

RESISTENCIA PRIMARIA A IMATINIB EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC): PERFIL CLÍNICO-BIOLÓGICO Y RELACIÓN CON REORDENAMIENTO BCR-ABL EN UN GRUPO DE PACIENTES

M.I. Montero, R. Parody, J.R. García^a, A. Marín, M. Carmona, R. Moya y J.M. de Blas

^aInmunología Hospital Virgen del Rocío.

Introducción: Imatinib es un fármaco altamente efectivo en el tratamiento de la LMC Philadelphia positiva. Sin embargo, existe un grupo de pacientes en los que no se produce una respuesta inicial hematológica, citogenética y/o molecular, siendo escasos los conocimientos sobre el mecanismo subyacente a este tipo de resistencia denominada primaria. En el presente estudio analizamos un grupo de pacientes con LMC que no respondieron en principio al tratamiento con imatinib.

Objetivos: 1. Establecer las características clínico-biológicas de este grupo de pacientes en lo que se refiere a edad, sexo, fase de la enfermedad y tipo de reordenamiento bcr-abl. 2. Determinar el porcentaje de pacientes que respondió al escalar dosis de imatinib.

Pacientes y método: Analizamos un grupo de pacientes diagnosticados de LMC entre octubre de 1993 y marzo de 2002 y sin hermano HLA idéntico. La edad mediana en el momento del diagnóstico fue de 59 años. Once de los pacientes (62%) recibieron otros tratamientos previos a imatinib. Imatinib se inició a dosis de 400 mg, hasta un máximo de 800 mg según respuesta. Para el análisis de la respuesta se utilizaron técnicas de citogenética convencional y de PCR para bcr-abl en sus 3 tipos de transcritos: b3a2, b2a2 y e1a2.

Resultados: Diez de los pacientes (62,5%) se encontraban en fase crónica al inicio de imatinib, 4 en fase de aceleración (25%) y 2 en crisis blástica (12,5%). Diez de los pacientes expresaban el reordenamiento b3a2 (62,5%), 4 b2a2 (25%) y 2 e1a2 (12,5%). Aunque ningún paciente consigue inicialmente remisión molecular, 13 (81%) alcanzan remisión hematológica. Ocho pacientes (50%) toleran el incremento de dosis a 800 mg. De ellos, 5 remiten desde el punto de vista molecular (31,2%). De los 11 pacientes restantes (68%), 7 progresan desde el punto de vista hematológico (44%) y 4 se mantienen en remisión completa hematológica (25%). La mortalidad es del 44%. Los 2 pacientes con reordenamiento e1a2 remitieron desde el punto de vista molecular al aumentar la dosis de imatinib. La fase de la enfermedad, la edad y la presencia de tratamientos previos no influyeron en la respuesta al incremento de imatinib. Los pacientes menores de 55 años toleraron mejor imatinib (80%) que los mayores (36%).

Conclusiones: Imatinib permite frenar la progresión hematológica de un 56% de los pacientes con lo que, aún en resistencia primaria, se muestra como un fármaco eficaz para un grupo de pacientes anteriormente con muy mal pronóstico. 2. La respuesta molecular al incremento de dosis de imatinib en pacientes con reordenamiento e1a2 hace sospechar un comportamiento biológico distinto y cuestiona en ellos el término resistencia primaria. 3. La respuesta al incremento de dosis es independiente de la fase de la enfermedad, con lo que la resistencia parece más relacionada con la naturaleza de la clona patológica que con la carga tumoral.