSIÓN

La literatura señala un ligero predominio del sexo masculino en los pacientes con LMC, aunque la forma de presentación y el curso de la enfermedad es similar en ambos sexos.^{12,25,26} En los casos evaluados no existieron diferencias significativas en cuanto a sexo y color de la piel, en lo que pudiera haber influido el tamaño de la muestra y que esta no fue seleccionada de forma aleatoria.

Diversos investigadores refieren una mayor incidencia de esta enfermedad por encima de los 60 años para ambos sexos.^{10,12,14,26} Sin embargo, *Rosti* y colaboradores²⁷ y *Yong* y colaboradores,²⁸ encontraron 80 % de pacientes menores de 65 años y una media de 44 años, respectivamente. La media de 35,9 años en nuestros casos se asemeja más a estos resultados.

Se ha señalado que entre el 10-30 % de los pacientes están asintomáticos al inicio de la enfermedad.²⁹ Los síntomas y signos más frecuentes en esta etapa inicial observados en nuestros pacientes coinciden con los señalados por otros autores,¹² entre los que se destaca la visceromegalia como el signo más común. Contrariamente a lo expresado anteriormente,²⁹ solo 2 casos (5 %) se encontraban asintomáticos.

De acuerdo con los índices pronósticos empleados al inicio de la enfermedad, *Kantarjian*, *Sokal*, *Hasford* y colaboradores, han encontrado que el mayor porcentaje de pacientes estudiados pertenecen a la categoría de RB.^{6-10,26,29} En nuestro trabajo se empleó la clasificación de Sokal y no se observó diferencia significativa entre los casos de RB y RI. El grupo de menor porcentaje fue el de RA.

Los criterios para el uso de Glivec como terapia de segunda línea se clasifican como resistencia o intolerancia al tratamiento con INF ar. En la literatura se señala que la

resistencia es más frecuente en los menores de 65 años y por encima de esa edad predomina la intolerancia a ese medicamento.^{10,28,30} Esto apoya el hecho de que en nuestro estudio, el 76,7 % de los pacientes mostró resistencia al INF. Se señala que la resistencia citogenética es más frecuente que la hematológica;^{10,13,14,26,30} sin embargo, en los casos evaluados hay un predominio de la resistencia hematológica (53,4 %), lo que pudiera estar relacionado con el tamaño de la muestra.

En los últimos años se han realizado varios estudios en los que se evaluó la respuesta hematológica en pacientes que recibieron tratamiento con Glivec como droga de primera línea y los que utilizaron previamente tratamiento con INF ar. En los casos en que empleó de inicio el Glivec, se encontró 100 % de RHC, mientras que los que comenzaron con INF ar, esta varió entre el 70,1 % y el 96 %.^{9,10,13,14,22,28,30} Nuestros resultados (87 %) concuerdan con estos datos.

Kantarjian y colaboradores,¹⁰ *Rosti* y colaboradores,²⁸ y *Crossman* y colaboradores,³¹ observaron una RCM del 73 % (RCC 63 %), 70,1 % (RCC 53,2 %) y 60 % (RCC 41 %) respectivamente, a los 18 meses de evolución. El mayor porcentaje de RCM en nuestro estudio se alcanzó a los 18 meses (91,7 %) y de RCC a los 24 meses (61,1 %). Estos valores avalan el criterio de que la terapia mantenida con Glivec debe aumentar la respuesta citogenética progresivamente de acuerdo con el tiempo de evolución.¹⁴ También se ha indicado que aquellos pacientes que durante el primer año de tratamiento solo alcanzan la RCm, aunque posteriormente esta pueda llegar a ser completa, son más susceptibles de mostrar un curso de la enfermedad desfavorable a largo plazo.¹⁰ El tiempo de evolución de nuestros pacientes y el tamaño de la muestra no permite en estos momentos evaluar estos planteamientos, por lo que es muy importante mantener un seguimiento estricto desde el punto de vista hematológico y citogenético.

Para determinar la respuesta molecular completa se emplea actualmente la técnica de PCR en tiempo real (Q-PCR).^{10,14,29-31} La técnica cualitativa empleada en este trabajo, aunque tiene menos sensibilidad, es confiable, pues un resultado negativo es indicativo de una respuesta molecular al tratamiento. La RM completa se alcanza en un porcentaje muy bajo, ya sea en pacientes que utilizan Glivec como primera línea o como segunda línea de tratamiento.³² En la literatura se ha comunicado una muestra con iguales características que la nuestra, en que la remisión molecular completa (bcr/abl no detectable) fue del 15 %.¹⁰ Aunque los resultados de esta variable reflejan el análisis molecular cualitativo, encontramos una respuesta molecular en el 20,3 % de los casos y actualmente 4 (10,2 %) se encuentran aún en remisión, lo que nos permite inferir que la respuesta molecular en nuestro estudio no difiere de la antes señalada.¹⁰

Los tipos de respuesta que se usan para evaluar la efectividad del tratamiento en un período determinado en orden de tiempo e importancia son: RHC, RCC y respuesta molecular.^{23,33} El 27,3 % y el 54,6 % de nuestros pacientes tuvieron una respuesta óptima y subóptima, respectivamente. Solo el 18,1 % presentó fallo terapéutico. Aunque el tipo de respuesta no afecta siempre el pronóstico, desde el punto de vista operativo es útil definirlo, ya que si es subóptima o hay fallo terapéutico, es necesario un seguimiento más estricto o evaluar la necesidad de un cambio en la estrategia terapéutica.

Las manifestaciones clínicas de resistencia al Glivec asociadas con pérdida o falta de respuesta hematológica, citogenética, molecular o de ambas, son heterogéneas, pero pueden estar asociadas con una progresión rápida de la enfermedad.³⁴⁻³⁶ Se han planteado diversos mecanismos de resistencia; entre ellos, los más importantes son las mutaciones puntuales, la amplificación o sobre-expresión del gen BCR/ABL, la evolución clonal y algunos mecanismos farmacológicos.³⁷⁻⁴¹ Al

concluir nuestro estudio, el 83,7 % de los pacientes mantenían el tratamiento con Glivec y se encontraban en fase crónica. El porcentaje de progresión de la enfermedad encontrado (11,6 %) es ligeramente superior al 8 % señalado por *Kantarjian* y colaboradores.¹⁰ Esto puede estar influido por el tiempo de evolución de la enfermedad antes del comienzo con Glivec y la dosis de INF administrada.

La probabilidad de SG de la enfermedad encontrado en nuestra muestra es ligeramente superior a la de *Kantarjian* y colaboradores,¹⁰ quienes emplearon la misma conducta terapéutica; y similar a *Druker* y colaboradores,⁴² que utilizaron Glivec como droga de primera línea.

Kantarjian y colaboradores,^{10,43} en un estudio similar, a los 3 años, encontraron 92 % de SG desde el inicio con Glivec, lo que coincide con el nuestro. Sin embargo, no fue así con la SLE, en la que observaron 90 %; mientras que *Druker* y colaboradores⁴² alcanzaron el 83 % a los 5 años.

Los resultados de distintos investigadores muestran una relación entre la SG y el índice pronóstico de Sokal en pacientes tratados con Glivec o con INF ar como droga de primera línea, o con Glivec en individuos resistentes al INF ar.^{10,14,40,43} En nuestro trabajo se observa una diferencia significativa entre estas variables y se muestra mayor SG en aquellos pacientes con riesgo bajo e intermedio.

Los efectos adversos provocados por el Glivec en nuestra casuística coinciden con los señalados por otros autores,^{16,41} sin embargo, la ausencia de reacciones adversas en el 48,8 % de nuestros enfermos es inferior a la registrada en la literatura.^{41,42}

Merecen destacarse algunas manifestaciones clínicas poco frecuentes encontradas, como fueron: vasculitis, nódulos subcutáneos y parotiditis, estos 2 últimos conformados por estudios histológicos como reacción inmunoalérgica de tipo medicamentosa; mientras que las hematológicas fueron: anemia hemolítica autoinmune (AHAI) y trombocitopenia, las que respondieron favorablemente con tratamiento inmunosupresor.

Nuestro estudio demuestra el beneficio que representa el Glivec en los pacientes que recibieron INF ar como tratamiento inicial, no solo desde el punto de vista hematológico, citogenético y molecular, sino también en cuanto a SG y SLE, lo que permite una mejor calidad de vida de los pacientes. Aunque nuestros resultados son preliminares, sugieren la necesidad de continuar las investigaciones en este sentido, lo que posibilitaría realizar una evaluación más integral a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;340:1330-40.
2. Kerridge I. Treatment of adult leukemias. *Aust Prescr* 2006;28:76-9.
3. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia-advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003;349:1451-64.
4. Pavithran K, Thomas M. Treatment of chronic myeloid leukemia. (Medicine on line) 2000. Disponible en URL: <http://www.priory.com/med/leuk.htm> Visitado el 20 febrero 2009.

5. Melo JV, Hughes TP, Apperley JF. Chronic myeloid leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2003(1):3-18.
6. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good risk" chronic granulocytic leukemia. Blood 1984;63:789-99.
7. Kantarjian HM, Keating MJ, Smith TL, Talpaz M, McCredie KB. Proposal for a simple synthesis prognostic staging system in chronic myelogenous leukemia. Am J Med 1990;88:1-8.
8. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alpha. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. J Natl Cancer Inst 1998;90:850-8.
9. Huges TP, Kaeda J, Brandford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alpha plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;349:1423-32.
10. Kantarjian HM, Cortes JE, O'Brien S, Luthrea R, Giles F, Verstovsek S, et al. Long-term survival benefit and improved complete cytogenetic and molecular response rates with imatinib mesylate in Philadelphia chromosome-positive chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-a. Blood 2004;104:1979-88.
11. Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien S, Beran M, Pierce S, Talpaz M. Prolonged survival in CML after cytogenetic response to interferon therapy. Ann Int Med 1995;122:254-61.
12. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Parackevs F, Glader B, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 11 ed. T. 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
13. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Garhmann I, Bacarani M, Cervantes F, et al. IRI investigators. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;348:994-1004.
14. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Shan J, Rios MB, et al. Survival advantage with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP) after IFN-alpha failure and in late CML-CP. Comparison with historical controls. Clin Cancer Res 2004;10:68-75.
15. Barret AJ, Van Rhee F. Graft-versus leukemia. Ballieres Cli Hematol 1997;10:337-55.
16. Quintas-Cardama A, Cortes JE. Symposium on Oncology Practice: Hematological malignancies. Chronic myeloid leukemia: Diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2006;81:973-88.
17. National Cancer Institute. Cancer therapy evaluation program. Common terminology criteria of adverse events (CTAE) v3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March

- 31, 2003. Disponible en: <http://ctep.cancer.gov>. Publicado (on line) agosto 9, 2006.
18. International Committee for standardization in Hematology. Recommendation of measurement of human blood. *Am J Clin Pathol* 1977;68:505-7.
19. Hoshhaus A. Minimal residual disease in chronic myeloid leukemia patients. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002;15:1628-33.
20. Helfa Diagnósticos. EPB Carlos J. Finlay. Quimefa. Disponible en: <http://www.biofinlay.sld.cu>. Visitado 12 febrero 2008.
21. Rubino M, Kavitsky DM, Nance S. Serologic testing in autoimmune haemolytic anemia (AIHA) with negative direct antiglobulin test (DAT). *Transfusion* 2002;42:104S.
22. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Shiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002;346:645-52.
23. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Simonsson B, Appelbaum F, Apperley J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2006;108:1809-20.
24. Armitage P, Berry G, Matthews JNS. *Statistical Methods in Medical Research*. 4 ed. Massachussets: Blackwell Pub Ed.; 2002.
25. Hehlmann R, Hochhaus A. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2007;320:342-50.
26. Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2004;18:569-84.
27. Rosti G, Lacobucci L, Bassi S, Castagnetti F, Amabile M, Cilloni D. Impact of age on the outcome of patient with CML in late chronic phase: Results of a phase II study of the GINEMA CML Working party. *Haematologica* 2007;92:101-5.
28. Yong ASM, Szydlo RM, Goldman JM, Apperley JF, Melo JV. Molecular profiling of CD34+ cells identifies low expression of CD7, along with high expression of proteinase 3 or elastase, as predictors of longer survival in patients with CML. *Blood* 2006;107:205-11.
29. Report of the medical research council's working party for therapeutic trials in leukemia. Chronic granulocytic leukemia: Comparison of radiotherapy and busulphan therapy. *Brith Med J* 1968;1:201-8.
30. Kantarjian MH, O'Brien S, Cortes J, Giles FJ, Rios MB, Shan J, et al. Imatinib mesylate therapy improves survival in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in the chronic phase. Comparison with historic data. *Cancer* 2003;98:2636-42.
31. Crossman LC, Stephen G, O'Brien MD. Imatinib therapy in chronic myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2004;18:605-17.

32. Moen MD, McKeage K, Plosker GL, Siddiqui AA. Imatinib. A review of its use in chronic myeloid leukemia. *Drug* 2007;67:299-320.
33. Faderl S, Hochhaus A, Hughes T. Monitoring of minimal residual disease in chronic myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2004;18:657-70.
34. Baccarini M, Pane F, Saglio G. Monitoring treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2008;93:161-6.
35. Hoshhaus A, Hughes T. Clinical resistance to imatinib: Mechanisms and implications. *Hematol Oncol Clin N Am* 2004;18:641-56.
36. Bengio RM, Gargallo P, Barreyro P, Bitton R, Larripa I. Leucemia mieloide crónica. Mecanismos genéticos de resistencia al imatinib. *Medicina* 2007;67:71-4.
37. Corbin AS, La Rosée P, Stoffregen EP, Druker BJ, Deininger MW. Several BCR/ABL kinase domain mutants associated with imatinib mesylate resistance remain sensitive to imatinib. *Blood* 2003;101:4611-4.
38. Hochhaus A, La Rosée P. Imatinib therapy in chronic myeloid leukemia: Strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia* 2004;18:1321-31.
39. Illmer T, Schaich M, Platzbecker U, Freiberg-Richter J, von Bonin M, Pursche S, et al. P-glicoprotein mediated drug efflux is a resistance mechanism of chronic myelogenous leukemia cells to treatment with STI571. *Leukemia* 2003;17:481-7.
40. Moen MD, Mckeage K, Plosker GL, Siddiqui MAA. Imatinib: A review of its use in chronic myeloid leukaemia. *Drugs* 2007;67:299-320.
41. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Prescribing information (US): Gleevec (imatinib mesylate) tablets. 2007. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/cder> Visitado 17 noviembre 2008.
42. Druker BJ, Francois G, O'Brien S, Gathmann I, Kantarjian MD, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355:2408-17.
43. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, Jones D, Giles F, Garcia-Manero G, et al. Survival Benefit with imatinib mesylate versus interferon-a-based regimens in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2006;108:1835-40.

Recibido: 2 de noviembre de 2009.
Aprobado: 20 de noviembre de 2009.

Dr. *Edgardo Espinosa Martínez*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070. Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. Tel. (537) 643 8685, 8268, Fax (537) 644 2334. E-mail: ihidir@hemato.sld.cu