



¿Qué resultados logran los pacientes que cursan con leucemia mieloide crónica actualmente?

What results do patients who currently have chronic myeloid leukemia achieve?

Juan Manuel Pérez-Zúñiga,¹ Felipe de Jesús Vicenteño-Luna,² Rodrigo Reséndiz-Olea,¹ Annel Martínez-Ríos,¹ René García-Sánchez³

Resumen

ANTECEDENTES: La leucemia mieloide crónica es una neoplasia mieloproliferativa; los inhibidores de tirosin cinasa son fármacos eficaces en el tratamiento de esta enfermedad, en el ISSSTE se cuenta con imatinib, nilotinib y dasatinib.

OBJETIVOS: Conocer el número de casos de leucemia mieloide crónica de 2005 a 2016, identificar las características clínicas, medir el grado de respuesta y la supervivencia.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo, transversal, observacional y explicativo, efectuado de 2005 a 2016, en el que se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de leucemia mieloide crónica, con cualquier fase de la enfermedad y en tratamiento con cualquiera de los inhibidores de tirosin cinasa.

RESULTADOS: Se incluyeron 31 casos (55.2% mujeres); la mediana de edad fue 62 años. El 72.4% estaba en fase crónica, 27.6% en fase acelerada y ninguno en fase blástica. La respuesta hematológica fue de 94.1, 90 y 96%; la respuesta citogenética completa a 12 meses fue de 69.2, 60 y 57%; la respuesta molecular mayor se documentó en 62.9, 68.6 y 69.1% para imatinib, nilotinib y dasatinib, respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad en este grupo a cinco años fue de 83%. La supervivencia global a cinco años fue de 94%.

CONCLUSIONES: Independientemente del inhibidor prescrito se logran respuestas hematológicas superiores a 90%, citogenéticas completas en alrededor de 60% a 12 meses y moleculares mayores de 60% en un hospital del ISSSTE.

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

Abstract

BACKGROUND: Chronic myeloid leukemia is a myeloproliferative disease; the most effective drugs in the treatment of this disease are imatinib, nilotinib and dasatinib. Those drugs are available at the ISSSTE.

OBJECTIVES: To know the number of chronic myeloid leukemia cases, to identify the clinical characteristics and to measure the degree of response to tyrosine kinase inhibitors and the survival.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective, cross-sectional, observational and explanatory study was done from 2005 to 2016, including patients over 18 years of age, with a diagnosis of chronic myeloid leukemia; with any of the three phases of the disease and treatment with any of the tyrosine kinase inhibitors.

RESULTS: There were included 31 cases (55.2% women); the median age was 62 years; 72.4% were in chronic phase, 27.6% in accelerated phase and none in the blast phase. The haematological response was of 94.1%, 90% and 96%; the complete cytogenetic response at 12 months was of 69.2%, 60% and 57% and the major molecular response was of 62.9%, 68.6%, 69.1% of the patients treated with imatinib, nilotinib or dasatinib, respectively. Disease-free survival at 5 years was of 83% and global survival at 5 years was of 94%.

CONCLUSION: Independently of the inhibitor prescribed, the hematologic response is achieved in more than 90%, the complete cytogenetics around 60% at 12 months and major molecular almost 60% in a ISSSTE hospital.

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

¹ Hematólogo

² Médico residente de cuarto año de Medicina Interna.

³ Jefe del Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, ISSSTE, Ciudad de México.

Recibido: 1 de octubre 2018

Aceptado: 26 de marzo 2019

Correspondencia

Juan Manuel Pérez Zúñiga

kbzaz@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Pérez-Zúñiga JM, Vicenteño-Luna FJ, Reséndiz-Olea R, Martínez-Ríos A, García-Sánchez R. ¿Qué resultados logran los pacientes que cursan con leucemia mieloide crónica actualmente? Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):696-702.

<https://doi.org/10.24245/mim.v35i5.26210>

ANTECEDENTES

La leucemia mieloide crónica es una enfermedad mieloproliferativa clonal, con origen en células hematopoyéticas troncales, debido a la existencia del cromosoma Filadelfia, la marca característica de esta enfermedad es la traslocación recíproca entre el cromosoma 9 y el cromosoma 22.¹ El gen de fusión en esta enfermedad es el BCR/ABL1, esta oncoproteína favorece el crecimiento y replicación a través de las vías RAS, RAF, JUN y STAT.² La incidencia es de 0.5 a 2 casos por cada 100,000 habitantes, pero puede variar en cada región geográfica,³ tiene predominio por hombres y prevalencia estimada de 10 a 12 casos por 100,000 habitantes.⁴ Representa aproximadamente 15% de todas las leucemias y es rara en menores de 40 años; la mediana de edad es de alrededor de 60 años.⁵ En México no existe información epidemiológica nacional sólida.

El tratamiento ha cambiado a través de los años desde su primera descripción, comienza con el uso de soluciones con arsénico en el siglo XIX, la radioterapia, seguido de la incorporación de agentes de quimioterapia, como busulfán e hidroxicarbamida, y la llegada de inmunomoduladores, como el interferón alfa en el siglo XX.⁶ El trasplante de médula ósea representaba la mejor opción de tratamiento en el decenio de 1980, con tasa alta de mortalidad.⁷ Pero con el conocimiento de la biología de la enfermedad asociada con el cromosoma Filadelfia con gen de fusión BCR/ABL1 aparecieron los nuevos agentes, los inhibidores de tirosin cinasa (ITKs), desplazando a cada uno de los tratamientos a condiciones específicas en los distintos espectros de la enfermedad.⁸ La enfermedad suele tener una fase crónica con curso entre tres y cinco años, seguida de una fase acelerada y una fase blástica que generalmente son fatales o difíciles de tratar.⁹

Los inhibidores de tirosin cinasa aparecieron en el decenio de 1990, el imatinib fue el primero de esta familia, se une al bolsillo de unión del ATP de la conformación inactiva de ABL evitando de esta forma su conversión a la forma activa en la oncoproteína p210 de BCR/ABL1, bloqueando señalizaciones por c-kit, PDGFR y EGFR.¹⁰ En el primer ensayo clínico con imatinib, realizado por Druker y colaboradores, se obtuvo respuesta en 53 de 54 pacientes en las primeras cuatro semanas, lo que generó grandes expectativas en esta enfermedad;¹¹ sin embargo, el estudio IRIS demostró la utilidad clínica más importante para el imatinib.¹² En 2007 fue aprobada la administración de nilotinib para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, porque incluso 20% de los pacientes no alcanzaban respuesta citogenética debido a resistencia. El nilotinib es un inhibidor de tirosin cinasa de segunda generación que se une selectivamente al bolsillo ABL y es incluso 20 veces más potente que la inhibición de imatinib.¹³ El estudio ENESTnd demostró a 12 meses mayor tasa de respuesta citogenética completa y molecular mayor en los brazos de nilotinib, 43 y 80% respectivamente en comparación con 22 y 65% para el brazo de imatinib.¹⁴ Dasatinib es otro inhibidor de segunda línea con potencia incluso 325 veces mayor que imatinib, el estudio DASISION demostró a 12 meses una respuesta citogenética mayor confirmada de 77% y molecular mayor de 46% a favor de dasatinib *versus* imatinib de 66 y 28%, respectivamente.¹⁵

En nuestro país existe disponibilidad de imatinib, nilotinib y dasatinib. El ISSSTE cuenta con la aprobación de los tres fármacos para su prescripción en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, por lo que decidimos comunicar los resultados de la administración de inhibidores de tirosin cinasa para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del ISSSTE.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, transversal, observacional y explicativo, basado en los registros de pacientes atendidos en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del ISSSTE de enero de 2005 a enero de 2016 con diagnóstico de leucemia mieloide crónica. Se realizó registro en el comité local de investigación, tras su aprobación y previo consentimiento informado, se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de leucemia mieloide crónica confirmada por la existencia de al menos una prueba confirmatoria: cariotipo con cromosoma Filadelfia, FISH para traslocación 9:22 y BCR/ABL1 cuantitativo para p190, p210(b2a2 y b3a2) y p230, p210 con reporte de escala internacional estandarizado; con cualquiera de las tres fases de la enfermedad: crónica, acelerada y blástica y que hubiesen recibido tratamiento con cualquiera de los inhibidores de tirosin cinasa: imatinib, nilotinib y dasatinib. Se excluyeron los pacientes con datos incompletos o sin carta de consentimiento informado. La fuente primaria de información fue el expediente clínico.

Se construyó una hoja de recolección de datos para tal propósito y se analizó la información con el programa estadístico SPSS de IBM versión 23 (IBM Corp., Armonk, Nueva York, Estados Unidos). El análisis estadístico se realizó con estadística descriptiva para las variables cualitativas, la diferencia entre grupos para variables cualitativas se estimó por prueba χ^2 de Pearson. La diferencia entre medias se realizó con ANOVA para valores paramétricos y Kruskall-Wallis para datos no paramétricos. Las diferencias se consideraron significativas si éstas eran menores de 0.05. La supervivencia se analizó con método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Se incluyeron 31 casos de leucemia mieloide crónica; se eliminaron dos casos por no contar

con información completa para los propósitos de este estudio. De los 29 casos analizados, 16 fueron mujeres y 13 hombres. La mediana de edad fue de 62 años. Aproximadamente 50% de los pacientes estaban asintomáticos al momento del diagnóstico de la enfermedad. La esplenomegalia se documentó en 55.2% de los pacientes. En la biometría hemática se encontró que 93% de los pacientes tenían leucocitosis, anemia en 69%, poliglobulia en 7% y trombocitosis en 51.7% de los casos. Se encontró deshidrogenasa láctica mayor del valor normal en 55.2% de los casos (**Figura 1**). El 72.4% se diagnosticó en fase crónica, 27.6% en fase acelerada y ninguno en fase blástica.

El riesgo por la escala SOKAL se distribuyó como sigue: 79.3% en riesgo bajo, 17.2% en riesgo intermedio y 3.4% en riesgo alto. Por escala de Hasford encontramos 93.2% en riesgo bajo, 3.4% en riesgo intermedio y 3.4% en riesgo alto. En los pacientes que recibieron tratamiento con imatinib el riesgo por EUTOS fue bajo en 93.1% y alto en 6.9%.

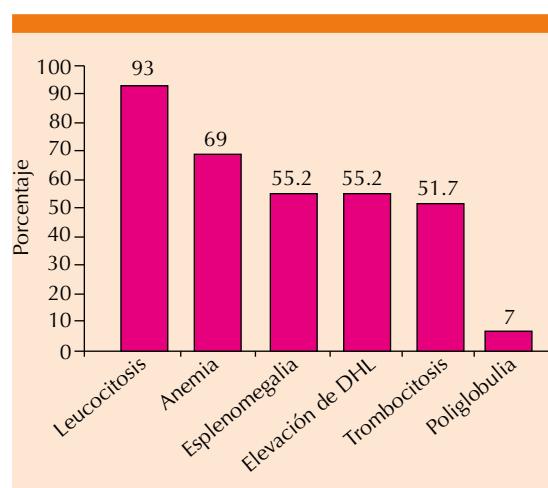


Figura 1. Porcentaje de síntomas y signos más frecuentes en los pacientes diagnosticados con leucemia mieloide crónica.
DHL: deshidrogenasa láctica.

En cuanto al cromosoma Filadelfia identificado en el cariotipo convencional, se documentó en 58.6% de los pacientes, PCR positivo a BCR/ABL se identificó en 79.3%, la detección del cromosoma Filadelfia por método de FISH se contó en 10.3%. Ningún paciente se diagnosticó con las tres técnicas, en tanto que solo 6.8 % de los pacientes contaron con dos métodos. Las alteraciones citogenéticas asociadas se encontraron en 13.8% de los pacientes, las documentadas fueron 45-X, 47XY +19, 45 X-Y y 47XY +8. En cuanto al punto de ruptura del transcripto en pacientes con BCR/ABL positivo, P210 se encontró en 87.7%, P190 en 8.7%, doble positivo a P190 y P210 en 3.6% y ninguno positivo para P230. Los logaritmos en escala internacional se determinaron con media de 26.1% (IC95%, 6.9-45.4) al diagnóstico en los pacientes con positividad al BCR/ABL.

Tras el diagnóstico de leucemia mieloide crónica todos los pacientes recibieron citorreducción con hidroxiurea. El imatinib en primera línea lo recibieron 58.7% de los pacientes, inhibidores de segunda generación recibieron nilotinib 17.2% de los pacientes y 24.1% dasatinib.

De los pacientes tratados con imatinib en primera línea, la dosis fue de 400 mg cada 24 horas con máximo de 600 mg cada 24 horas. Asimismo, el nilotinib se prescribió a dosis de 600 mg cada 24 horas. Por último, la dosis de dasatinib prescrita fue de 100 mg con intervalo de 70 a 150 mg.

La respuesta hematológica se logró en 94.1% de los pacientes tratados con imatinib, 90% de los tratados con nilotinib y 96% de los pacientes tratados con dasatinib; no se encontró diferencia estadística entre la respuesta hematológica y los inhibidores prescritos. La respuesta se logró en el 100% de los pacientes a las 4 semanas de iniciado el imatinib, a la semana 2 en los pacientes con nilotinib y dasatinib (**Cuadros 1 y 2**).

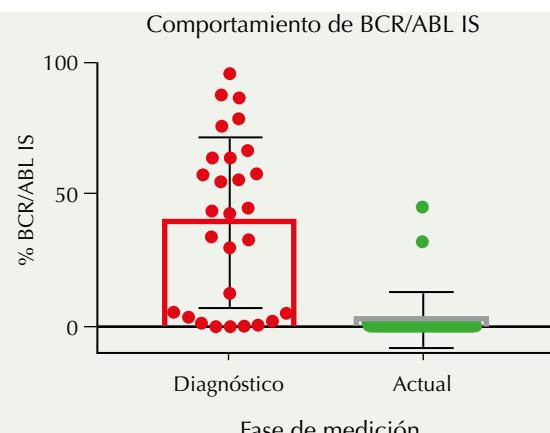
La respuesta citogenética completa a 12 meses se alcanzó en 69.2% de los pacientes tratados con imatinib, 60% en el caso de los tratados con nilotinib y 57% en los pacientes tratados con dasatinib. No se encontró diferencia significativa entre la administración de inhibidores de tirosin cinasa y la respuesta citogenética. De los pacientes que lograron respuesta citogenética completa el tiempo para alcanzarla fue: con imatinib 18 meses, nilotinib 10 meses y dasatinib 8 meses. No se identificaron diferencias entre los inhibidores de tirosin cinasa de segunda generación (nilotinib vs dasatinib), pero sí en los de primera y segunda generación ($p < 0.05$).

La respuesta molecular nula se documentó en 13.6% de los casos, la respuesta molecular menor en 18.2% de los casos, en tanto que se obtuvo respuesta molecular mayor o más profunda en 68.2% de los casos. La respuesta molecular mayor se documentó en 62.9% de los pacientes tratados con imatinib, en 68.6% de los tratados con nilotinib y en 69.1% de los pacientes tratados con dasatinib. No se encontró diferencia entre los inhibidores de tirosin cinasa y la respuesta molecular mayor. El tiempo para lograr la respuesta molecular mayor fue de 12 meses con imatinib, 9 meses con nilotinib y dasatinib. No hubo diferencia estadística entre los grupos. La respuesta molecular temprana no se determinó en ningún caso porque el primer estudio molecular se realizó en todos los casos después de tres meses de iniciado el inhibidor de tirosin cinasa.

El cambio de inhibidor de tirosin cinasa se realizó en 37.9% de los pacientes, las razones fueron: falla en 31% e intolerancia en 6.9% de los casos. No hubo pacientes que experimentaran cambios por resistencia. El 31.8% de los casos sin respuesta molecular no tenían mutaciones identificadas en el ABL. El tiempo de cambio de inhibidor de tirosin cinasa fue de 33 meses como mediana con percentil 25 de 24 meses y percentil 75 de 38 meses.

Cuadro 1. Hallazgos en la biometría hemática y BCR/ABL al diagnóstico de leucemia mieloide crónica y cifras actuales tras la administración de inhibidores de tirosin cinasa, que muestran la normalización de los mismos, excepto en eosinófilos

Biometría hemática	Pre-ITK	Pos-ITK	p
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	157.04	11.28	< 0.05
Neutrófilos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	102.03	7.8	< 0.05
Hemoglobina (g/dL)	10.7	12.7	< 0.05
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	473	257	< 0.05
Eosinófilos (%)	1.91	1.70	No significativo
Basófilos (%)	4.34	0.90	< 0.05
Mielocitos (%)	9.32	0.20	< 0.05
Blastos (%)	1.54	0	< 0.05



Cuadro 2. Grados de respuesta alcanzados por tipo de inhibidor de tirosin cinasa

Respuesta	Imatinib (%)	Nilotinib (%)	Dasatinib (%)	p
Hematológica	94.1	90	96	0.10
Citogenética	69.2	60	57	0.17
Molecular mayor	62.9	68.6	69.1	0.90
Molecular de 4.5 o más profunda	13.3	26	28	0.06

El 17.2% de los pacientes cambiaron de imatinib a nilotinib, 17.2% de imatinib a dasatinib, 3.4% de nilotinib a dasatinib y 3.4% de dasatinib a nilotinib. En la actualidad se encuentra 31% con imatinib, 34.5% con nilotinib y 34.5% con dasatinib.

La supervivencia libre de enfermedad en este grupo a cinco años fue de 83%. La supervivencia global a cinco años fue de 94% (**Figura 2**).

DISCUSIÓN

La administración de inhibidores de tirosin cinasa se ha convertido en el tratamiento estándar para los pacientes con leucemia mieloide crónica en todo el mundo.¹⁶ La supervivencia

en la era imatinib se ha incrementado de forma importante, lo que ha transformado la historia natural de la enfermedad.¹⁷ La normalización de la biometría hemática con remisión de la esplenomegalia es el primer escalón de las respuestas, en nuestro caso fue superior a 90% de los pacientes independientemente del inhibidor administrado, Von Bubnoff reportó que de no lograrlo repercute de forma adversa en las otras respuestas y en la supervivencia.^{18,19}

Las respuestas citogenéticas se encontraron en alrededor de 60% a los 12 meses con los tres inhibidores, lo que es inferior a lo reportado en diversos estudios prospectivos fase III, como el de Cross y su grupo, en el que se alcanzó incluso 80% en los primeros 12 meses en estudio.²⁰

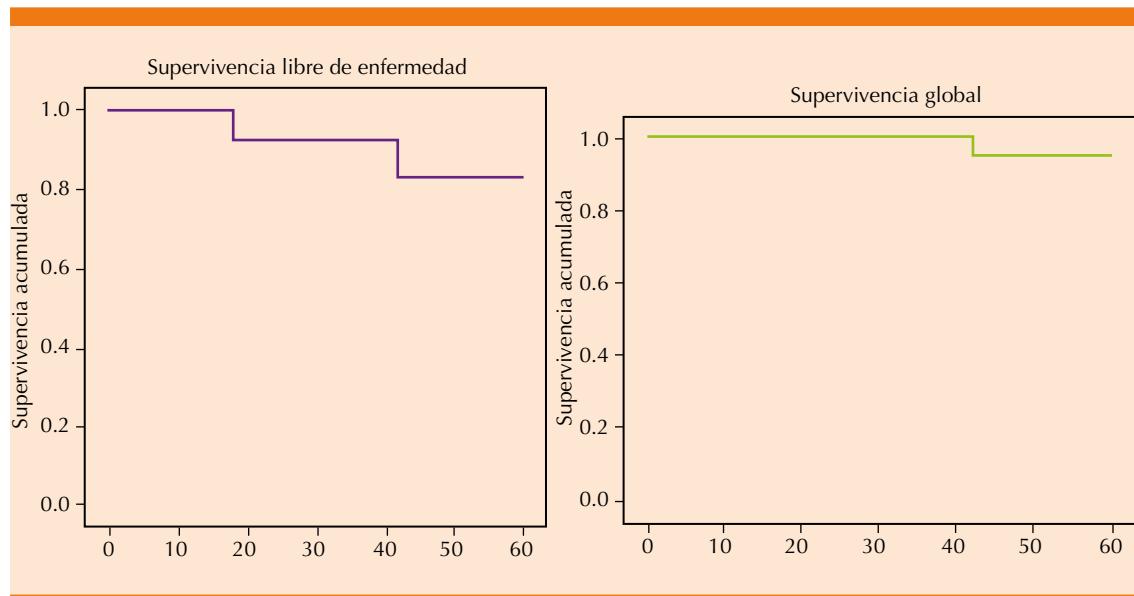


Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad (83%) y supervivencia global (95%) ajustada a cinco años en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de tirosin cinasa.

La respuesta molecular mayor o más profunda se logró en 68%, similar a los resultados reportados por Ayala y colaboradores en México, asimismo, Mahon²¹ destaca la importancia de lograr respuesta de al menos tres logaritmos para la supervivencia libre de eventos y supervivencia global.

El número de pacientes en nuestro estudio es limitado, es solo una descripción y análisis que permite explicar algunas características. No medimos la respuesta molecular temprana. Se realizó análisis de supervivencia pero fue limitado en nuestra muestra. Es, sin duda, una necesidad en nuestro país realizar estudios colaborativos para tener mejores perspectivas epidemiológicas en México.

REFERENCIAS

1. Frazer R, Irvine AE, McMullin MF. Chronic myeloid leukaemia in the 21st century. *Ulster Med Journal* 2007.
2. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol* 2016;91(2):252-265. <https://doi.org/10.1002/ajh.24275>
3. Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Practice and Research: Clinical Haematology* 2009;22(3):295-302. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2009.07.007>
4. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol* 2015. <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2314-2>
5. Chávez-González MA, Ayala-Sánchez M, Mayani H. La leucemia mieloide crónica en el siglo XXI: biología y tratamiento. *Revista de Investigación Clínica* 2009;61(3):221-232. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/revincli/nn-2009/nn093.pdf>
6. Goldman JM. Chronic myeloid leukemia: A historical perspective. *Sem Hematol* 2010;47(4):302-311. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2010.07.001>
7. Innes AJ, Milojkovic D, Apperley JF. Allogeneic transplantation for CML in the TKI era: Striking the right balance. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2016. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.193>
8. Grigg A, Hughes T. Role of allogeneic stem cell transplantation for adult chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Biology of Blood and Marrow Transplantation. J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2006;12(8):795-807. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2006.03.012>

9. Cortes JE, Talpaz M, Kantarjian H. Chronic myelogenous leukemia: a review. *Am J Medicine* 1996;100(5):555-570. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(96\)00061-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(96)00061-7)
10. Baran Y, Saydam G. Cumulative clinical experience from a decade of use: imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *J Blood Med* 2012;3:139-50. <https://doi.org/10.2147/JBM.S29132>
11. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, Sawyers CL. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344(14):1031-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM200104053441401>
12. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Druker BJ. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022457>
13. Weisberg E, Manley P, Mestan J, Cowan-Jacob S, Ray A, Griffin JD. AMN107 (nilotinib): A novel and selective inhibitor of BCR-ABL. *Br J Cancer* 2006. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603170>
14. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, Kantarjian HM. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362(24):2251-2259. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912614>
15. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, Baccarani M. Dasatinib versus Imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Medicine* 2010;362(24):2260-2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002315>
16. Pophali PA, Patnaik MM. The role of new tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Cancer J (Sudbury, Mass)* 2016;22(1):40-50. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000165>
17. Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Blood* 2007;110(8): 2828-2837. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-04-038943>
18. Von Bubnoff N. Prognostic significance of treatment response in CML in view of current recommendations for treatment and monitoring. *Ther Adv Hematol* 2011. <https://doi.org/10.1177/2040620711402415>
19. Ayala M, Ávila E, Domínguez J, Aquino X, Vela J. Diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia in the imatinib mesylate era: report of the experience at "La Raza" Medical Center in Mexico. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2016. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.10.006>
20. Cross NCP, White HE, Müller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2012;26(10):2172-2175. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.104>
21. Mahon FX, Etienne G. Deep molecular response in chronic myeloid leukemia: The new goal of therapy? *Clinical Cancer Research* 2014. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1988>

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.