



Respuesta molecular con terapia triple en pacientes con leucemia mieloide crónica

José Luis López-Arroyo,^a Héctor Joel Rico-Ramos,^a
Mireya Leticia Portillo-García^a

Molecular response with triple therapy in patients with chronic myeloid leukemia

Background: Chronic myeloid leukemia is a myeloproliferative disorder which results from the translocation t(9;22)(q34;q11). Imatinib mesylate is an inhibitor of kinase tyrosine that has proved to be useful in patients with chronic myeloid leukemia. Our aim was to evaluate the major molecular response to 12 months with triple therapy, analyze the evolution of these patients, and the hematological and non-hematological toxicity.

Methods: It was performed a longitudinal study in patients with diagnosis of chronic myeloid leukemia who were treated with sequential triple therapy: Pegylated interferon alpha 2a (90 µg/week for four weeks) + imatinib (800 mg a day for 30 days) + cytarabine (20 mg/m² from day 1 to 10). Molecular and hematologic responses at 12 months of treatment were analyzed.

Results: Thirty eight patients with chronic myeloid leukemia were eligible; the mean age was 43.4 years and the medians of hemoglobin levels, leukocyte and platelet counts at diagnosis were 10 g/dL (5.1 to 16.0 g/dL), 208 000/µL³ (10 600 to 529 000/µL³) and 573 500/µL³ (130 000 to 4 272 000/µL³), respectively. According to the Sokal score, 68.4 % had low risk, 26.3 % intermediate and 5.3 % high risk.

Conclusions: The hematologic response was similar to that reported in the IRIS study, but the molecular response was greater in more cases. The adverse hematological effects grades 3-4 and non-hematological were significative: 45 % and 87 %, which forces to continuous monitoring. The combination of interferon alpha 2a, cytarabine and a high-dose of imatinib induced the major molecular response, of 68.4 %, at 12 months.

Keywords Palabras clave

Chronic myelogenous leukemia,	Leucemia mielógena crónica
BCR-ABL positive	BCR-ABL positiva
Interferons	Interferones
Cytarabine	Citarabina

La leucemia mieloide crónica es un trastorno mieloproliferativo resultado de la translocación t(9;22)(q34;q11), denominada cromosoma Filadelfia.¹ El resultado molecular de esta alteración es el gen de fusión BCR-ABL, oncogen que activa la tirosina cinasa con capacidad de leucemogénesis

El mesilato de imatinib es un potente inhibidor de la tirosina cinasa Abelson del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas y del gen relacionado con Abelson, al bloquear la interacción del trifosfato de adenosina con estas proteínas y evitar su capacidad de fosforilación y la activación de más proteínas.² La dosis recomendada para pacientes con leucemia mieloide en fase crónica es de 400 mg/día.³ En el estudio International Randomized Study of Interferon vs. STI571 (IRIS)⁴ se reportaron tasas de respuestas hematológica completa y molecular mayor de 95 y 39 %, respectivamente, a los 12 meses de tratamiento. Con dosis superiores a 800 mg/día de imatinib se ha observado una respuesta molecular mayor en 56 % de los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase temprana y grado Sokal intermedio.⁵ La combinación de 400 mg de imatinib + interferón pegilado alfa 2a produce 57 % de respuesta molecular mayor y alta prevalencia de efectos secundarios.⁶

El objetivo de este estudio fue evaluar la respuesta molecular mayor a los 12 meses de aplicar un triple esquema terapéutico, así como analizar la evolución de los pacientes y la toxicidad general y hematológica.

Métodos

Estudio observacional longitudinal iniciado en 2003 en el Hospital General de Zona 35 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Ciudad Juárez, Chihuahua, realizado en pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica establecido por parámetros clínicos, de laboratorio y citogenéticos (cromosoma Filadelfia), que recibieron triple esquema secuencial: 90 µg de interferón pegilado alfa 2a subcutáneo/semana por cuatro semanas + 800 mg de imatinib oral/día por 30 días + 20 mg/m² de superficie corporal de citarabina subcutánea del día 1 al 10. Se analizó las respuestas hematológica y molecular a los 12 meses de tratamiento. Se definió respuesta molecular mayor con una lectura del rearreglo BCR-ABL < 0.10 % y respuesta molecular completa con transcritos indetectables.

^aServicio de Hematología, Hospital General de Zona 35, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad Juárez, Chihuahua, México

Comunicación con: José Luis López-Arroyo
Correo electrónico: lpzarroyo@hotmail.com

Recibido: 13/05/2013

Aceptado: 27/01/2014

Introducción: la leucemia mieloide crónica es un trastorno mieloproliferativo provocado por la traslocación t(9;22)(q34;q11). El mesilato de imatinib es un inhibidor de la tirosina cinasa útil en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. El objetivo de este estudio fue evaluar la respuesta molecular mayor a los 12 meses con esquema terapéutico triple, analizar la evolución de los pacientes, así como la toxicidad general y la hematológica.

Métodos: estudio observacional longitudinal en pacientes con leucemia mieloide crónica, tratados con interferón pegilado alfa 2a subcutáneo (90 µg/semana por cuatro semanas) + imatinib oral (800 mg/día por 30 días) + citarabina subcutánea (20 mg/m² de superficie corporal del día 1 al 10). Se analizaron las respuestas hematológica y molecular a los 12 meses.

Resultados: se trataron 38 pacientes con leucemia mieloide crónica con edad media de 43.4 años. Los niveles de hemoglobina, leucocitos y plaquetas al diagnóstico fueron de 10 g/dL (5.1 a 16 g/dL), 208 000/µL³ (10 600 a 529 000/µL³) y 573 500/µL³ (130 000 a 4 272 000/µL³), respectivamente. Según la escala Sokal, 68.4 % tuvo bajo riesgo, 26.3 % intermedio y 5.3 % riesgo alto.

Conclusiones: la respuesta hematológica fue semejante a la del estudio IRIS. Se obtuvo una respuesta molecular mayor en mayor proporción de casos. Los efectos secundarios hematológicos grados 3 y 4 y no hematológicos fueron significativos: 45 y 87 %, lo que obliga al monitoreo continuo. La combinación de interferón alfa 2a, citarabina e imatinib a dosis altas indujo la remisión molecular mayor a los 12 meses en 68.4 % de los casos.

Resumen

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS versión 20 y se obtuvieron medidas descriptivas y de frecuencia.

Resultados

De 54 pacientes fueron elegibles 38, 50 % fue del sexo masculino; la media de edad fue de 43.4 años (rango de 17 a 71 años). Los niveles de hemoglobina, leucocitos y plaquetas al diagnóstico fueron de 10 g/dL (5.1 a 16 g/dL), 208 000/µL³ (10 600 a 529 000/µL³) y 573 500/µL³ (130 000 a 4 272 000/µL³), respectivamente. Por grupo de riesgo de Sokal se observó que 68.4 % tuvo riesgo bajo, 26.3 % riesgo intermedio y 5.3 % riesgo alto. Los pacientes recibieron tratamiento durante 24 semanas (12 a 32 semanas) en el primer año, con una dosis promedio de imatinib de 355 mg/día en los 12 meses de evaluación.

Respuestas hematológica y molecular

De los 38 pacientes incluidos en el estudio, al año de tratamiento se obtuvo respuesta hematológica completa en 97.4 % y respuesta molecular mayor en 68.4 % (cuadro I). De los 26 pacientes con respuesta molecular mayor a los 12 meses de tratamiento, en 12 (46.2 %) se obtuvo una respuesta molecular completa con una media de seguimiento de 59.5 meses (18 a 108 meses); 10 pacientes (38.4 %) continuaron con respuesta molecular mayor. La media de seguimiento fue de 40.8 meses (12 a 84 meses). Cuatro pacientes perdieron la respuesta molecular mayor aproximadamente a los 41.2 meses (24 a 96 meses). De los pacientes con respuesta molecular completa, se suspendió el tratamiento en cuatro (en tres de forma electiva), los cuales continuaron con transcritos indetectables, con una media y mediana de seguimiento de 24.7 y seis meses, respectivamente (figura 1).

Cuadro I Respuesta a triple esquema* a 12 meses en 38 pacientes con leucemia mieloide crónica

	n	%
Respuesta hematológica completa	37	97.4
Respuesta molecular mayor	26	68.4
Riesgo según el sistema de Sokal		
Bajo	17	68.4
Intermedio	7	26.3
Alto	2	5.3

*Interferón pegilado alfa 2a subcutáneo + imatinib oral + citarabina subcutánea

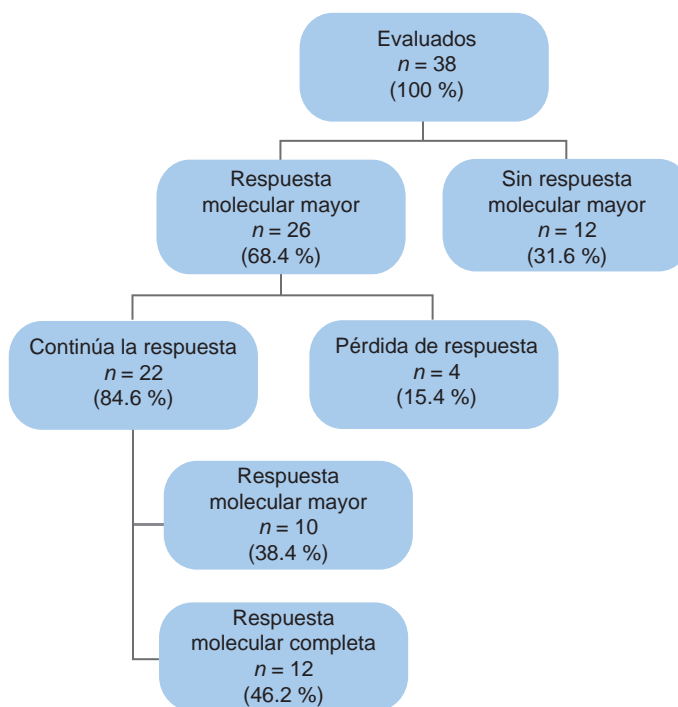


Figura 1 Respuesta molecular en 38 pacientes con leucemia mieloide crónica que recibieron triple esquema

Cuadro II Frecuencia de pacientes con leucemia mieloide crónica que presentaron toxicidad hematológica ($n = 38$)

Grado de toxicidad*	<i>n</i>	%	% válido	% acumulado
1	14	36.8	36.8	36.8
2	7	18.5	18.5	55.3
3	13	34.2	34.2	89.5
4	4	10.5	10.5	100.0
Total	38	100.0	100.0	—

*Clasificación de la Organización Mundial de la salud

Toxicidad

Un 44.7 % de los pacientes presentó toxicidad hematológica grado 3 o 4 (cuadro II), lo que obligó al diferimiento de los ciclos de la terapia. El 87 % presentó algún tipo de evento adverso no hematológico: síntomas gastrointestinales (50 %), dolor óseo (39 %) y transaminasemia (26 %). Casi una tercera parte de los pacientes (34 %) presentó tres o cuatro eventos secundarios simultáneos relacionados con el tratamiento (cuadro III).

Cuadro III Eventos adversos no hematológicos en 38 pacientes con leucemia mieloide crónica

	<i>n</i>	%
Gastrointestinales*	19	50
Dolor óseo	15	39
Transaminasemia†	10	26
Cutáneos (sarpullido, prurito)	9	24
Edema††	7	18
Infecciones&	7	18
Del sistema nervioso central (mareo, cefalea)	6	16
Ninguno	5	13
Fiebre	2	5
Calambres	1	3
Psiquiátricos (ansiedad, depresión)	1	3

*Nausea, vómito, dolor abdominal o diarrea

†Incremento de por lo menos 1.5 veces el valor normal superior

††Generalizado, facial, orbital o superficial

&Neumonía, infección de vías urinarias, gastroenteritis, celulitis

Discusión

El mesilato de imatinib es un antineoplásico inhibidor selectivo de la tirosina cinasa, producto de la proteína quimérica BCR-ABL, que cambió el panorama terapéutico de la leucemia mieloide crónica. Este fármaco fue aprobado por la Food and Drug Administration para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica en el año 2001. La eficacia de 400 mg/día de imatinib se demostró en el estudio IRIS, que reportó a los 18 meses de tratamiento respuesta hematológica en 97 % de los pacientes, citogenética superior en 87 %, así como respuesta molecular mayor en 39 % a los 12 meses de tratamiento,^{4,7} con pocos efectos secundarios no hematológicos severos.

Evidencia *in vitro* demuestra la sinergia de los efectos antiproliferativos en líneas celulares BCR-ABL positivas de la combinación imatinib + interferón + citarabina.⁸ Con la combinación de interferón alfa 2b + dosis estándar de imatinib se ha identificado respuesta molecular al año en 48 % de los pacientes que la recibieron.⁹ Gardembas *et al.*¹⁰ informaron que al año, la combinación de 400 mg/día de citarabina + imatinib indujo una respuesta citogenética completa en 70 % de 30 pacientes evaluados y toxicidad hematológica grados 3 y 4 en 53 %.

En el grupo de pacientes analizados observamos una respuesta hematológica semejante a la descrita en el estudio IRIS, sin embargo, se alcanzó una respuesta molecular mayor en más casos a los 12 meses de tratamiento (68.4 % comparado con 39 %), lo cual tiene importancia en el pronóstico a largo plazo de acuerdo con lo expuesto por Hughes *et al.*,⁷ quienes afirman que los pacientes que logran una respuesta molecular mayor a los 12 meses tienen una supervivencia libre de enfermedad de 84 % a los 84 meses de seguimiento, lo cual también se refleja a largo plazo.¹¹

Al considerar el total de los pacientes evaluados ($n = 38$), se obtuvo 58 % de respuesta molecular mayor o completa prolongada y que únicamente 11 % suspendiera el esquema de triple terapia.

Los efectos secundarios hematológicos grados 3 y 4 y no hematológicos fueron significativos: se presentaron en 45 y 87 %, respectivamente. Lo anterior obliga a un monitoreo estrecho de los pacientes.

Conclusiones

La combinación de interferón alfa 2a + citarabina + imatinib a dosis altas indujo remisión molecular mayor en 68.4 % de los pacientes a los 12 meses de tratamiento, sin diferencia significativa por grupos de riesgo Sokal. También se obtuvo persistencia de la respuesta molecular a largo plazo en 84.6 % de los

pacientes y negativización de los transcritos (respuesta molecular completa) en 46.2 % a los cinco años de seguimiento. Únicamente cuatro pacientes (tres en forma electiva) suspendieron el tratamiento, sin evidencia de recaída molecular durante el seguimiento a seis meses. La pérdida de la respuesta molecular se observó en 15.4 % de los casos. La toxicidad hematológica se presentó con una frecuencia semejante a la informada en la literatura: en 44.7 % fue grados 3 y 4. Se observaron efectos adversos genera-

les en 87 % de los pacientes, principalmente de tipo gastrointestinal. En forma global, con la triple terapia utilizada se obtuvo 58 % de respuesta molecular a largo plazo.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukemia: Biology and therapy. *Ann Intern Med.* 1999;131:207-19.
2. Schindler T, Bornmann W, Pellicena P, Miller WT, Clarkson B, Kuriyan J. Structural mechanism for STI-571 inhibition of Abelson tyrosin kinase. *Science.* 2000;(5486):1938-42.
3. Góngora-Biachi RA, Selva-Pallares JE, Gómez-Almaguer D, Meillón-García L, Vela-Ojeda J, Espinosa-Larrañaga F. Declaración mexicana de posición para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. *Rev Hematol.* 2005;6(Supl 2):S1-14.
4. 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. *N Engl J Med.* 2003;348(11):994-1004.
5. Castagnetti F, Palandri F, Amabile M, Testoni N, Luatti S, Soverini S, et al. Results of high-dose imatinib mesylate in intermediate Sokal risk myeloid leukemia patients in early chronic phase: A phase 2 trial of the GIMEMA CML Working Party. *Blood.* 2009;113 (15):3429-34.
6. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, Guerci-Bresler A, Rigal-Huguet F, Maloisel F, et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2511-21.
7. Hughes TP, Kaeda J, Brandford 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. *N Engl J Med.* 2003;349(9):1423-32.
8. Thiesing JT, Ohno J, Kolibaba KS, Druker BJ. Efficacy of STI571, an Abl tyrosine kinase inhibitor, in conjunction with other antileukemic agents against BCR-ABL-positive cells. *Blood.* 2000;96 (9):3195-9.
9. Baccarani M, Martinelli G, Rosti G, Trabacchi E, Testoni N, Bassi S, et al. Imatinib and pegylated human recombinant interferon-alpha 2b in early chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2004;104 (13):4245-51.
10. Gardembas M, Rousselot P, Tulliez M, Vigier M, Buzyn A, Rigal-Huguet F, et al. Results of a prospective phase 2 study combining imatinib mesylate and cytarabine for the treatment of Philadelphia-positive patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood.* 2003;102(13):4298-305.
11. Hughes TP, Hochhaus A, Brandford S, Müller MC, Kaeda JS, Foroni L, et al. Long-term prognosis significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: An analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood.* 2010;11(19):3758-65.