

## Leucemia mieloide crónica en remisión molecular mayor después de 44 meses sin tratamiento

### Chronic myeloid leukemia in molecular remission greater than 44 months without treatment.

Carlos S Ron-Guerrero,<sup>1</sup> Ana Lucía Ron-Magaña<sup>2</sup>

#### Resumen

Se comunica el caso de una paciente de 44 años de edad, con diagnóstico de leucemia mieloide crónica desde octubre de 2006. Se calculó su índice pronóstico de Sokal y Hasford, con resultado de bajo riesgo en ambos. La remisión hematológica se logró en seis semanas. Recibió imatinib durante 55 meses, luego nilotinib durante 37 meses, con un total de 92 meses de tratamiento con inhibidores de tirosina-kinasa. La paciente permanece en remisión molecular mayor a 44 meses sin tratamiento (transcriptos indetectables) hasta el momento de este reporte.

**PALABRAS CLAVE:** Leucemia mieloide crónica; imatinib; nilotinib.

#### Abstract

We report the case of a 44-year-old woman with a diagnosis of chronic myeloid leukemia since October 2006. Her prognostic index of Sokal and Hasford was calculated, with a low risk result in both. The hematological remission was achieved in 6 weeks. He received imatinib for 55 months, then nilotinib for 37 months, total 92 months of treatment with tyrosine kinase inhibitors. The patient remains in molecular remission greater than 44 months without treatment (undetectable transcripts) until the moment of this report.

**KEYWORDS:** Chronic myeloid leukemia; Imatinib; Nilotinib.

<sup>1</sup> Hospital General Dr. Aquiles Calles Ramírez, ISSSTE, Tepic, Nayarit, México.

<sup>2</sup> Servicio de Hematología y Trasplantes, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

**Recibido:** 20 de abril de 2018

**Aceptado:** 18 de junio de 2018

#### Correspondencia

Carlos S Ron Guerrero  
carlosronguerrero@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Ron-Guerrero CS, Ron-Magaña AL. Leucemia mieloide crónica en remisión molecular mayor después de 44 meses sin tratamiento. Hematol Méx. 2018 octubre-diciembre;19(4):231-236.

## ANTECEDENTES

La leucemia mieloide crónica es una enfermedad mieloproliferativa que se distingue por la existencia del cromosoma Filadelfia caracterizado por t(9;22) (BCR;ABL), esta mutación condiciona la sobreproducción celular de la serie mielocítica, con la acumulación en sangre periférica de neutrófilos maduros y células inmaduras mielocíticas (promielocitos, mielocitos, metamielocitos), basofilia y frecuentemente eosinofilia.

Representa 10% de las leucemias, ocurre a la edad promedio de 67 años, aunque puede manifestarse en edad infantil. La supervivencia de los pacientes ha cambiado diametralmente; en la era anterior al descubrimiento de los inhibidores de la tirosina-cinasa, los pacientes sobrevivían, en promedio, tres años. La muerte casi siempre se debía a la transformación de la fase crónica a una fase acelerada y transformación blástica.

En la actualidad, con el tratamiento con inhibidores de la tirosina-cinasa, más de 50% de los pacientes están vivos a 10 años. El trasplante alogénico era la única forma de curación de la leucemia mieloide crónica, con supervivencia de 50% de los casos trasplantados, pero este procedimiento estaba limitado a pacientes elegibles con donador disponible. Desde el año 2000 se han desarrollado varios inhibidores de la tirosina-cinasa. El primero de ellos fue imatinib y posteriormente nilotinib, dasatinib, bosutinib (específico para la mutación T315I) y radotinib.

De acuerdo con las pautas actuales es recomendable que la mayoría de los pacientes que consigue la remisión con inhibidores de la tirosina-cinasa continúe tomando este medicamento de manera indefinida. La gran interrogante es ¿podría la leucemia mieloide crónica ser curada con estos inhibidores de la tirosina-cinasa? Muchos estudios están en proceso y el consenso hasta ahora es que la suspensión del tratamiento

en pacientes con remisión molecular mayor (RMM) ocasiona recidiva de la leucemia mieloide crónica en poco más de la mitad de los pacientes en los primeros dos años de haber suspendido el tratamiento.

Se comunica el caso de una paciente con diagnóstico de leucemia mieloide crónica establecido en octubre de 2006, que recibió tratamiento con imatinib, luego nilotinib, para después suspender cualquier tipo de tratamiento contra la leucemia mieloide crónica desde hace 44 meses y en quien se reporta, al momento de este informe (marzo de 2018), remisión molecular mayor mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se discute la evidencia que existe para suspender el tratamiento con inhibidores de la tirosina-cinasa en pacientes con leucemia mieloide crónica.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 34 años de edad, recibida el 17 de octubre de 2006 en el servicio de Hematología del Hospital General Dr. Aquiles Calles Ramírez, enviada de la Unidad Médica Familiar de San Felipe Aztatán, Nayarit, por tener una cuenta leucocitaria de 69,400/mm<sup>3</sup>.

La paciente había tenido una consulta al servicio de Otorrinolaringología el 6 de junio de 2005 por vértigo y lipotimia, la revisión del especialista fue normal y concluyó en probable hipotensión arterial de origen reflejo.

Negó consumo de sustancias tóxicas, tabaco o alcohol o cualquier otro antecedente médico de importancia.

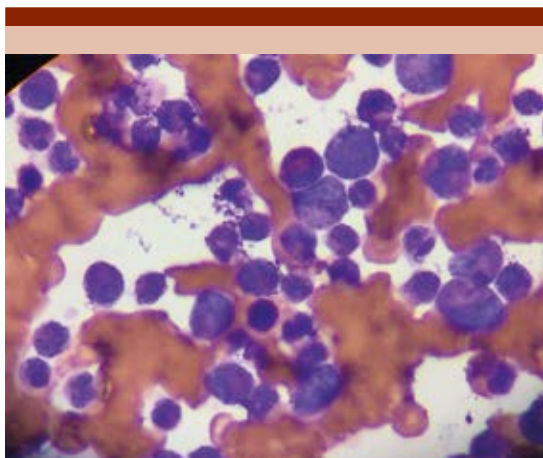
La paciente inició cuatro meses previos con debilidad, fatiga fácil, cefalea y vértigos. Los estudios preliminares mostraron hemoglobina de 11.0 g/dL, hematócrito de 34%, volumen globular medio de 90.7 fl, plaquetas de 411,000/mm<sup>3</sup>,

leucocitos de  $69,400/\text{mm}^3$ , la fórmula diferencial mostró 65% de neutrófilos, 7% de linfocitos, 9% mielocitos, 3% metamielocitos, 13% neutrófilos en banda y 3% eosinófilos.

El examen físico mostró palidez ligera de mucosas y tegumentos, sin adenomegalias, el área cardiopulmonar estaba normal, con bazo palpable a 5 cm por debajo del reborde costal izquierdo. No se encontró otra alteración durante el examen físico.

La biopsia de médula ósea (**Figura 1**) se encontró compatible con leucemia mieloide crónica. Se envió muestra para estudio citogenético y PCR para mutación BCR/ABL. Se calculó el índice de riesgo de Sokal y Hasford, ambos fueron de riesgo bajo.

Se inició tratamiento con imatinib (octubre 18 de 2006) a dosis de 400 mg/día y seis semanas después (noviembre 30 de 2006) la citometría hemática reportó respuesta hematológica completa con Hb de 12.5 g/dL, leucocitos  $3,750/\mu\text{L}$ , plaquetas  $108,000/\mu\text{L}$ , con diferencial normal y el bazo no palpable. El tratamiento se administró hasta mayo de 2011 (55 meses) y fue sustituido



**Figura 1.** Extendido de la médula ósea en octubre de 2006 que muestra la proliferación mielocítica de la leucemia mieloide crónica.

por nilotinib a dosis de 600 mg/día, debido a que no se contaba con imatinib en la institución. En mayo de 2014 se le realizó estudio molecular mediante PCR que evidenció remisión molecular mayor y en julio de 2014 se suspendió el tratamiento por decisión de la paciente. El nilotinib se administró durante 37 meses. La paciente recibió atención médica sólo con evaluaciones clínicas y citometría hemática cada dos meses. En marzo de 2018, después de 44 meses sin tratamiento, el estudio molecular por PCR encontró la mutación BCR/ABL no detectable (**Figura 2**).

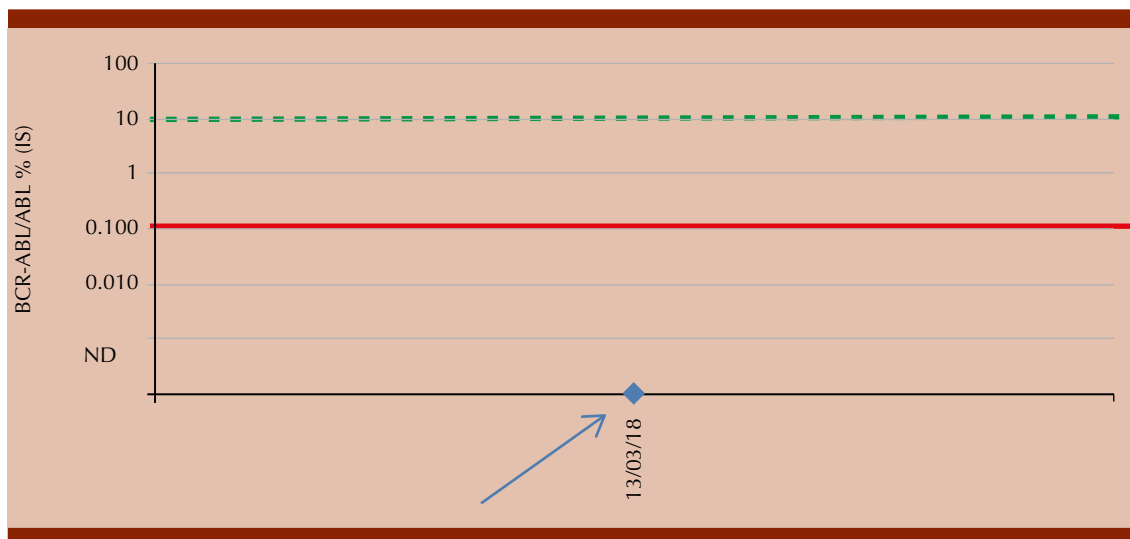
## DISCUSIÓN

Desde los resultados del estudio IRIS, una serie de investigaciones han dado constancia del beneficio de los inhibidores de la tirosina-cinasa. La comparación de interferón alfa más citarabina a dosis bajas con imatinib evidenció la superioridad de los inhibidores de la tirosina-cinasa en las respuestas hematológicas, citogenéticas, tolerabilidad y menor progresión a una fase acelerada o crisis blástica.<sup>1</sup>

A casi 11 años de seguimiento en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con imatinib, no se han encontrado efectos adversos tóxicos inaceptables.<sup>2</sup>

Dosis más altas de imatinib (600-800 mg/día) producen respuestas moleculares más profundas y más tempranas; sin embargo, no muestran mejor supervivencia total en comparación con los pacientes que reciben la dosis de 400 mg/día.<sup>3</sup>

Los inhibidores de la tirosina-cinasa de segunda línea, como nilotinib, dasatinib, bosutinib, se prescriben cuando imatinib ya no es efectivo. Los estudios comparativos de imatinib con nilotinib han resultado más potentes a favor de nilotinib con mayor efectividad en las remisiones completas citogenéticas (CCyR), profundidad mayor y más tempranas de la remisión molecular mayor.<sup>4</sup>



**Figura 2.** Reporte del estudio efectuado en marzo de 2018 que muestra la remisión molecular mayor de la mutación BCR/ABL.

El dasatinib se comparó con imatinib y aquél produjo respuestas más profundas y rápidas, con perfil diferente de efectos colaterales.<sup>5</sup> El dasatinib produjo respuestas altas de remisiones completas citogenéticas (84 *versus* 69) comparado con imatinib. La remisión molecular fue mayor a 12 meses (59 *versus* 44), pero, después de una vigilancia de tres años, se estimó que la supervivencia total fue similar (97% para cada uno). La supervivencia libre de progresión fue de 93 *versus* 90% y la supervivencia libre de recaída fue de 91 *versus* 88%.

En el estudio BELA fase III se comparó bosutinib (500 mg/día) *versus* imatinib (400 mg/día) en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica. Después de 12 meses se encontró que bosutinib tuvo respuestas citogenéticas más rápidas en un principio, pero fueron similares a 12 y 24 meses de seguimiento, con remisión molecular mayor más profunda con el bosutinib, pero igual a 24 meses.<sup>6</sup>

El ensayo BFORE comparó bosutinib (400 mg/día) *versus* imatinib (400 mg/día) en pacientes

con leucemia mieloide crónica en fase crónica, el bosutinib resultó con frecuencias más altas de respuesta en la remisión molecular mayor (47 *versus* 37%) y en remisiones completas citogenéticas (77 *versus* 66%) a 12 meses de seguimiento.<sup>7</sup>

El radotinib es un inhibidor de la tirosina-cinasa de segunda generación aprobado en Corea para el tratamiento inicial de la leucemia mieloide crónica o en la leucemia mieloide crónica resistente a otros inhibidores de la tirosina-cinasa. Cuando se comparó con imatinib, radotinib alcanzó respuestas citogenéticas y moleculares más rápidas.

En el ensayo RERISE se compararon las dosis de 300 y 400 mg de radotinib *versus* imatinib (400 mg/día). Radotinib alcanzó remisión molecular mayor y remisiones completas citogenéticas mayores a 12 meses y respuesta molecular temprana a tres meses. Las respuestas fueron similares con ambas dosis de radotinib.<sup>8</sup>

En la actualidad, la única opción curativa de la leucemia mieloide crónica es el trasplante de

células hematopoyéticas (TCP). Sin embargo, éste se asocia con morbilidad y mortalidad incrementadas. Así pues, el trasplante de células hematopoyéticas no se ofrece como terapia inicial, excepto en circunstancias especiales. Un ensayo clínico efectuado en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica que recibieron trasplante después de haber fallado con imatinib, mostró frecuencia de mortalidad relacionada con el procedimiento de 8%, enfermedad de injerto contra huésped de 54%, con 36% de cronicidad. La supervivencia total fue de 88%, lo que demuestra seguridad postrasplante después del tratamiento inicial fallido con imatinib.<sup>9</sup>

La ventaja del trasplante de células hematopoyéticas de primera intención, con vistas a curación, se limita a pacientes jóvenes que tengan un donador familiar HLA compatible, menor de 20 años, donador varón, fase crónica y con el diagnóstico de leucemia mieloide crónica de no más de 12 meses (riesgo 0 en el sistema del grupo Europeo para el trasplante de leucemia mieloide crónica).

¿Podrá suspenderse el tratamiento con los inhibidores de la tirosina-cinasa sin riesgo de recaída? Los pacientes frecuentemente solicitan la posibilidad de suspender el tratamiento de inhibidores de la tirosina-cinasa, ya sea por el costo del medicamento, por el deseo de un embarazo o por alguna otra razón. La suspensión de un inhibidor de la tirosina-cinasa sin recaída ocurre en alrededor de 15 a 20% en los pacientes con BCR-ABL indetectable durante dos años. El éxito de la suspensión del tratamiento a largo plazo puede esperarse en menos de 10 a 15% de los pacientes nuevamente diagnosticados.<sup>10</sup>

La suspensión del tratamiento con inhibidores de la tirosina-cinasa contra leucemia mieloide crónica requiere vigilancia estrecha con la medición de las concentraciones del transcrito BCR-ABL1 cada cuatro a seis semanas durante los primeros

6 a 12 meses. Los estudios que han investigado la suspensión del tratamiento con inhibidores de la tirosina-cinasa son los siguientes:

- El estudio STIM, para la suspensión del imatinib en 100 pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica (FC), quienes tuvieron los transcritos de BCR-ABL1 indetectables durante dos años por lo menos, con media de vigilancia de seis años; se reportó remisión molecular en 43% a seis meses y 38% a 60 meses.<sup>11</sup>
- El estudio TWISTER evaluó la suspensión de imatinib en 40 pacientes quienes tenían remisión molecular mayor ( $\geq 4.5$  log) por lo menos dos años. A dos años sin tratamiento 47% continuó en remisión. Los pacientes que previamente habían recibido además interferón tuvieron probablemente menos recaída que los que sólo habían recibido imatinib (33%) y permanecieron en remisión dos años después de suspender el medicamento.<sup>12</sup>
- El estudio STOP 2G-TKI evaluó la suspensión de dasatinib o nilotinib en 60 pacientes que alcanzaron remisión molecular<sup>4,5</sup> por lo menos tres años. La vigilancia fue en promedio de 47 meses, 43% de los pacientes recayeron en promedio a los cuatro meses. Ninguno progresó a fase acelerada o crisis blástica durante la fase tres sin tratamiento y todos los pacientes volvieron a remitir después de reiniciar el tratamiento.<sup>13</sup>
- Los estudios ENESTfreedom y ENESTop evaluaron la suspensión de nilotinib después de alcanzar la remisión molecular<sup>4,5</sup> por lo menos tres años. Ambos estudios reportaron que cerca de la mitad de los pacientes permanecieron en remisión molecular mayor y más de 90% de los pacientes que recayeron de nuevo volvieron

a alcanzar la remisión molecular mayor al reiniciar el tratamiento con nilotinib.<sup>14</sup>

No existen pautas específicas que guíen en la conducta del caso comunicado, en el que se administraron dos tratamientos distintos; sin embargo, la paciente ha permanecido 44 meses en remisión molecular mayor sin tratamiento y es esperable que permanezca en remisión molecular mayor como 50% de los pacientes descritos en los estudios en los que los inhibidores de la tirosina-cinasa se han suspendido. Mientras no exista evidencia más sólida, la decisión de suspender el tratamiento con inhibidores de la tirosina-cinasa deberá evaluarse siempre de forma individual, considerando los riesgos y beneficios y en consenso con el paciente.

## REFERENCIAS

1. O'Brien SG, 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.
2. Hochhaus A, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2017;376:917.
3. Hehlmann R, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia* 2017;31:2398.
4. Wang J, et al. Phase 3 study of nilotinib vs imatinib in Chinese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTchina. *Blood* 2015;125:2771.
5. Kantarjian HM, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012;119:1123.
6. Cortes JE, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol* 2012;30:3486.
7. Cortes JE, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: Results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol* 2018;36:231.
8. Kwak JY, et al. Phase III Clinical Trial (RERISE study) Results of Efficacy and Safety of Radotinib Compared with Imatinib in Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res* 2017;23:7180.
9. Saussele S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood* 2010;115:1880.
10. Apperley JF. TWIST it but don't spin it. *Blood* 2013;122:470.
11. Etienne G, et al. Long-term follow-up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2017;35:298.
12. Ross DM, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood* 2013;122:515.
13. Rea D, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood* 2017;129:846.
14. Hochhaus A, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. *Leukemia* 2017;31:1525.a