

## Artículo original

# **Tratamientos de Leucemia Mieloide Crónica con IMATINIB con cobertura financiera del Fondo Nacional de Recursos**

## **Therapies for Chronic Myeloid Leukemia with IMATINIB funded by the National Resources Fund**

**Dr. Pablo Muxi**

Hematólogo e Internista  
Profesor Agregado de Cátedra de Hematología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR.  
Asesor Honorario del Fondo Nacional de Recursos. Montevideo.

**Dr. Lem Martínez**

Especialista en Hematología.  
Jefe de Servicio de Hematología. Hospital Central de las Fuerzas Armadas.  
Asesor Honorario del Fondo Nacional de Recursos. Montevideo.

**Dr. Fernando Correa**

Internista y Hematólogo  
Profesor Agregado de Clínica Médica. Hospital de Clínicas.  
Facultad de Medicina. UdelaR.  
Médico Asistente del Fondo Nacional de Recursos. Montevideo.

### **RESUMEN: Arch Med Interna 2008; XXX (1): 17-21**

**Introducción:** La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es un síndrome mieloproliferativo crónico, con un marcador citogenético el Crom. Phi., traducción del re-arreglo molecular BCR-ABL. Descrita hace más de 160 años, tiene hoy producto del desarrollo de la biología molecular, tratamiento específico con inhibidores de la tirosin-kinasa producida por el gen quimérico BCR-ABL. El fármaco Imatinib disponible en nuestro medio desde hace varios años; tiene desde el año 2005 cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos (FNR), lo que lo hace disponible a toda la población pasible de ser tratada. **Objetivo:** conocer características de la población incorporada al programa y el grado de respuesta citogenética de la misma. **Material y Métodos:** se realiza estudio descriptivo observacional, en el cual se incluyen todos los pacientes ingresados al programa desde enero de 2005 a diciembre de 2006; para el seguimiento se consideró el último ingresado a la base de datos del FNR hasta julio de 2007, luego de un período mínimo de tratamiento de 6 meses. **Resultados:** ingresan al programa en el período establecido 132 pacientes; corresponden al sexo femenino 47% y masculino 53%; la edad media fue 52.5 años; la cobertura asistencial fue Ministerio de Salud Pública (MSP) el 40.2% y Institución de Asistencia Médica Colectiva (IAMC) 59.8%; proceden de Mdeo. 43.2% e Interior 56.8%. Las características hematológicas muestran: ingresan el 91.7% en fase crónica; la leucocitosis media fue 127260/dl; hemoglobina 11.7 g/dl y plaquetas de 448318/dl. El 90% tiene mas de 85% de metafases Phi positivas; la isoforma molecular más frecuente fue la p210 en el 84%. Es score de Sokal medio fue de 1.6. El tratamiento previo más frecuente fue hidroxiurea en el 78%. La respuesta citogenética con un promedio de seguimiento de 569 días muestra respuesta completa o mayor en el 66%; menor o mínima en el 10.7% y nula en el 23.3%. **Discusión:** la incidencia de nuevos casos es el 50% de lo esperable según datos epidemiológicos; la distribución por géneros, la edad, el tipo de cobertura asistencial y la distribución geográfica respetan lo esperado. Analizada la respuesta citogenética llama la atención el porcentaje de no respuesta al tratamiento. **Conclusiones:** el objetivo primario del programa de proporcionar el tratamiento a toda la población que lo requiera se ha cumplido en primera instancia; la menor incidencia de LMC es un fenómeno que deberá ser estudiado detalladamente y el monitoreo del seguimiento deberá ser más riguroso afín de optimizar los resultados del tratamiento, corrigiendo posibles desvíos del plan terapéutico establecido.

**Palabras clave:** leucemia, imatinib, citogenética, BCR-ABL, tratamiento.

**SUMMARY: Arch Med Interna 2008; XXX (1): 17-21**

**Introduction:** Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a chronic myeloproliferative syndrome with a cytogenetic marker, Chromosome Philadelphia, the translation of the molecular re-array BCR-ABL. Described over 160 years ago, the recent development of molecular biology provides specific therapy with tyrosine-kinase inhibitors produced by the chimeric gene BCR-ABL. Imatinib is a drug that has been in the market for several years, and it has been reimbursed by the National Resources Fund (FNR) since 2005, making it available to all the people amenable to such treatment. **Objective:** To learn about the population admitted to the program and the extent of their cytogenetic response. **Material and Methods:** this is a descriptive, observational study, enrolling all the patients that joined the program from January 2005 to December 2006; for follow-up, we considered the last patient entered into the FNR's data base until July 2007, following a therapy period of at least 6 months. **Results:** 132 patients entered the program during the above-mentioned period; 47% are females and 53% were males; the mean age was 52.5 years; medical coverage was provided by the Ministry of Health (MSP) in 40.2% and by Collective Medical Care Institutions (IAMCs) in 59.8%; 43.2% come from Montevideo and 56.8% from the interior of the country. Blood testing revealed that 91.7% of the patients enter the program at the chronic phase; the mean WBC was 127260/dl; hemoglobin 11.7 g/dl and platelets 448318/dl. Ninety per cent have more than 85% Phi-positive metaphases; the most frequent molecular isoform was p210 (84%). The mean Sokal's score was 1.6. The most frequent therapy prior to enrolment was hydroxiurea (78%). The cytogenetic response with an average follow-up of 569 days shows a complete or major response in 66%; minor or minimal in 10.7% and nil in 23.3%. **Discussion:** the incidence of new cases is 50% of the expected number according to epidemiology data; distribution by gender, age, type of medical care coverage and geographical distribution are consistent with the results expected. However, the cytogenetic response was surprisingly poor, with an unexpectedly high number of non responders. **Conclusions:** the program's primary objective of providing therapy to the entire population that requires it has been fulfilled in the first instance; the lower incidence of CML requires a more in-depth investigation, and follow-up monitoring should be more rigorous, to allow optimization of therapy outcomes, correcting any potential deviations from the scheduled therapy plan.

**Key words:** leukemia, imatinib, cytogenetic, BCR-ABL, therapy.

## INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC), es un síndrome mieloproliferativo crónico, con un marcador citogenético el Cromosoma Philadelphia t(9;22), traducción de un re-arreglo molecular, que determina la formación del gen quimérico BCR-ABL, el cual se expresa a través de una proteína con acción tirosin-kinasa; cuya isoforma más frecuente es la p210.

Como entidad clínica la LMC, fue descrita como hace más de 160 años por Bennett, Virchow y Craigie en 1845, pero fue recién en el último medio siglo en que se lograron avances significativos en su tratamiento: inicialmente con radioterapia esplénica y busulfán; luego con la introducción de la hidroxiurea se logró un aumento en la sobrevida de estos pacientes; en la década del 1970 se introduce como herramienta terapéutica el uso del trasplante alogénico de médula ósea (TMO) y en 1980 el interferón alfa recombinante. Es con estas últimas 2 modalidades terapéuticas con lo que se mejora el pronóstico de estos pacientes. Siendo hasta el momento actual, el trasplante alogénico el único tratamiento aplicado con criterio curativo.<sup>(1,2,3)</sup>

La biología molecular con el desarrollo de fármacos inhibidores de tiroxin-kinase, dirigida contra las proteínas

codificadas por el gen quimérico BCR-ABL es el elemento que determina un avance revolucionario en el manejo de la LMC.

El primero de estos fármacos incorporados a la práctica clínica fue el mesilato de imatinib; en el año 2002 Kantarjian y col publican 95% de respuesta hematológica y 60% de respuesta citogenética mayor a esta droga en pacientes con LMC con falla a tratamiento con interferón, droga considerada en ese momento primordial en el tratamiento de esta afección. <sup>4</sup>Un año después el estudio IRIS compara imatinib con lo que era el standard de tratamiento, interferón con bajas dosis de citarabina en pacientes con LMC en fase crónica al debut de la enfermedad, demostrando la superioridad del inhibidor de tiroxin-kinase en términos de respuesta hematológica, y citogenética, tolerabilidad, y progresión a fases más avanzadas de la enfermedad. <sup>5,6</sup> Desde ese momento el imatinib es la droga de elección en primera línea de tratamiento de la LMC. El imatinib se encuentra disponible en nuestro medio, desde el año 2002, en enero de 2005, cuando el Fondo Nacional de Recursos (FNR) se hace cargo de su financiamiento pasa a estar disponible a toda la población, con criterios de inclusión y criterios de seguimiento establecidos en marco normativo elaborado por una comisión técnica integrada para tal fin

en base a revisión de la bibliografía disponible y que hoy no difiere sustancialmente de lo establecido en pautas tanto nacionales como internacionales.<sup>1,7,8</sup>

Es así que desde esa fecha el FNR provee el imatinib para los pacientes portadores de LMC en Uruguay.

## OBJETIVOS

- Conocer características demográficas, situación clínica al ingreso, tiempo desde el diagnóstico a ingreso en programa de tratamiento del FNR, características hematimétricas, isoformas moleculares y riesgo según score de Sokal<sup>9</sup>, de pacientes con LMC en nuestro país.
- Conocer grado de respuesta citogenética de pacientes ingresados al programa luego de un tiempo de seguimiento mínimo de 6 meses.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyen en el presente estudio los pacientes portadores de LMC, que ingresan a plan de tratamiento con imatinib del FNR, que cumplen con los criterios de inclusión establecidos en la normativa correspondiente, se ajustan en los aspectos formales y exigencias establecidos en el mismo.

Todos los pacientes y sus médicos tratantes firman consentimiento informado al ingreso al programa.

Los médicos tratantes con el aval de la institución de asistencia del paciente firman formulario de solicitud de tratamiento. El mismo establece a texto expreso que los datos aportados en el mismo formarán parte de una base de datos que podrá ser utilizada además del FNR, por otras instituciones asistenciales o académicas y que el médico se hace responsable, con su firma, de un documento de carácter médico – legal.

### Diseño:

Se trata de un estudio descriptivo, en el cual se incluyen todos los pacientes ingresados al programa de tratamiento desde su inicio 01 de enero de 2005 hasta 31 de diciembre de 2006.

Para el seguimiento se considera el último seguimiento ingresado a la base de datos del FNR hasta el 31 de julio de 2007.

De la población incluida, se realiza una descripción de aspectos demográficos y análisis específico sobre características de la patología en dicha población.

Se realiza evaluación de respuesta citogenética luego de un período mínimo de 6 meses en tratamiento con imatinib.

### Análisis:

La fuente fue la base de datos del Fondo Nacional de Recursos, alimentada con la información aportada por los médicos tratantes de los pacientes incluidos en el programa. El análisis de la información se realizó con el software SPSS versión 11.1.

## RESULTADOS

Total de pacientes ingresados al plan de tratamiento: 132.

### Características demográficas:

- Distribución por sexo: Femenino 62 pacientes (47%); Masculino 70 pacientes (53%).
- Edad: la distribución de edad mostró una curva de distribución normal con media y mediana de 52.5 años.

- Tipo de cobertura asistencial: Pública 40.2%; IAMC 59.8%.
- Origen de los pacientes: Montevideo el 43.2%; Interior 56.8%.
- Tiempo de espera desde solicitud de tratamiento a su autorización: media 18 días, con un Intervalo de confianza (IC) de 95% para la media: 7 – 29 días.
- Tiempo desde el diagnóstico al ingreso al programa: 40 meses (1187días) con un IC al 95%: 933 – 1442 días. (rango: 13 días a 19 años).

### Características hematológicas:

- Fase clínica al ingreso:
  - LMC en fase crónica: 121 pacientes (91.7%)
  - LMC en fase acelerada: 7 pacientes (5.3%).
  - LMC en fase blástica: 3 pacientes (2.3%)
  - LMC sin dato de fase: 1 paciente (0.8%)
- Causa de ingreso:
  - Debut de enfermedad: 34 pacientes (26%)
  - Otra situación: 84 pacientes (74%)
- Leucocitosis al ingreso: media 127260/dl.
- Hemoglobina al ingreso: media 11.7 g./dl.
- Plaquetas al ingreso: media 448318/dl.
- Cromosoma Philadelphia (crom. Phi) al ingreso:
  - 90% de pacientes tenían mas de 86.8 % de metafases Phi +.
  - 50% de pacientes tenían 100 % de metafases Phi +.
  - 5.3% de pacientes tenían Phi – (7 pacientes).
- Isoformas de BCR-ABL:
  - P210: 84%
  - P190: 11%
  - Otras: 5%
- Score de Sokal: media 1.6; mediana 1.5 (Percentil: p25: 1.19 – p75:2.01).
- Tratamiento previo:
  - Tratamiento previo con hidroxiurea: 103 pacientes (78%).
  - Tratamiento previo con Interferón: 86 pacientes (65%).
  - Tratamiento previo con imatinib: 12 pacientes (9%)
  - Trasplante alogénico de médula ósea: 2 pacientes (1.5%).
  - Trasplante autólogo de médula ósea: 1 paciente (0.76%).
  - Sin tratamiento previo: 29 pacientes (22%).

### Resultados de seguimiento con evaluación de respuesta citogenética:

De los 132 pacientes que ingresan a tratamiento bajo cobertura del FNR; se dispone de seguimiento de 103 pacientes (78%).

Al 30 de junio de 2007, continúan en tratamiento 106 pacientes.

26 pacientes discontinúan el tratamiento: 1 fallece de causa extra-hematológica, 2 reciben como tratamiento un TMO, 13 lo hacen por falta de respuesta, resistencia o progresión lesional bajo tratamiento, 10 se desconoce la causa.

Se carece de seguimiento de 29 pacientes, algunos de los cuales están en el grupo de los 10 pacientes que discontinuaron tratamiento y desconocemos la causa pese a que se ha reclamado la información por parte del FNR.

Respuesta citogenética en el seguimiento de los pacientes que entraron al programa y llevan al menos 6 me-

ses de tratamiento en el FNR: promedio 569 días (19 meses) con IC al 95%: 528 – 611 días y un rango 115 a 862 días. Se destaca que once de estos 103 pacientes ya recibía imatinib antes de incorporarse al programa del FNR

R. Citogenética	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Completa	57	55,3	55,3
Mayor	11	10,7	66,0
Menor	7	6,8	72,8
Mínima	4	3,9	76,7
Nula	24	23,3	100,0
Total	103	100,0	

Los pacientes que iniciaron su tratamiento con imatinib en el programa del FNR y que tienen un seguimiento mínimo de 6 meses son 92. El seguimiento promedio es de 564 días (19 meses) con IC al 95%: 513 – 606 días y un rango 153 a 922 días. En ellos los resultados de respuesta citogenética son los detallados en la siguiente tabla I.

Tabla I.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Completa	51	55,4	55,4	55,4
Mayor	10	10,9	10,9	66,3
Menor	7	7,6	7,6	73,9
Mínima	2	2,2	2,2	76,1
Nula	22	23,9	23,9	100,0
Total	92	100,0	100,0	

Si se consideran los pacientes que recibieron tratamiento con imatinib en 1ª línea, considerando como tales aquellos que ingresan a plan de tratamiento con imatinib en un período de hasta 90 días luego del diagnóstico tenemos que constituyen el 26% (34 pacientes), en este grupo el tratamiento en el período de espera al ingreso al programa fue:

- Tratamiento previo con hidroxiurea: 21 pacientes (62%).
- Tratamiento previo con Interferón: 5 pacientes (14.7%).
- Sin tratamiento previo: 13 pacientes (38%).

La respuesta citogenética de este grupo de pacientes fue luego de un seguimiento promedio de 534 días (17.7 meses) con IC al 95%: 461 – 607 días; en un rango 155 a 857 días:

- Respuesta citogenética completa o mayor: 21 pacientes (61.8%)
- Respuesta citogenética menor o mínima: 2 pacientes (5.8%)
- Respuesta citogenética nula: 11 pacientes (32.4%)

## DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Según datos publicados por Cortés y col. la incidencia de LMC en países occidentales es de 1.6 casos/100 mil habitantes/año en adultos; con una relación de sexo masculino -femenino de 1.4/1.

El FNR brinda cobertura a una población de 3.000.000 de personas (1.550.000 del sub.-sector privado y 1.450.000 del sub.-sector público); de acuerdo a proyección de datos del Instituto Nacional de Estadística durante el período considerado el porcentaje de población menor o igual a 15

años es del 23.7%. Por lo cual el número de adultos potenciales usuarios del FNR es de 2.289.000; si tomamos este valor tenemos que la incidencia esperable es dicha población es de 36 nuevos casos por año, con lo cual en el período considerado el número esperable de nuevos casos de LMC es de 72 pacientes. Cuando analizamos la población que se incorporó a la cobertura del FNR, recibiendo Imatinib en primera línea, podríamos considerar que esta es nuestra población incidente; tenemos que es el 50% de lo esperable.

¿Cuál es la explicación de este fenómeno?

Sin duda es multifactorial, sub.-diagnóstico en pacientes oligosintomáticos que no han llegado a la consulta médica o presentan hiperleucocitosis leve o moderada y que no son estudiados desde el punto de vista citogenético y biomolecular; pacientes que por sus características (comorbilidades, edad, etc.) no son considerados por sus médicos tratantes candidatos a ser incorporados al programa de cobertura del FNR; o una diferente incidencia de esta patología en nuestra población, elementos que no creemos.

La distribución por género, respeta aunque en menor proporción lo señalado internacionalmente con un leve predominio del sexo masculino: 70 varones/ 62 mujeres (1.13/1).

La edad media de debut de la enfermedad, se encuentra en valores que no difieren sustancialmente a los referidos en la literatura: una mediana de 52 años (55 años a nivel internacional)

En cuanto a cobertura asistencial y procedencia geográfica de los pacientes; la misma respeta con aceptable precisión la distribución la distribución a nivel Nacional de cobertura asistencial y procedencia.

Analizada la respuesta citogenética de 103 pacientes que tienen un seguimiento mínimo de 6 meses con un promedio de 19 meses se encontró un 55,7% de respuesta citogenética completa (RCC) y 10,3% de respuesta citogenética mayor (RCM) con un total acumulado de 66%. La respuesta de los 92 pacientes que iniciaron imatinib con el programa del FNR es similar con 55,4% de RCC y 10,9% de RCM totalizando un acumulado de 66,3%. El estudio inicial de Kantarjian H y colaboradores<sup>4</sup> tuvo a 17,9 meses 41% RCC y 19% RCM, es de destacar que este estudio no es comparable ya que incluyó solamente pacientes en refractariedad a Interferón. En la población del FNR del 65% había recibido Interferón previamente.

34 pacientes recibieron imatinib en primera línea, con un seguimiento promedio de 17,7 meses 21/34 61,8% tuvieron RCC o RCM y 18/34 38,2% tuvieron respuesta menor mínima o nula. El trabajo IRIS a 18 meses tuvo un 87,1% de RCM o RCC.<sup>(4,11)</sup> El número de pacientes en el FNR es bajo pero llama la atención una menor tasa de respuesta citogenética.

En el año 2006 Zeba Aziz y colaboradores publican en Cáncer un artículo original sobre tratamiento de la LMC con imatinib en Pakistán, un país en desarrollo, el mismo incluyó 275 pacientes con una media de seguimiento de 18 meses.<sup>(10)</sup> La RCM en los pacientes en fase crónica que fueron tratados con imatinib como primera línea fue de 78,9%, mayor que el porcentaje de 61,8% encontrado en la población del FNR. En los pacientes tratados con imatinib en fase crónica luego de de otras líneas de terapéutica la RCM fue de 44,9%.

Analizados los resultados del FNR y de los trabajos citados en general la respuesta citogenética obtenida ha sido algo menor en nuestra población, desconocemos la causa de esto, se podrían plantear distintas posibilidades, diferencias en las características demográficas de la población, en la historia previa de la enfermedad, en el cumplimiento terapéutico, en el uso de dosis adecuadas, calidad de seguimiento, etc.

## CONCLUSIONES

El objetivo primario del programa de imatinib del FNR se cumplió en el sentido que de 12 pacientes tratados con imatinib se pasó a 132 pacientes que en 24 meses recibieron este tratamiento por al menos 6 meses. De todas maneras y de acuerdo a datos epidemiológicos aún no se ha alcanzado el número de pacientes que se había estimado que deberían recibir este tratamiento en la población bajo la cobertura económica del FNR. El próximo objetivo debe de ser determinar la causa de esto y buscar que esta droga, aceptada como la mejor opción terapéutica en primera línea llegue a todos los pacientes portadores de LMC.

Se logró un seguimiento adecuado desde el punto de vista citogenético en 103 pacientes. El seguimiento citogenético semestral de acuerdo a lo recomendado internacionalmente permite evaluar la necesidad de cambio de dosis o de cambio de conducta terapéutica, además permite determinar la efectividad de esta droga en nuestro país.

Los resultados obtenidos de respuesta citogenética son inferiores a los mencionados en las referencias bibliográficas internacionales, debe de ser analizadas las eventuales causas de esto y ser corregidas. Dosis o cumplimientos terapéuticos inadecuados, calidad de seguimiento y control insuficiente deben de ser corregidos para lograr resultados efectivos en el tratamiento con imatinib.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bacarani M, Saglio G, Goldman J, 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: 1809-1820.
2. Strebhardt K, Ullrich A. Another Look at Imatinib Mesylate. *NEJM* 2006; 355: 2481-2.
3. Goldman J, Melo J. Chronic Myeloid Leukemia – Advances in biology and new approaches treatment. *NEJM* 2003. 349: 1451 – 1464.
4. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to Imatinib Mesylate in Chronic Myelogenous Leukemia. For The International STI571 CML study group. *NEJM* 2002. 346: 645 – 654.
5. O'Brien S, Guilhot F, Larson R, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase Chronic Myeloid Leukemia. for the IRIS investigators. *NEJM* 2003; 348: 994 – 1004.
6. Hughes T, Kaeda J, Branford S, et al, for the IRIS investigators. Frequency of major molecular responses to Imatinib or Interferon Alfa plus Cytarabine in newly diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *NEJM* 2003. 349: 1423 – 1432.
7. Consenso Nacional de Leucemia Mieloide Crónica. Coordinadora General: Martha Nese. Pautas de diagnóstico y tratamiento en hematología. 25 aniversario Cátedra de Hematología. Consensos Nacionales 2005; 28 – 41.
8. Chronic Myelogenous Leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2007. Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
9. Sokal J, Cox E, Bacarani M et al. Prognosis discrimination in "Good Risk" Chronic Granulocytic Leukemia. *Blood* 1984. 63(4): 789-799
10. Treatment of chronic myeloid leukemia in the imatinib era. Perspective from a developing country. *Cancer* 2007. 109(6): 1138 – 1145.
11. Druker B, Guilhot F, O'Brien S, et al for the IRIS investigators. Five-Year follow-up of patients receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *NEJM* 2006. 355: 2408-2417.