

# Aspectos actuales de la leucemia mieloide crónica

Álvaro Aguayo-González,\* Elena J. Tuna-Aguilar\*

\* Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 23 años de edad que al momento del diagnóstico acudió a valoración médica fuera del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) por ataque al estado general, saciedad temprana, trombocitosis y leucocitosis a expensas de la serie granulocítica en todas las etapas de maduración. Se le practicó un aspirado de médula ósea (AMO), biopsia de hueso (BxH) y estudio citogenético por bandas G (CG) en médula ósea. La presencia de la traslocación balanceada entre los cromosomas 9 y 22, [(t(9;22)] en 20 metafases analizadas se estableció el diagnóstico de leucemia granulocítica crónica (LGC), cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), en fase crónica. Inicialmente se trató con hidroxiurea tres gramos diarios por vía oral de manera intermitente y únicamente para control de la leucocitosis; la respuesta hematológica fue irregular; sin embargo, esta conducta no ejerce ningún impacto en la respuesta citogenética de los pacientes con LGC, por lo que se inició interferón alfa (IFN $\alpha$ ) y citarabina. Así permaneció hasta que se cambió el tratamiento nuevamente a hidroxiurea por recaída hematológica y falta de respuesta citogenética.

A su ingreso al INCMNSZ se suspendió la hidroxiurea y se inició tratamiento con mesilato de imatinib (IM) a dosis de 400 mg diarios. En ese momento su estudio de citogenética mostró 100% de las metafases analizadas Ph+ sin otras anormalidades citogenéticas asociadas. Después del inicio del tratamiento con IM obtuvo una respuesta hematológica completa y seis meses después se documentó una

respuesta citogenética mayor (RCgM). Sin embargo su mejor respuesta citogenética fue de 32% de células Ph+. En ese mismo mes se evidenció pérdida de la respuesta hematológica manifestada por aumento progresivo de la cuenta de plaquetas y leucocitos en sangre periférica. El AMO mostró fase crónica por criterios morfológicos, así que se escaló la dosis de IM a 600, 800 y finalmente 1,000 mg.

Debido a la falta de respuesta hematológica y aumento del Ph+ a 82% sin anormalidades citogenéticas de aceleración asociadas se agregó citarabina subcutánea al IM sin respuesta, posteriormente se intentó la combinación IM + hidroxiurea sin respuesta, citarabina I.V. con respuesta hematológica parcial. Finalmente desarrolló infiltración leucémica en la piel que se controló con dosis altas de hidroxiurea e IM a dosis altas (1,000 mg/d) con mejoría del cuadro. Se le tomó una muestra de sangre periférica para análisis mutacional en el dominio de activación de BCR-ABL que resultó positivo para la mutación F317L. Se decidió iniciar nilotinib 400 mg v.o. dos veces al día con lo que obtuvo, de manera inicial, una respuesta hematológica completa que perdió en menos de seis meses al documentarse una recaída hematológica y CG con un Ph+ de 87% por FISH. Se envió otra muestra para mutaciones y se buscó nuevamente un donador de médula ósea compatible sin éxito. El nuevo reporte de mutaciones mostró la mutación F317L, ya conocida, pero ahora se había agregado la mutación T315I, por lo que no fue candidata para dasatinib y se dejó solamente con hidroxiurea en espera de obtener homoharringtonina. Desafortunadamente la paciente progresó y falleció en fase blástica de LGC.

## DISCUSIÓN

La LGC es una neoplasia hematológica maligna clonal de las células hematopoyéticas que se caracteriza por hiperplasia y acumulación de los elementos de la serie mieloide en todas las etapas de maduración tanto en la médula ósea como en la sangre periférica.<sup>1</sup>

En los países desarrollados representa aproximadamente 15% de todas las leucemias. En la base de datos del Departamento de Hematología y Oncología del INCMNSZ correspondió a 17% de las leucemias atendidas por los especialistas entre enero 2003 y septiembre 2010. En la mayoría de los estudios clínicos la mediana de edad al diagnóstico es de 55 a 60 años; sin embargo, el rango de edad en países en vías de desarrollo como Brasil, Pakistán y México es de 35 a 44 años.<sup>2</sup> La LGC es discretamente más frecuente en hombres que en mujeres con una relación de género de aproximadamente 1.4-2:1.

El curso clínico de la enfermedad es trifásico con una fase crónica (que dura aproximadamente cinco años), una fase acelerada (de duración aproximada de un año y que en algunos pacientes puede no manifestarse) y una crisis blástica o leucemia aguda de muy mal pronóstico y que eventualmente llevará al paciente a la muerte en 3-6 meses.<sup>1,3</sup> El 80 a 85% de los pacientes son diagnosticados en fase crónica. Los cuadros 1 y 2 muestran algunas características clínicas en la serie del INCMNSZ.<sup>2,4</sup>

Aproximadamente 40 a 50% de los pacientes no tienen síntomas al momento del diagnóstico, por lo que la enfermedad se detecta en exámenes médicos rutinarios. En este sentido los pacientes del INCMNSZ son asintomáticos en 20% al momento del diagnóstico.<sup>4</sup> Los signos y síntomas de la enfermedad están estrechamente relacionados con la mieloproliferación. Domina el cuadro de astenia, adinamia, cefalea y datos asociados a esplenomegalia (dolor en hipocondrio izquierdo, saciedad temprana, masa abdominal, etc.) (Cuadro 1).

La anormalidad citogenética característica en la LGC es la traslocación balanceada entre los cromosomas 9 y 22 t(9;22)(q34;q11) o cromosoma Filadelfia (Ph+). El producto de esta traslocación es un gen quimérico llamado *BCR-ABL* que codifica una proteína funcionalmente anormal llamada P<sup>BCR-ABL</sup> capaz de reproducir por sí misma las características de la enfermedad cuando se inserta en modelos murinos.<sup>5</sup> No se conoce exactamente el estímulo que lleva a la formación de esta proteína. Los modelos mejor estudiados de leucemogénesis mieloide crónica son los relacionados con exposición a radiaciones ionizantes.

Cuadro 1. Características clínicas de una cohorte de pacientes en el INCMNSZ con LGC (n = 99).

• Sexo	
Masculino	47.5%
Femenino	52.5%
• Mediana de edad	37 años (intervalo de 12 a 79 años)
• Síntomas al diagnóstico:	
Hallazgo incidental	20.2%
Síndrome anémico	64.6%
Síndrome hemorragíparo	37.4%
Síndrome febril	46.5%
• Otros síntomas	
Generales	32.3%
Hematológicos	13.1%
Musculoesqueléticos	9.1%
Gastrointestinales	6.1%
Varios sistemas	39.4%
• Signos	
Hepatomegalia	21.7%
Esplenomegalia	58.1%
Adenopatía	22.9%

Cuadro 2. Fase de la LGC al diagnóstico en el INCMNSZ (n = 99).

Fase	%
Crónica	86
Acelerada	7
Blástica	7

Cuadro 3. Respuesta a imatinib en pacientes con LGC en el INCMNSZ (n = 57).

Respuesta	%
Hematológica completa	91.2
Citogenética	88.8
CG completa	88.1
CG parcial	11.9

Las metas del tratamiento de pacientes con LGC son:

- La normalización de los valores de la biometría hemática con ausencia de síntomas y/o visceromegalias, referida como respuesta hematológica completa (RHC).
- La desaparición del Ph+, conocida como respuesta citogenética (RCg).

- En años recientes se reconoce que la respuesta molecular (disminución de transcritos de *BCR/ABL* en pacientes que han alcanzado una RCg) tiene impacto en la supervivencia de los pacientes, sobre todo cuando es menor a tres logaritmos (3 log) de reducción en relación con una medida basal o una cifra < 0.1% en la escala internacional estandarizada actual, medida con RT-PCR cuantitativo.<sup>6,9</sup>

Antes del advenimiento de los nuevos inhibidores de moléculas con actividad de tirocino cinasas (ITKs) el tratamiento de elección era el IFN $\alpha$  combinado con citarabina, ambas drogas administradas por vía subcutánea. Las respuestas citogenéticas eran del orden de 5 a 25% con medianas de supervivencia global de nueve años en pacientes que obtenían y conservaban una respuesta citogenética, al menos mayor (RCgM).<sup>10</sup> El mesilato de imatinib (IM) es una molécula pequeña que inhibe específicamente el punto de unión del ATP (fuente de fósforos y energía) a la molécula de *ABL* responsable de distribuir esos fósforos (energía) a sustratos que en la LGC llevan a la transformación maligna de la célula. El resultado final de esa inhibición es la muerte de las células que contienen la anormalidad Ph+.<sup>5</sup> Los estudios fase II que usaron IM en pacientes previamente tratados con IFN $\alpha$ , como en el caso que se presenta, mostraron una serie de ventajas sobre los tratamientos previamente utilizados para el manejo de la LGC como respuestas citogenéticas mayores (RCgM) de 60% con 89% de los pacientes sin progresión a fases avanzadas de la enfermedad y 95% de pacientes vivos a 18 meses de seguimiento.<sup>11</sup> Hochhaus, *et al.*, han publicado RCgM del orden de 67% con respuestas citogenéticas completas (RCgC) de 57%. El 41% de este grupo de pacientes alemanes permanecían en RCgC a una mediana de seguimiento de cinco años con una supervivencia global a seis años de 76%.<sup>12</sup>

La paciente del presente reporte fue previamente tratada, incluso con INF $\alpha$ , y cuando ingresó al INCMSZ ya se tenía apoyo por el programa GIPAP de Estados Unidos, por lo que fue posible ofrecerle IM.

Como primera línea de tratamiento el estudio IRIS ha demostrado la superioridad del IM sobre el tratamiento estándar (INF $\alpha$  + citarabina) en cuanto a tasas de respuestas hematológicas (95.3 vs. 55.5%), RCgM (85.2 vs. 22.1%), RCgC (73.8 vs. 8.5%) y supervivencia libre de progresión a 18 meses de 96.7 vs. 91.5% ( $P < 0.001$ ).<sup>9</sup> El seguimiento a ocho años del estudio IRIS confirma una supervivencia

libre de eventos de 81% y una supervivencia libre de progresión a fase acelerada y/o blástica de 92%. La supervivencia global (SG) a ocho años es de 85%, pero la SG es de 93% cuando sólo se cuentan muertes asociadas con LGC en el análisis. La toxicidad ha sido aceptable a ocho años de seguimiento; sin embargo, 45% de los pacientes han dejado el protocolo por eventos adversos, 16% por falta de eficacia o progresión.<sup>13</sup>

Aun con los avances en la supervivencia que ha proporcionado el IM, este último grupo de pacientes requiere de estrategias alternativas para su manejo. La falla al tratamiento con IM ha sido definida por los criterios de la *European Leukemia Net* (ELN) en 2006<sup>10</sup> y actualizados en 2009.<sup>14</sup> Varios factores se han asociado con falla al tratamiento, entre ellos destacan:

- Falta de apego.
- Factores que afectan la concentración de la droga en las células (ej. absorción intestinal, metabolismo hepático a través de la isoenzima-3A4 del citocromo p450, unión plasmática a la a1-glicoproteína ácida, y una expresión alterada de los transportadores de la droga como la glicoproteína-P y el transportador de cationes orgánicos [OCT-1]).
- Amplificación o sobreexpresión de *BCR/ABL*.
- Mutaciones de los dominios del asa-P, catalítico y del asa de activación,
- Evolución clonal.<sup>15</sup>

En el caso actual se comprobó que durante algún tiempo la paciente no tomó el medicamento, ya que la madre entregó al personal médico varias cajas de IM sin usar que la paciente guardaba debajo de la cama. Este es un problema común en adolescentes y en este caso no fue la excepción, lo que sin duda llevó al desarrollo de clones resistentes. En primera instancia se documentó una mutación F317L del asa-P de activación que tiene una IC50 de 810 a 1500 nM, lo que la hace altamente resistente a IM.<sup>16</sup>

El conocimiento de los mecanismos de resistencia ha llevado al desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento (dosis altas de IM)<sup>17</sup> y moléculas que han vencido estos inconvenientes como el nilotinib,<sup>18</sup> el dasatinib<sup>19</sup> y el bosutinib,<sup>20-21</sup> que han demostrado una actividad importante en células leucémicas resistentes a IM y representan una esperanza para pacientes con resistencia evidente a la droga (como en este caso).

De acuerdo con los criterios de la ELN la paciente presentó una respuesta inferior a una RCgC después

de 18 meses de tratamiento y posteriormente una pérdida de la respuesta hematológica y citogenética, lo que la catalogó como una falla franca a tratamiento con IM. En ese momento no hubo reporte de mutaciones, por lo que se decidió escalar la dosis de IM de acuerdo con el estudio de Cortés, *et al.*, en pacientes que habían fallado a INF $\alpha$  y posteriormente a 400 mg de IM, como en este caso. En dicho estudio se escaló el IM a 800 mg al día observándose 60% de respuestas hematológicas y RCgM en 40% de los pacientes.<sup>22</sup> De acuerdo con la actualización a 61 meses de seguimiento de pacientes escalados a 600 y 800 mg/d, 69% de 74 pacientes permanecían vivos con una supervivencia libre de eventos a dos y tres años de 57 y 47% y una supervivencia global de 84 y 76%. Es de notar que 88% de los pacientes con una RCgM sostuvieron su respuesta a dos años. Setenta y seis por ciento de los pacientes continuaban con 100% de la dosis escalada asignada a 12 meses.<sup>23</sup>

Otro estudio en pacientes con LGC vírgenes a tratamiento, quienes recibieron 800 mg de IM al día, obtuvo una RCgM en 96% y una RCgC en 90% de los casos, con 100% de pacientes libres de fase acelerada y blástica a 15 meses de seguimiento.<sup>17</sup> El estudio TOPS<sup>24</sup> y el estudio italiano GIMEMA<sup>25</sup> han confirmado la superioridad en cuanto RCgC y respuestas moleculares mayores (RMM) de 800 mg *vs.* 400 mg en pacientes de reciente diagnóstico a 12 meses; sin embargo, dicha diferencia es menos evidente (incluso pierde significancia estadística) después de 18 meses de tratamiento. La paciente de este caso no obtuvo mayor beneficio del aumento de dosis (se sospechaba que aún no tenía buen apego al tratamiento) y cuando finalmente se obtuvo el resultado del primer estudio de mutación (F317L) la decisión era cambiar de tratamiento a cualquiera de las nuevas moléculas disponibles en el INCMNSZ bajo protocolo de uso compasivo: nilotinib o dasatinib.

No existen guías para decidir qué tratamiento se debe continuar después de la falla a IM con las mutaciones resistentes al mismo. Los estudios más representativos de ambas moléculas señalan a ambas drogas como altamente activas en este escenario, excepto para la mutación T315I.<sup>18,19</sup> El estudio START-C reclutó 387 pacientes intolerantes o resistentes a IM que fueron tratados con 70 mg dos veces al día de dasatinib.<sup>26</sup> Con una mediana de seguimiento de 15.2 meses, 59% de los pacientes tuvieron una RCgM con todos los genotipos de *BCR/ABL* excepto con la mutación T315I. No se había alcanzado la mediana de supervivencia libre de progresión ni supervivencia global. La toxicidad de dasatinib a esas dosis (confirmada en otros estudios) fue derrame pleural en 27%

de los casos, de los cuales 6% fue de grado 3-4. Posteriormente, basados en el estudio de Shah, *et al.*, la FDA reconsideró y aprobó la dosis de 100 mg/día en una toma, lo que disminuyó significativamente la toxicidad no hematológica de este compuesto.<sup>27</sup>

Por otro lado, el estudio fase II con nilotinib en pacientes que han fallado o son intolerantes a IM muestra que con 800 mg al día y una mediana de seguimiento de 13 meses, 57% tenía una RCgM y 41% un RCgC, 84% de los pacientes mantenía una RCgM a 18 meses, 64% estaba libre de progresión a fases avanzadas de la LGC y 91% de supervivencia global a 18 meses.<sup>18</sup> La toxicidad no hematológica 3-4 fue < 2% y sobresalían la alteración de la prueba de función hepática, amilasemia y prolongación de QTc (0.9%). La droga demostró actividad contra las líneas celulares mutadas en *BCR-ABL*, excepto T315I. Debe subrayarse que los resultados de éstos y otros estudios similares con ambas drogas no deben compararse sin tener en cuenta que los criterios de inclusión y de exclusión, y las poblaciones difieren en algunos aspectos y que no existen estudios aleatorios que comparen nilotinib contra dasatinib en el mismo escenario.

Basados en las características de la paciente, eficacia similar de ambas drogas y en su perfil de toxicidad, se averiguó cuál droga tendría mayor probabilidad de funcionar. Estudios recientes muestran que las mutaciones F317L, V299L, Q252H, y E255K/V tienen un IC<sub>50</sub> mayor de 3 nM *in vitro*, lo que hace a estas líneas celulares un poco más resistentes a dasatinib,<sup>16</sup> pero no así a nilotinib que tiene otro perfil de mutaciones resistentes, por ello se decidió ofrecer nilotinib a la paciente. Desafortunadamente, y después de una respuesta hematológica, la paciente recayó, pero en esta ocasión el estudio mutacional demostró dos mutaciones, la ya conocida F317L y ahora la temida T315I. Esta mutación en el asa-P de *BCR-ABL* ha mostrado ser altamente resistente, pero las características de esta mutación y el conocimiento de vías moleculares alternas, afectadas por *BCR-ABL* han derivado en el estudio de otras moléculas específicas para las que esta mutación no es un problema como ON012380,<sup>28,29</sup> e inhibidores de aurora cinasas, entre otras. Actualmente nuevas moléculas están bajo estudio en ensayos clínicos.

Desafortunadamente la paciente no tuvo un donador compatible y al no ser candidata a tratamiento con dasatinib por la mutación T315I se decidió continuar sólo con control de las cuentas sanguíneas en sangre periférica con hidroxiurea y citarabina cuando fuera necesario.

El IM a dosis de 400 mg al día ha sido el estándar de tratamiento para la fase crónica de la LGC. Su actividad se ha confirmado con el tiempo y su perfil toxicológico la hace una de las drogas más seguras en el tratamiento actual del cáncer.<sup>30</sup> Drogas como nilotinib, dasatinib y bosutinib son también muy eficaces en el tratamiento cuando falla IM y han sido aprobadas para su uso en este escenario alrededor del mundo. La evolución natural de los inhibidores de segunda generación como nilotinib y dasatinib los ha llevado a ser comparados contra IM de forma aleatoria en primera línea de tratamiento. Con un mínimo de seguimiento de 12 meses dasatinib ha mostrado mayores índices de respuesta citogenética completa que IM (77 vs. 66%) y respuestas moleculares mayores (46 contra 28%,  $P < 0.0001$  a favor de dasatinib); dichas respuestas son más rápidas en los pacientes con dasatinib.<sup>31</sup> Por otro lado nilotinib ha documentado respuestas citogenéticas completas a 12 meses de 80 vs. 65% y menores tasas de progresión a fase acelerada y blástica que IM.<sup>32</sup> En algunos países ya se aprobaron los ITK de segunda generación como tratamiento de primera línea en LGC en fase crónica.

Los resultados del tratamiento moderno de la LGC han cambiado la historia natural y el pronóstico de la enfermedad de una manera radical. Nuevos mecanismos de resistencia se conocen a profundidad y se ha explotado este conocimiento para desarrollar moléculas nuevas con capacidad de actuar donde imatinib ha mostrado debilidades (resistencia adquirida). Aún queda espacio para mejorar, ya que hay un número cada vez menor de pacientes que son resistentes o intolerantes a los ITK de segunda generación, pero otras moléculas de tercera generación están llegando ya a estudios en humanos con mecanismos de acción novedosos y habrá que estar pendientes del desarrollo clínico de ellas con la finalidad última de proporcionar al paciente las mejores probabilidades de curación con la menor toxicidad posible. Por supuesto siempre queda la posibilidad de trasplante alogénico de médula ósea para los pacientes con un donador disponible y que se presentan o recaen en fases más avanzadas de la enfermedad, o quienes desarrollan la mutación T315I. Este procedimiento ha perfeccionado sus estrategias de acondicionamiento y cuidados postrasplante y permanece como una herramienta a considerar en el tratamiento de la LGC.<sup>30</sup>

## PREGUNTAS Y RESPUESTAS

1. Dra. Mirza Jacqueline Alcalde-Castro (Residente de primer año de Medicina Interna, Instituto Na-

cional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, INCMNSZ). ¿Qué experiencia hay usando los inhibidores de la tirosin-cinasa en las otras fases de la leucemia?

- Dr. Álvaro Aguayo-González (Departamento de Hematología y Oncología, INCMNSZ). El imatinib se utiliza en dosis de 600-800 mg en fase acelerada. Hay otros inhibidores de tirosis kinasa: nilotinib y dasatinib que han sido efectivos con mejores respuestas que el imatinib en las fases acelerada y blástica con falla o intolerancia al imatinib cuando la dosis es > 400 mg. El problema con el uso de estos agentes sin quimioterapia es que las recaídas son la regla.
- 2. Dra. María Teresa Bourlon-de-los-Ríos (Jefa de Residentes de Medicina Interna, INCMNSZ). Con los datos que comenta parece bastante claro que los inhibidores de TK de segunda línea dan mejores respuestas, pero ¿El perfil de seguridad –es decir, los efectos adversos– es igual para los inhibidores de primera que de segunda línea?
- Dr. Álvaro Aguayo-González. Estudios en fase III, comparando nilotinib y dasatinib con el imatinib en primera línea, han demostrado la superioridad de los ITK de segunda generación en varias mediciones, incluyendo un mejor perfil tóxico, que es muy bajo incluso con imatinib. Las respuestas subóptimas y fracasos terapéuticos son más raros y los índices de evolución de la enfermedad son significativamente más bajos que con imatinib. Tanto uno como el otro tienen pros y contras en términos de los efectos secundarios que puedan provocar. Inquieta un poco el derrame pleural asociado a dasatinib en una pequeña cantidad de pacientes. Con nilotinib la observación de aumento de enzimas pancreáticas, enzimas hepáticas y niveles de glucosa crea incertidumbre acerca de su toxicidad a largo plazo; sin embargo, los efectos serios grado 3-4 son poco frecuentes con todos los ITKs. Es de notar que existió preocupación acerca del perfil de seguridad cardiaca del nilotinib; no obstante, observaciones a largo plazo han desmentido la asociación de nilotinib con trastornos cardíacos graves. Basados en los datos de primera línea presentados en ASH, tanto nilotinib como dasatinib fueron recomendados por los grupos de estudio para su aplicación como tratamiento de primera línea en LMC, ya que ambos probaron ser claramente superiores al imatinib.

3. Dr. Jesús Manuel Naranjo-Cíntora (Residente de segundo año de Medicina Interna, INCMNSZ). ¿Existe algún estudio mexicano en relación con resistencia a imatinib?
- Dr. Álvaro Aguayo-González. Sí: Cervera-Ceballos E. Desarrollo de resistencia molecular al imatinib. Aspectos moleculares de la LGC. *Gaceta Médica de México* 2003; 39(2): 119-21. Cervera comunicó que más de 50% de los pacientes con recaída y quizás cerca de 90% de los pacientes con resistencia al imatinib presentan mutaciones puntuales en BCR-ABL en al menos algunos de los 13 aminoácidos del dominio de kinasa de ABL.
4. Dr. Eduardo Carillo Maravilla. Hace algunos años estuvo en auge intentar la inmunoterapia mediante la autoinmunización de neoplasias con células dendríticas, ¿sabe si se ha intentado realizar este abordaje con la LGC?
- Dr. Álvaro Aguayo-González. Hasta el momento sólo se ha utilizado el interferón alfa como inmunomodulador. Hay datos interesantes usando epítopes muy específicos de BCR-ABL con resultados prometedores. Estoy seguro que veremos más estudios clínicos con nuevas vacunas en los siguientes cinco años.
5. Dr. Eduardo Carillo Maravilla. ¿Se ha determinado con más exactitud en qué momento de la hematopoyesis es más susceptible de ocurrir la translocación?
- Dr. Álvaro Aguayo-González. Sí, en la célula madre hematopoyética.
6. Dr. Carlos Moctezuma-Velázquez (Jefe de residentes de Medicina Interna, INCMNSZ). En sobriedad, ¿hay alguna diferencia si se da tratamiento secuencial, por ejemplo si se da interferón y si falla luego el imatinib, respecto a imatinib desde el inicio?
- Dr. Álvaro Aguayo-González. A la fecha un estudio de un único brazo de imatinib 400 mg/d e INF $\alpha$  pegilado ha sido reportado, aunque 50% de pacientes ha discontinuado el interferón después de un año y 87%, después de dos; 81% continuó con RCgC después de cinco años y 80%, en remisión molecular. Se cree que el imatinib no actúa sobre las células que no están en replicación o quiescentes. La ventaja de usar IFN radica en que parece que el medicamento sí afecta a este grupo de células, las cuales se cree que son causa de las recaídas en algunos pacientes con LGC que

toman imatinib. La ventaja en la respuesta al imatinib es tan importante que actualmente no se utiliza como segunda línea después de falla a interferón, sino como primera línea de tratamiento.

#### REFERENCIAS

1. Quintas-Cardama A, Cortes JE. Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(7): 973-88.
2. Aguayo A, García-Álvarez E, Cazares-Ordoñez Y, Crespo-Solís E, Martínez-Banos D, Guadarrama-Beltrán E, et al. Chronic myeloid leukemia: A clinicopathologic and therapeutic description of a single institution in Mexico City. *Clin Leuk* 2008; 2(4): 261-6.
3. Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Blood* 2007; 110(8): 2828-37.
4. Aguayo A, García-Álvarez E, Cazares-Ordonez Y, Crespo-Solís E, Martínez-Banos D, Elizabeth G-BSW, et al. Chronic Myeloid Leukemia. 15-Years Experience at a Single Institution in Mexico City. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007; 110(11): 4557.
5. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341(3): 164-72.
6. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355(23): 2408-17.
7. Hughes TP, Branford S, White DL, Reynolds J, Koelmeyer R, Seymour JF, et al. Impact of early dose intensity on cytogenetic and molecular responses in chronic-phase CML patients receiving 600 mg/day of imatinib as initial therapy. *Blood* 2008; 112(10): 3965-73.
8. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, 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(15): 1423-32.
9. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. 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.
10. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, 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(6): 1809-20.
11. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002; 346(9): 645-52.
12. Hochhaus A, Druker B, Sawyers C, Guilhot F, Schiffer CA, Cortes J, et al. Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha treatment. *Blood* 2008; 111(3): 1039-43.
13. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP, et al. International randomized study of interferon vs. ST1571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009; 114(22): 1126.
14. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of con-

- cepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27(35): 6041-51.
15. Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2005; 105(7): 2640-53.
  16. Muller MC, Cortes J, Kim D, Druker B, Erben P, Pasquini R, et al. Dasatinib efficacy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) and pre-existing BCR-ABL mutations. *Blood* 2008; 112(11): Abstr 449.
  17. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Garcia-Manero G, Verstovsek S, Giles F, et al. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004; 103(8): 2873-8.
  18. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007; 110(10): 3540-6.
  19. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006; 354(24): 2531-41.
  20. Gora-Tybor J, Robak T. Targeted drugs in chronic myeloid leukemia. *Curr Med Chem* 2008; 15(29): 3036-51.
  21. Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, Magistroni V, Perini P, Marella M, et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol* 2009; 27(3): 469-71.
  22. Cortes J, Giles F, O'Brien S, Thomas D, Garcia-Manero G, Rios MB, et al. Result of high-dose imatinib mesylate in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha. *Blood* 2003; 102(1): 83-6.
  23. Jabbour E, Kantarjian HM, Jones D, Shan J, O'Brien S, Reddy N, 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(10): 2154-60.
  24. Cortes J, Baccarani M, Guilhot F, Druker B, Branford S, Kim DW, et al. A Phase III, randomized, open-label study of 400 mg versus 800 mg of imatinib mesilate (IM) in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) using molecular endpoints: 1-year results of tops (tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity) study. *Blood* 2008; 112(11): Abstr 335.
  25. Baccarani M, Castagnetti F, Simonsson B, Porkka K, Haznedaroglu I, Nagler A, et al. Cytogenetic and Molecular Response to Imatinib in High Risk (Sokal) Chronic Myeloid Leukemia (CML): Results of an European leukemianet prospective study comparing 400 mg and 800 mg front-line. *Blood* 2008; 112(11): Abstr 185.
  26. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, Lipton JH, Apperley JF, Druker BJ, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007; 109(6): 2303-09.
  27. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, Rea D, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH, et al. 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(19): 3204-12.
  28. Gumireddy K, Baker SJ, Cosenza SC, John P, Kang AD, Robell KA, et al. A non-ATP-competitive inhibitor of BCR-ABL overrides imatinib resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(6): 1992-7.
  29. Soverini S, Iacobucci I, Baccarani M, Martinelli G. Targeted therapy and the T315I mutation in Philadelphia-positive leukemias. *Haematologica* 2007; 92(4): 437-9.
  30. Aguayo A, Couban S. State-of-the-art in the management of chronic myelogenous leukemia in the era of the tyrosine kinase inhibitors: evolutionary trends in diagnosis, monitoring and treatment. *Leuk Lymphoma* 2009; 50(Suppl. 2): S1-S8.
  31. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362(24): 2260-70.
  32. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362(24): 2251-9.

*Reimpresos:*

**Dr. Álvaro Aguayo-González**

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán  
Vasco de Quiroga, Núm. 15  
Col. Sección XVI,  
14080, México, D.F.  
Tel.: 5487-0900, Ext.: 2700  
Correo electrónico: alvaroaguayo@hotmail.com

*Recibido el 8 de abril 2011.*

*Aceptado el 15 de noviembre 2011.*