

Artículo de revisión

Tratamiento de la leucemia mieloide crónica en fase crónica: una perspectiva mexicana

David Gómez-Almaguer,* Luz del Carmen Tarín-Arzaga*

RESUMEN

El tratamiento de la leucemia granulocítica crónica ha evolucionado con gran rapidez: desde los inicios relativamente modernos, cuando contábamos con el busulfán, hasta pasar por la hidroxiurea, el interferón y el trasplante alogénico de células hematopoyéticas. El imatinib causó una verdadera revolución en esta enfermedad y es el medicamento más utilizado en el mundo. Existe evidencia que sugiere que algunos pacientes pueden curarse. La aparición de nuevos agentes, como: dasatinib, nilotinib o bosutinib hacen más interesante el campo de tratamiento de esta leucemia, porque son más potentes y eficaces. El trasplante no ha desaparecido, pero se utiliza en forma más selecta y con métodos no mieloablativos. En el mundo en desarrollo es necesario optimizar los recursos y, para ello, deben diseñarse estudios prospectivos para evaluar diversas alternativas adaptables a nuestra sociedad y economía.

Palabras clave: leucemia, granulocítica, imatinib, tratamiento, crónica.

ABSTRACT

The treatment of patients with chronic myeloid leukemia (CML) has changed. Busulfan and hydroxyurea are used only in some parts of the world. The allogeneic transplant is used only in selected cases by means mainly of reduced intensity conditioning. Imatinib, a tyrosine kinase inhibitor, remains the best current standard first-line therapy for patients with chronic phase of CML. And it has been suggested that at least some. Patients, CML can be cured using imatinib. The second generation inhibitors: dasatinib, nilotinib and bosutinib are very effective and could be used in selected cases. More studies are needed, in the so called third world, in order to find the best treatment applicable to our economy and special and different patients.

Key words: Chronic, myeloid, granulocytic, treatment, imatinib.

La leucemia mieloide crónica es una enfermedad clonal mieloproliferativa que resulta de la transformación neoplásica de las células hematopoyéticas pluripotenciales. En el mundo, la leucemia mieloide crónica tiene una incidencia de 1 a 2 casos por cada 100,000 habitantes. A la leucemia mieloide crónica le corresponde entre 15 y 20% de todas las leucemias que

padecen los adultos.^{1,2,3} En el año 2008 se estimó que en Estados Unidos se diagnosticarían 4,830 casos nuevos y 450 pacientes morirían a causa de esta enfermedad.⁴ La principal característica de la leucemia mieloide crónica es una translocación recíproca entre los brazos largos del cromosoma 9 y 22, t(9;22)(q34;q11), conocida como cromosoma Filadelfia (Ph). Esta translocación genera el gen de fusión BCR-ABL, oncogen con actividad de cinasa de tirosina que inicia múltiples señales de transducción y ocasiona una proliferación celular no controlada con disminución de apoptosis, lo que resulta en una expansión maligna de células en la médula ósea.^{5,6}

La leucemia mieloide crónica la padecen con más frecuencia individuos entre 50 y 60 años, y es poco frecuente en menores de 20 años (menos de 10%), esto si se toman en cuenta datos de Estados Unidos y otros países industrializados. Alrededor de 80% de los casos se diagnostican durante la fase crónica, 40% de estos pacientes permanecen asintomáticos.^{1,2,3} Esto no es igual en países

* Servicio de Hematología del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, NL. México.

Correspondencia: Dr. David Gómez-Almaguer. Servicio de Hematología del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, NL. Av. Madero y Gonzalitos s/n, colonia Mitrás Centro, Monterrey 64460, NL.

Recibido: septiembre 2011. Aceptado: octubre 2011.

Este artículo debe citarse como: Gómez-Almaguer D, Tarín-Arzaga LC. Tratamiento de la leucemia mieloide crónica en fase crónica: una perspectiva mexicana. Rev Hematol Mex 2011;12(4):267-275.

en vías de industrialización, en los que la edad de presentación es menor y muchos pacientes se diagnostican en fase acelerada, incluso blástica, lo que comentaremos posteriormente.

En la historia natural de la enfermedad pueden identificarse tres fases durante su evolución: fase crónica, fase acelerada y fase blástica. La duración de la fase crónica es de 35 y 65 meses. Aproximadamente, dos tercios de los pacientes evolucionan a una fase acelerada, en la que su duración es de entre 12 y 24 meses. Finalmente, la última etapa corresponde a la fase blástica, con una supervivencia de 3 a 12 meses.²

Antecedentes del tratamiento

A partir de 1953 el busulfán, un agente alquilante, apareció como el primer medicamento útil para el control hematológico de la leucemia mieloide crónica. En 1966, la hidroxiurea se utilizó para el tratamiento de esta leucemia y eventualmente se demostró que era superior al busulfán, al asociarse con mayor supervivencia entre los pacientes (58 vs 45 meses) con menor toxicidad.^{7,8,9} El busulfán y la hidroxiurea producen respuesta hematológica y mejoría clínica; sin embargo, no son capaces de inducir remisión citogenética o retraso significativo de la progresión a fase blástica, condición por la que estos medicamentos se consideran actualmente paliativos y de uso temporal o transitorio.

El interferón- α (IFN-alfa) fue el primer tratamiento médico efectivo para la leucemia mieloide crónica que redujo e, incluso, eliminó el cromosoma Ph. La remisión citogenética completa o parcial se observa en 35 a 55% de los pacientes.^{9,10} El tratamiento con IFN- α logró retrasar la progresión de la enfermedad y permitió mayor supervivencia a los pacientes que alcanzaron una remisión citogenética prolongada, algunos de ellos se consideran en el momento actual curados.⁹⁻¹³ La adición de arabinósido de citosina al interferón- α aumentó las respuestas citogenéticas y la supervivencia de los pacientes, y se incrementó la tasa de toxicidad en 26%, lo que provocó que muchos pacientes abandonaran el tratamiento.^{14,15,16}

Tratamiento actual

El mesilato de imatinib es, actualmente, el tratamiento inicial de elección de esta leucemia. El imatinib es un medicamento antineoplásico con buena absorción cuando se administra por vía oral; específicamente inhibe la

proteína quimérica BCR-ABL con actividad de cinasa de tirosina.^{17,18} Contrario al interferón, del que no se conoce con precisión su mecanismo de acción, en el imatinib éste se conoce y su efectividad puede cuantificarse mediante técnicas de citogenética y biología molecular.^{19,20} Los eventos adversos más frecuentemente observados son: edema, náusea, diarrea, calambres y eritema cutáneo. Puede causar mielosupresión, que se ha observado con más frecuencia en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase avanzada y que están recibiendo altas dosis de imatinib. Sin embargo, en la mayoría de los casos, en presencia de citopenias, sólo en ocasiones se requiere disminuir la dosis o suspender temporalmente el imatinib.

La eficacia del imatinib se demostró en el estudio IRIS realizado en pacientes con diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica en fase crónica, donde se compararon imatinib 400 mg/día *versus* interferón (5 MU/m²/día s.c.) + Ara-C (20 mg/m²/día s.c. durante 10 días al mes) y se obtuvieron resultados que favorecían notablemente al grupo tratado con imatinib: respuesta hematológica completa de 97 vs 69%, respuesta citogenética mayor en 87 vs 35% y respuesta molecular mayor en 39 vs 2%.^{20,21} En la actualización de este estudio a 60 meses de seguimiento para pacientes en fase crónica que recibieron imatinib como terapia inicial, la supervivencia global y libre de eventos es de 89 y 83%, respectivamente. En este mismo grupo de pacientes la probabilidad de evolución a fase acelerada o blástica fue de 0.6% en el quinto año y la calidad de vida fue mejor en el grupo tratado con imatinib (Cuadro 1).^{22,23} En la actualidad, el imatinib, a dosis de 400 mg diarios, es el tratamiento inicial de elección para la mayoría de los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica.

A pesar de que el imatinib es un tratamiento efectivo, algunos pacientes recaen por enfermedad resistente, hasta en 25% de los casos. La resistencia puede ser primaria o secundaria. La resistencia primaria es la falta de respuesta inicial al no alcanzar los objetivos de tratamiento: remisión hematológica completa al tercer mes, algún grado de respuesta citogenética al sexto mes, o respuesta citogenética mayor al año de tratamiento con imatinib (Cuadro 2).²⁴ La resistencia secundaria ocurre cuando sobreviene una recaída en un paciente que inicialmente había tenido respuesta. Entre los mecanismos relacionados con la resistencia están: aumento de la expresión de la cinasa Bcr-abl mediante la amplificación de genes, la disminución de las concentraciones intracelulares de imatinib, fijación de ima-

Cuadro 1. Supervivencia y riesgo de progresión a cinco años de pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica tratados con imatinib en el estudio IRIS

| | Porcentaje de pacientes |
|---------------------------------|-------------------------|
| Respuesta hematológica completa | 97 |
| Respuesta citogenética mayor | 89 |
| Respuesta citogenética completa | 82 |
| Supervivencia | |
| global | 89 |
| libre de evento | 83 |
| Riesgo de progresión | |
| Primer año | 1.5 |
| Segundo año | 2.8 |
| Tercer año | 1.6 |
| Cuarto año | 0.9 |
| Quinto año | 0.6 |

tinib por proteínas séricas y la evolución clonal. Alrededor de 35-45% de los casos de resistencia son producidos por mutaciones del dominio BCR-ABL.^{25,26,27}

Las experiencias clínicas sugieren, como estrategia efectiva en casos de resistencia a dosis convencionales de imatinib, incrementar la dosis,²⁸ combinar agentes citotóxicos, por ejemplo Ara-C²⁹ o, bien, la opción más atractiva en la actualidad, aunque no la más económica, utilizar inhibidores de segunda generación. Las dosis altas de imatinib (600 y 800 mg) se indicaron, temporalmente, como estrategia ante la resistencia de la enfermedad con dosis convencionales; sin embargo, la aparición de eventos adversos y la introducción de nuevos medicamentos ha limitado esta opción para sólo un pequeño número de pacientes. Se ha sugerido que es posible aumentar la respuesta al imatinib si se utilizan, desde el inicio, dosis de 600-800 mg al día de imatinib, el inconveniente es el aumento en el costo y mayor riesgo de eventos adversos o intolerancia. El aumento en la dosis solo es de utilidad en pacientes con pobre respuesta citogenética al tratamiento.^{30,31,32}

El dasatinib y nilotinib de reciente introducción son inhibidores de la cinasa de tirosina y otros blancos moleculares, ambos medicamentos producen buenos resultados y han sido aprobados por la FDA en casos de resistencia o intolerancia al imatinib. El dasatinib y nilotinib han mostrado ser superiores al imatinib en primera línea; con base en esto, en nuestro país ambos medicamentos pueden indicarse como primera línea de tratamiento.

Dasatinib

El dasatinib, un inhibidor de la cinasa de tirosina 325 veces más potente, *in vitro*, que el imatinib, también inhibe otras proteínas, como: cinasa Src, kit y PDGFR. Ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica con resistencia o intolerancia al imatinib. Con excepción de la mutación T315I, el dasatinib es efectivo en el resto de las mutaciones resistentes al tratamiento con imatinib. Estudios clínicos fase I y II muestran que con dasatinib se obtienen respuestas citogenéticas y moleculares en casos de intolerancia o resistentes al imatinib.^{33,34} En el estudio START-R, los pacientes en fase crónica de la enfermedad con falla al tratamiento con imatinib 400 mg al día, recibieron dasatinib 140 mg o imatinib 800 mg. Luego de un seguimiento de 15 meses, se observó una respuesta citogenética mayor en 52% de los pacientes tratados con dasatinib y 33% en el grupo tratado con imatinib. Las respuestas citogenéticas completas fueron del orden de 40 y 16 %, respectivamente, y respuesta molecular mayor para dasatinib de 16% y para imatinib 4%.³⁵

El dasatinib es bien tolerado; el evento adverso más frecuente es la mielosupresión; los eventos adversos no hematológicos generalmente son de leves a moderados. El más frecuente es el derrame pleural observado en 5 a 35% de los pacientes. La interrupción del tratamiento por períodos cortos permite una recuperación satisfactoria y completa de los efectos adversos.

Cuadro 2. Definición de falla y respuesta subóptima en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica tratados con imatinib 400 mg diarios

| Tiempo posterior al diagnóstico | Falla | Respuesta subóptima |
|---------------------------------|---|---|
| 3 meses | Enfermedad estable o progresión | Menos que respuesta hematológica completa |
| 6 meses | Menos que respuesta hematológica completa, ausencia de respuesta citogenética ($\text{Ph} > 95\%$) ($\text{Ph} > 35\%$) | Menos que una respuesta citogenética parcial |
| 12 meses | Menos que una respuesta citogenética parcial | Menos que una respuesta citogenética completa |
| 18 meses | Menos que una respuesta citogenética completa | Menos que una respuesta molecular mayor |

En un estudio fase II efectuado en pacientes en fase crónica se evaluó dasatinib 50 mg dos veces al día o 100 mg en una dosis como tratamiento inicial en 37 pacientes. Con un seguimiento de 10 meses se observó que todos los pacientes obtuvieron una respuesta hematológica completa en tres meses; mientras 79, 94 y 100% de los pacientes obtuvieron una respuesta citogenética completa en 3, 6 y 12 meses, respectivamente. La respuesta fue similar con ambos esquemas de tratamiento.³⁶

En un estudio fase III realizado para evaluar diferentes esquemas y dosis de dasatinib en 662 pacientes en fase crónica resistentes o intolerantes a imatinib, se asignaron al azar para recibir dasatinib 50 mg dos veces al día, 100 mg en una dosis, 70 mg dos veces al día y 140 mg en una dosis. La respuesta obtenida con los diferentes esquemas no mostró diferencia significativa; sin embargo, los eventos adversos fueron menos frecuentes con la dosis de 100 mg diarios.³⁷ Al igual que otros inhibidores de cinasas de tirosina, el dasatinib no es perfecto, los pacientes con la mutación T315I no responden a ningún inhibidor disponible aprobado. Además, la mutación F317L, si bien puede aparecer durante el tratamiento con imatinib, es mucho más frecuente en pacientes que reciben dasatinib y se asocia con resistencia a este medicamento.³⁸

Hace poco, el dasatinib se indicó como primera línea en pacientes en fase crónica de la leucemia y se comparó, prospectivamente, con imatinib. La respuesta citogenética y molecular resultó superior en el caso de dasatinib (77 vs 66% y 46 vs 28%, respectivamente),³⁹ la respuesta es mas rápida y con efectos colaterales muy similares. Esta información sugiere que este medicamento puede indicarse en casos seleccionados desde el inicio. La dosis de 100 mg al día es suficiente. Para decidir el tratamiento inicial deben tomarse en cuenta otras consideraciones relacionadas con la tolerancia, comodidad, costo y riesgo del paciente.

Nilotinib

El nilotinib es un derivado del imatinib, 30-50 veces más potente. Al igual que el dasatinib tiene actividad en la mayor parte de las mutaciones bcr-abl, excepto en la T315I. Nilotinib ha mostrado actividad al producir 90% de respuestas hematológicas completas y de 30 a 40% de respuestas citogenéticas mayores en pacientes en fase crónica resistentes o intolerantes a imatinib.^{40,41,42} Un estudio de fase II evaluó el efecto de nilotinib 400 mg dos veces al día en 32 pacientes en fase crónica como tratamiento

inicial.⁴³ La respuesta citogenética mayor observada a los 3, 6 y 12 meses fue 95, 100 y 100%, respectivamente. En 14, 54 y 45% de los pacientes se obtuvo una respuesta molecular mayor a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente. En el estudio recientemente publicado, en el que se compara con imatinib en paciente en fase crónica de la leucemia, los resultados son claros a favor del nilotinib, a la dosis de 300 mg cada 12 horas; la respuesta citogenética y molecular completa es mejor (80 vs 65% y 44 vs 22%, respectivamente).⁴⁴ Sin embargo, la diferencia es menos notable cuando el paciente tiene un riesgo bajo de acuerdo con la escala de Sokal. En casos de alto riesgo al inicio no existe duda de que el medicamento es mejor a corto plazo. La decisión terapéutica debe individualizarse en cada paciente considerando: riesgo, costo, comodidad y tolerancia.

Vigilancia de la respuesta

Para efectuar o confirmar el diagnóstico y para el seguimiento, por tradición se ha recurrido a la citogenética. El estudio tiene algunas limitaciones o inconvenientes porque requiere: tiempo, paciencia, personal calificado y material adecuado. Además, lo ideal para considerar que el estudio es confiable es que se analicen, al menos, 20 metafases, que no es fácil de lograr y, por ello, por lo menos en México, no es inusual que se confirme el diagnóstico por otra metodología, como la técnica de FISH o PCR.

Cuadro 3. Factores de riesgo para trasplante en pacientes con leucemia mieloide crónica según el CIBMTR

| | |
|---|---|
| Edad (años) | |
| <20 | 0 |
| 20-40 | 1 |
| > 40 | 2 |
| Intervalo entre diagnóstico y trasplante de células hematopoyéticas | |
| 1 año o menos | 0 |
| Más de un año | 1 |
| Fase de la enfermedad | |
| Crónica | 0 |
| Acelerada | 1 |
| Blástica | 2 |
| Género donador-receptor | |
| Femenino-masculino | 0 |
| Otro | 1 |
| Tipo de donador | |
| HLA idéntico | 0 |
| Otro | 1 |

Después de haber iniciado el tratamiento, cualquiera sea, el médico debe vigilar las concentraciones hemáticas con citología o biometría hemática y con ello confirmar el primer paso u objetivo inicial del tratamiento (respuesta hematológica). Cuando todo va bien, las cifras de leucocitos disminuyen, aumenta la hemoglobina (cuando ésta se ha encontrado disminuida), clínicamente el paciente se siente mejor y la esplenomegalia disminuye poco a poco, hasta desaparecer. Lo común es que esto suceda antes de tres meses, de lo contrario habrá falla o respuesta subóptima y el caso requiere revaloración (Cuadro 2). Para el seguimiento con citogenética de la enfermedad, se ha propuesto evaluar, inicialmente a los tres meses y, posteriormente, por lo menos cada seis meses, durante 18 meses, para esto se requiere una muestra de la médula ósea y cariotipo. Hace poco se sugirió que un estudio de FISH en sangre periférica después de seis meses, es igualmente adecuado y que podría sustituir al cariotipo en médula ósea para dar seguimiento y, una vez que el estudio de FISH es negativo, puede seguirse con vigilancia molecular por PCR cuantitativa del BCR-ABL, evitando así la toma de médula ósea.⁴⁵ No parece haber muchas dudas de que la sangre periférica es igualmente adecuada que la médula ósea para vigilar al paciente mediante FISH o PCR, y que este estudio debe practicarse cada seis meses los primeros 18 meses y, posteriormente, cada año, siempre y cuando exista una respuesta óptima al tratamiento inicial.

En caso de falla al tratamiento o respuesta subóptima, es conveniente definir si el paciente ingiere correctamente el medicamento. Si este es el caso, es necesario buscar mutaciones para definir la conducta, ya que el trasplante podría ser la mejor opción en estos casos, si se demuestran mutaciones resistentes a los inhibidores elegidos.

Otros agentes y modalidades de tratamiento

El bosutinib, un inhibidor de cinasa Abl y Scr se ha evaluado en estudios fase I y II en pacientes resistentes a imatinib con respuestas hematológicas completas de 84% y citogenéticas de 52%.⁴⁶ MK 0457, un inhibidor de la aurora-cinasa, BCR-ABL y Flt3 demostró respuesta en tres pacientes con la mutación T315I.⁴⁷ Los inhibidores de la farnesil transferasa, lonafarnib y tipifarnib, con actividad en la vía de señales Ras, se han asociados con respuestas hematológicas y citogenéticas en estudios piloto.^{48,49}

Hasta ahora, con excepción del bosutinib, no contamos con otro medicamento que se haya probado en mayor escala.

Cuadro 4. Supervivencia global de acuerdo al riesgo según Cl-BMTR

| Riesgo | Supervivencia a cinco años | | |
|--------|----------------------------|---------------------|--------------|
| | Serie EBMT | Todos los pacientes | Fase crónica |
| 0-1 | 72 | 69 | 70 |
| 2 | 62 | 63 | 67 |
| 3 | 48 | 44 | 50 |
| 4 | 40 | 26 | 29 |
| 5-7 | 22 | 11 | 25 |

El trasplante de células hematopoyéticas es una opción curativa que había sido el tratamiento de elección antes de la aparición de los inhibidores de la cinasa de tirosina. Aunque aún no se dispone de los resultados de estudios que comparan trasplante de células hematopoyéticas con imatinib a largo plazo, en las comparaciones históricas, a pesar de la posibilidad de curación, la morbilidad y mortalidad del trasplante lo ha llevado a ser la segunda línea de tratamiento, con excepción de casos muy especiales.

En un estudio del grupo europeo de trasplante se analizó la evolución de los pacientes con leucemia mieloide crónica, el subgrupo de pacientes que recibió trasplante de donador relacionado HLA idéntico durante la fase crónica de la enfermedad obtuvo una supervivencia de 74%, mortalidad asociada al trasplante de 22% y recaída 18%.⁵⁰

La supervivencia a largo plazo para donador relacionado HLA compatible se estima entre 60 y 80% en pacientes en fase crónica. El éxito del trasplante de células hematopoyéticas es dependiente de la edad. Los resultados óptimos se observan en pacientes jóvenes menores de 40 años, que reciben de forma temprana un trasplante de donador HLA idéntico relacionado. El riesgo de rechazo de un trasplante de células hematopoyéticas alogénico es de 10-20%; algunos pacientes con recaída responden a la infusión de linfocitos. La probabilidad de muerte relacionada con el trasplante de células hematopoyéticas mieloablative es de entre 20 y 40% en general y en el trasplante de células hematopoyéticas de donador relacionado HLA compatible, es un poco menor de 30%.^{51,52} El trasplante no mieloablative es altamente prometedor y se asocia, hasta ahora, con una mortalidad relacionada con el trasplante de 10%. Esta opción terapéutica no se ha abandonado y es ideal en pacientes adultos jóvenes o en niños.⁵³

En México, el trasplante no mieloabativo se ha utilizado desde octubre de 1998 y ha sido particularmente útil en pacientes con leucemia granulocítica crónica. Hace poco se comparó la supervivencia de un grupo de 22 pacientes que recibieron trasplante de intensidad reducida durante la fase crónica de la enfermedad con un grupo de 50 pacientes que recibieron dosis convencionales de imatinib y se encontró una supervivencia libre de enfermedad estimada a seis años de 77 vs 84%, respectivamente.⁵⁴

El tratamiento de la leucemia granulocítica crónica en países en desarrollo

La leucemia granulocítica crónica no parece ser exactamente la misma enfermedad en los países menos privilegiados puesto que la información epidemiológica es diferente en algunos aspectos a los datos de Estados Unidos y Europa occidental.⁵⁵ Los pacientes son, definitivamente, más jóvenes y, por lo general, acuden a consulta médica en fases más avanzadas de su enfermedad. El acceso a estudios de confirmación diagnóstica y al tratamiento con imatinib es variable y, en algunos casos, inexistente. Estudios realizados en México,⁵⁶ la India,⁵⁷ Argentina,⁵⁸ Pakistán⁵⁹ y en la región Asia-Pacífico ejemplifican esto. La edad mediana es menor en por lo menos 10 años y en relación con los aspectos clínicos es de señalarse que en algunos lugares los pacientes consultan en fase acelerada inicial hasta en 30%; por ejemplo en Malasia, mientras que en China es 25% fase acelerada y 20% en crisis blástica.⁶⁰

En relación con el acceso al tratamiento también existen diferencias notables, no sólo entre países y regiones, sino en el mismo país. En China, en algunas regiones, la hidroxiurea es el medicamento predominante, mientras que en otras es el imatinib. Lo mismo sucede en Indonesia, país en el que la mayoría de los pacientes son tratados todavía con hidroxiurea. El busulfán sigue prescribiéndose, aunque en menor grado, en Thailandia, Hong Kong y Singapur.⁶⁰ En la India la leucemia granulocítica crónica es la leucemia más común y afecta a pacientes jóvenes con una mediana de edad de 32 años, la respuesta al imatinib es menor a la informada en el estudio IRIS, sin que se cuente con una explicación clara, lo que indica la necesidad de hacer estudios locales o regionales adaptados a cada medio socio-cultural.⁵⁷

En Latinoamérica⁶¹ no se dispone de gran información. Seguramente el escenario es similar. En México, al igual

que en muchos lugares del mundo en desarrollo, gracias al programa GIPAP, muchos pacientes reciben imatinib en primera línea; sin embargo, se desconoce cuántos pacientes quedan fuera de esto por diferentes razones y también cuántos enfermos que se tratan en la seguridad social (IMSS e ISSSTE) no reciben tratamiento con imatinib, esto generalmente por falta de medicamento al agotarse el producto adquirido para un determinado periodo.

Las guías internacionales no toman en cuenta el dinero y el costo. En nuestros países es inevitable que tratemos de imitar a los países industrializados para sentirnos “iguales” lo que no siempre es la mejor opción. Cuando se investiga la forma de tratar y estudiar a los pacientes de aquellos países, nos sorprendemos al conocer que existen diferencias importantes entre Estados Unidos y Europa.⁵⁵ En una encuesta reciente en la que participaron 435 hematólogos de países latinoamericanos, se observan diferencias que reflejan la situación particular de nuestros países; por ejemplo, sólo 78% practican un análisis citogenético al momento del diagnóstico y sólo 72% lo utilizan para el seguimiento.⁶¹ En un estudio reciente efectuado en Argentina⁵⁸ en una sola institución, se evaluaron 87 pacientes con una mediana de edad de 50 años, lo que es más cercano a Estados Unidos y Europa;⁵⁵ por otra parte, todos los pacientes se estudiaron con citogenética y PCR cuantitativa, además de medir concentraciones sanguíneas de imatinib en 41 pacientes. Esto ejemplifica cómo en un país o región existen pacientes con acceso a un tratamiento adecuado con vigilancia impecable y pueden, otros pacientes, no tener las mismas oportunidades. En los países en vías de industrialización el acceso a estudios y medicamentos es variable y esto afecta notablemente la forma de tratar a los pacientes. Es necesario definir cuál es la mejor metodología con el menor costo posible, usando para ello nuestra imaginación y creatividad.

El futuro

Las expectativas para los pacientes con esta leucemia son alentadoras. La prescripción de los nuevos inhibidores (dasatinib, nilotinib y bosutinib) en el tratamiento de primera línea, la combinación de trasplante alogénico y quizás de autólogo con imatinib u otros agentes y el potencial uso de combinaciones de inhibidores deben mejorar las expectativas de los pacientes. En este sentido resulta interesante la opción de combinar medicamentos; ya en otras enfermedades neoplásicas esta estrategia ha dado mejores

resultados y curación para muchos enfermos. Por último, merece mención especial el estudio realizado en Francia en relación con la posibilidad de suspender el imatinib en los pacientes con respuesta molecular completa. En un grupo de 100 pacientes a quienes se les suspendió el medicamento, se observó que 39% de los que fueron vigilados por lo menos un año pos-suspensión, no recayeron y de los restantes, todos respondieron al reinicio del imatinib, y 26 de 42 pacientes obtuvieron nuevamente remisión molecular mayor. Los pacientes no eran precisamente muy jóvenes, la edad mediana fue de 63 años y los mejores resultados se observaron en pacientes de sexo masculino y con escala de Sokal en nivel de bajo riesgo.⁶² Un estudio similar efectuado en Australia confirma lo mismo.⁶³ Este tipo de estudios deberían realizarse en México, pues es posible que un grupo selecto de pacientes con leucemia granulocítica crónica pueda obtener la curación con imatinib y, quizás, esto sería más fácil si se utilizan inhibidores más potentes. Otra opción es que los pacientes puedan tratarse en forma intermitente después de haber conseguido la remisión molecular o, bien, recibir mantenimiento con interferón o, incluso, dosis más bajas del inhibidor. La curación de la leucemia granulocítica crónica, en el momento actual, podría ser una realidad para algunos pacientes, el reto es identificarlos.

REFERENCIAS

1. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med* 1999;131:207-219.
2. Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2004;18:569-584.
3. Quintas-Cardama A, Cortes JE. Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006;81:973-988.
4. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000;96:3334-3356.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
6. Barnes DI, Melo JV. Cytogenetic and molecular genetic aspects of chronic myeloid leukaemia. *Acta Haematol* 2002;108:180-202.
7. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, et al and the German CML Study Group. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. Prolongation of survival by hidroxiurea. *Blood* 1993;82:398-407.
8. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood* 1999;94:1517-1536.
9. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 1994;330:820-825.
10. Gaziev D, Galimberti M, Polchi P, et al. Fate of chronic myeloid leukemia patients treated with allogenic bone marrow transplantation or chemotherapy and/or interferon at a single center: long term results. *Bone Marrow Transplant* 2002;229:1-8.
11. Cortes J, Talpaz M, O'Brien S, et al. Suppression of cytogenetic clonal evolution with interferon alfa in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1998; 16:3279-3285.
12. Baccarani M, Russo D, Rosti G, et al. Interferon-alfa for chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2003;40:22-33.
13. Kantarjian HM, Giles FJ, O'Brien S, et al. Clinical course and therapy of chronic myelogenous Leukemia with interferon-alpha and chemotherapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:31-80.
14. Hochhaus A, Weisser A, La Rosee P, et al. Molecular heterogeneity in complete cytogenetic responders after interferon-alpha therapy for chronic myelogenous leukemia: low levels of minimal residual disease are associated with continuing remission. German CML Study Group and UK MRC CML Study Group. *Blood* 2000;95:62-66.
15. Guilhot F, Chastang C, Michallet M, et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:223-229.
16. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive early chronic phase chronic myelogenous leukemia with daily doses of interferon alpha and low dose cytarabine. *J Clin Oncol* 1999;17:284-292.
17. Drucker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the Bcr-Abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-1037.
18. Buchdunger E, Cioffi CL, Law N, et al. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor ST1571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:139-145.
19. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to Imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002;346:645-652.
20. Hughes TP, Kaeda J, Brandford S, 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;349:1423-1432.
21. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
22. Drucker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-2417.
23. Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myelogenous leukemia on Imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from IRIS study. *J Clin Oncol* 2003;21:2138-2146.

24. Baccarani 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 leukemia Net. *Blood* 2006;108:1809-1820.
25. Cortes JE, Talpaz M, Giles F, et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on Imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003;101:3794-3800.
26. Brandford S, Eudzki Z, Walsh S, et al. Detection of bcr-abl mutations in patients with CML treated with Imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATO phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood* 2003;101:276-283.
27. Sacha T, Hochhaus A, Hanfstein B, et al. ABL-kinase domain point mutation as a cause of Imatinib (ST1571) resistance in CML patient who progress to myeloid blast crisis. *Leukemia Res* 2003;27:1163-1166.
28. Jabbour E, Kantarjian HM, Jones D, et al. Imatinib mesylate dose escalation is associated with durable responses in patients with chronic myeloid leukemia after cytogenetic failure on standard-dose imatinib therapy. *Blood* 2009;113:2154-2160.
29. Hochhaus A, La Rosée P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia* 2004;18: 1321-1331.
30. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, et al. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004;103:2873-2878.
31. Aoki E, Kantarjian H, O'Brien S, et al. High-dose imatinib mesylate treatment in patients with untreated early chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004;103:2873-2878.
32. Zonder JA, Pemberton P, Brandt H, et al. The effect of dose increase of imatinib mesylate in patients with chronic or accelerated phase chronic myelogenous leukemia with inadequate hematologic or cytogenetic response to initial treatment. *Clin Cancer Res* 2003;9:2092-2097.
33. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemia. *N Eng J Med* 2006;354:2531-2541.
34. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007;109:2303.
35. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood* 2007;109:5143-5150.
36. Cortes J, O'Brien S, Jones D, et al. Efficacy of dasatinib in patients with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase (abstract). *Blood* 2007; 110:17.
37. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:3204-3212.
38. Jabbour E, Kantarjian HM, Jones D, et al. Characteristics and outcome of chronic myeloid leucemia patients with F317L BCR-ABL kinase domain mutation alter therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2008 112:4839-4842.
39. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;2260-2270.
40. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006;354:2542-2551.
41. Hazarika M, Jiang X, Liu Q, et al. Tasigna for chronic and accelerated phase Philadelphia chromosome--positive chronic myelogenous leukemia resistant to or intolerant of imatinib. *Clin Cancer Res* 2008; 14:5325.
42. Giles F, le Coutre P, Bhalla K, et al. A phase II study of nilotinib, a novel tyrosine kinase inhibitor administered to patients with imatinib resistant or intolerant chronic myelogenous leukemia (CML) in chronic phase (CP), accelerated phase (AP) or blast crisis (BC) who have also failed dasatinib therapy (abstract). *Blood* 2006;108:2170.
43. Saglio G, Kim DG, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 2010;362:2251-2259.
44. Cortes J, O'Brien S, Jabbour E, et al. Efficacy of nilotinib (AMN107) in patients with newly diagnosed, previously untreated Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in early chronic phase (abstract). *Blood* 2007;110:17a.
45. Lima L, Bernal-Mizrachi L, Saxe D, et al. Peripheral blood monitoring of chronic myeloid leukemia during treatment with imatinib, second-line agents and beyond. *Cancer* 2011;117:1245-1252.
46. Cortes J, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. A phase 1/2 study of SKI-606, a dual inhibitor of Src and Abl kinases, in adult patients with Philadelphia chromosome positive (Ph+) chronic myelogenous leukemia (CML) or acute lymphocytic leukemia (ALL) relapsed, refractory or intolerant of imatinib. *Blood* 2006;108:54a.
47. Giles FJ, Cortes JE, Jones D, et al. MK-0457, a novel kinase inhibitor, is active in patients with chronic myeloid leukemia or acute lymphocytic leukemia with the T315I BCR-ABL mutation. *Blood* 2007;109:500-502.
48. Borthakur G, Kantarjian HM, Daley G, et al. Pilot study of lonafarnib, a farnesyl transferase inhibitor, in patients with chronic myeloid leukemia in chronic or accelerated phase that is resistant or refractory to imatinib therapy. *Cancer* 2006;106:346-352.
49. Cortes J, Albitar M, Thomas D, et al. Efficacy of the farnesyl transferase inhibitor R115777 in chronic myeloid leukemia and other hematologic malignancies. *Blood* 2003;101:1692-1697.
50. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, log-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2006;91:513-521.
51. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 1998;352:1087-1092.
52. Passweg JR, Walker I, Sobocinski KA, et al. Validation and extension of the EBMT Risk Score for patients with chronic myeloid leukaemia receiving allogeneic haematopoietic stem cell transplants. *Br J Haematol* 2004;125:613-620.

53. Or R, Shapira MY, Resnick I, et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *Blood* 2003;101:441-445.
54. Ruiz-Argüelles GJ, Tarin-Arzaga LC, Gonzalez-Carrillo. Therapeutic choices in patients with Ph-positive CML living in Mexico in the tyrosine kinase inhibitor era: SCT or TKIs? *Bone Marrow Transpl* 2008;42:23-28.
55. Kantarjan H, Cortes J, Guilhot F, et al. Diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. A survey of American and European practice. *Cancer* 2007;109:1365-1374.
56. Aguayo A, García Alvarez E, Cazares-Ordoñez Y, et al. Chronic myeloid leukemia: a clinicopathologic and therapeutic description of a single institution in Mexico city. *Clin Leuk* 2008;2:261-266.
57. Rajappa S, Varadpande L, Paul T, et al. Imatinib mesylate in early phase chronic myeloid leukemia: Experience from a developing country. *Leukemia & Lymphoma* 2008;49(3):554-558.
58. Pavlovsky C, Fernández I, Pavlovsky M, et al. Diez años de seguimiento y monitoreo de 87 pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de cinasa de tirosina: experiencia en FUNDALEU, Buenos Aires, Argentina. *Rev Hematol Mex* 2011;12:11-16.
59. Aziz Z, Iqbal J, Akram M, et al. Treatment of chronic myeloid leukemia in the imatinib era. Perspective from a developing country. *Cancer* 2007;109:1138-1144.
60. Kim DW, Banavali SD, Bunworasate U, et al. Chronic myeloid leukemia in the Asia-Pacific region:current practice, challenges and opportunities in the targeted therapy era. *Leukemia research* 2010;
61. Cortes J, De Saouza C, Ayala-Sánchez M, et al. Current patient management of chronic myeloid leukemia in Latin America. *Cancer* 2010;116:4991-5000.
62. Mahon FX, Réa D, Guilhot J et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective multicentre Stop imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:1029-1035.
63. Ross DM, Grigg A, Schwarer A, et al. The majority of chronic myeloid leukaemia patients who cease imatinib after achieving a sustained complete molecular response (CMR) remain in CMR, and any relapses occur early. *Blood* 2008;112(suppl 1) 402-403.