

ONCO, guía

Leucemia Granulocítica Crónica

Juan R. Labardini Méndez, Eduardo Cervera Ceballos, Gabriel Galván Salazar, Carmen Corrales Alfaro, Micaela Balbuena Martínez, Arlette Araceli Barbosa Ibarra, José Ramiro Espinoza Zamora, Omar Genaro López Navarro, Cristal Medina Pérez, Juan Ojeda Tovar, Ana Florencia Ramírez Ibarra, Silvia Rivas Vera, Sergio Arturo Sánchez Guerrero, Marianela Siñani Cárdenas, Nidia Paulina Zapata Canto, Myrna Candelaria Hernández y Jorge Cortés-Franco

Correspondencia:

Juan Rafael Labardini Méndez

Instituto Nacional de Cancerología. San Fernando #22. Col. Sección XVI, Tlalpan. C.P. 14080. México D.F.
e-Mail: labardini_juan@yahoo.com.mx

Definición

Leucemia crónica caracterizada por la traslocación recíproca del cromosoma 9 y 22 (cromosoma Philadelphia), creando un gen de fusión (BCR-ABL) que codifica una proteína (p210), la cual tiene una función de tirosina cinasa no controlada.

Incidencia

Le incidencia de leucemia mieloide crónica es de aproximadamente 1 a 2 casos por 100,000 habitantes al año en Estados Unidos, representando el 15% de leucemias en el adulto. Se desconoce la incidencia exacta en nuestro país. La edad media al diagnóstico es a los 65 años (1).

Diagnóstico

Generalmente los pacientes son enviados por leucocitosis y trombocitosis, observándose células inmaduras en la sangre periférica (normoblastos, metamielocitos y mieloblastos), así como también abundantes basófilos y eosinófilos. El 50% de los pacientes presentan esplenomegalia al momento del diagnóstico.

El diagnóstico definitivo se establece al demostrar el cromosoma Philadelphia en la médula ósea, misma que se realiza a todos los pacientes durante el abordaje diagnóstico, así como toma de laboratorios generales como: biometría hemática con diferencial, química sanguínea, electrolitos séricos y pruebas de función hepática. En 5% de los pacientes no se puede demostrar el cromosoma Philadelphia, ameritando métodos genéticos moleculares para su confirmación (FISH o RT-PCR).

Estadificación

Existen 3 fases de la enfermedad: blástica, acelerada y crónica, siendo diagnosticados la mayoría de los pacientes en la fase crónica. La fase acelerada se define por la presencia de 10-19% de blastos en sangre periférica o médula ósea, basófilos >20% en sangre periférica, persistencia de trombocitopenia (<100,000/ μ L) o trombocitosis (>1,000,000/ μ L) a pesar de tratamiento, crecimiento del bazo o leucocitosis progresiva y evidencia citogenética de evolución clonal. La fase blástica se define por >20% de blastos en sangre periférica o médula ósea, así como proliferación blástica extramedular.

Riesgo

Las escalas pronósticas están basadas en la edad, tamaño del bazo, leucocitos y diferencial, sin embargo fueron creados en la era previa al Imatinib, y continúan identificando riesgos con diferente pronóstico (grado de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global). Las escalas más utilizadas son la de Sokal (2) y Hasford (3) (Cuadro 1).

Recientemente se ha dado importancia pronóstica al momento de lograr diferentes tipos de respuesta, así como el grado de esta misma, siendo las respuestas evaluables la respuesta hematológica, respuesta citogenética y respuesta molecular.

Tratamiento

Basado en las respuestas logradas por el estudio aleatorizado de Imatinib, un inhibidor de tirosina cinasa selectivo, comparado con Interferon α y bajas dosis de Citarabina (estudio IRIS) (4), se estableció al Imatinib como el tratamiento estándar en pacientes con LGC en fase crónica. La actualización del estudio IRIS confirmó los resultados iniciales, con una supervivencia libre de progresión del 84% y una supervivencia global del 88% después de 6 años. (5)

La dosis inicial de imatinib en fase crónica es de 400 mg VO cada día. No existe indicación actual para iniciar la dosis con 600 u 800 mg al día, ya que se ha demostrado la falla de esta superioridad al compararla con 400 mg al día (6). El uso de hidroxiurea se recomienda únicamente como método paliativo o en fases iniciales debido a la leucocitosis.

Cuadro 1 ■
Cálculo de Riesgo Relativo

Estudio	Cálculo	Riesgo
Sokal	Exp. $0.0116 \times (\text{edad} - 43.4) + 0.0345 \times (\text{bazo} - 7.51) + 0.188 \times [(\text{plaquetas}/700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{blastos} - 2.10)$	Bajo, <0.81; intermedio, 0.8 - 1.2; alto, >1.2
Hasford	0.666 si >50 años de edad + $(0.042 \times \text{bazo}) + 1.0956$ si plaquetas >1,500/ μ L + $(0.0584 \times \text{blastos}) + 0.20399$ si basófilos >3% + $(0.0413 \times \text{eosinófilos}) \times 100$	Bajo, <780; intermedio 781-1,480; alto, >1480

Link para el cálculo de riesgo: <http://www.icse.unibo.it/rrcalc.asp>

Cuadro 2 ■
Definición de respuesta hematológica, citogenética y molecular

Tipo de respuesta	Definición
Hematológica	
Completa	LT <10/ μ L Basófilos <5% Ausencia de mielocitos, promielocitos y mieloblastos Plaquetas <450/ μ L Ausencia de bazo palpable
Citogenética	
Completa (RCC)	Metafasas – de Ph
Parcial (RCP)	1-35% de metafasas + de Ph
Menor (RCM)	36-65% de metafasas + de Ph
Mínima (RCMin)	66-95% de metafasas + de Ph
Ninguna (NoRC)	>95% de metafasas + de Ph
Molecular	
Completa (RMC)	Transcritos indetectables de BCR-ABL por RT-PCR
Mayor (RMM)	Radio de BCR-ABL a ABL <0.1% de la escala internacional

Ph: cromosoma Philadelphia; (-): negativo; (+): positivo

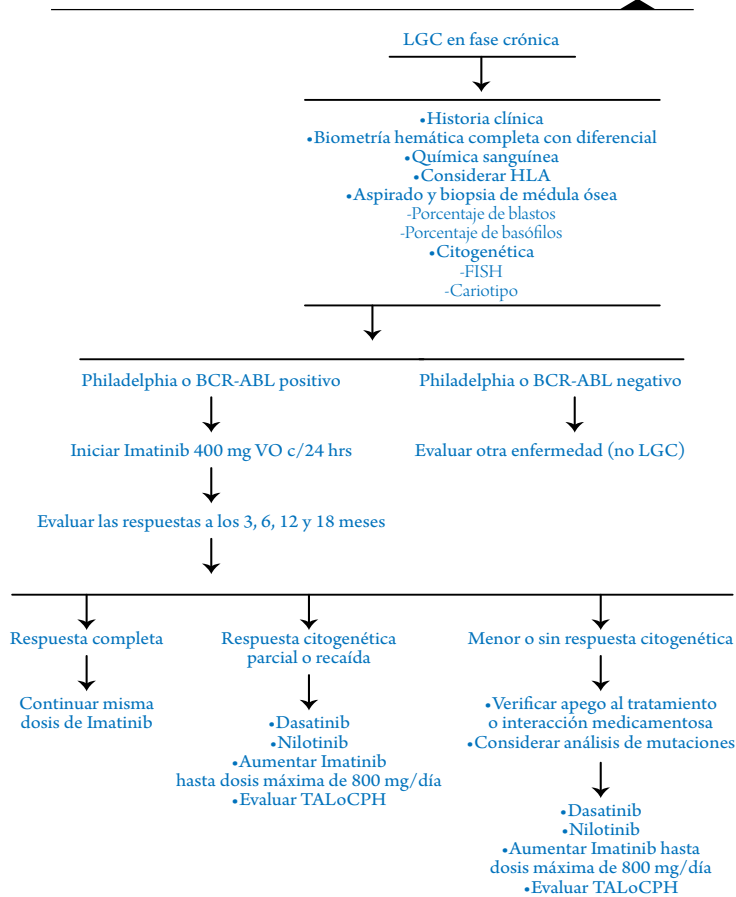
Evaluación de la respuesta

Los 3 tipos de respuestas logradas con Imatinib son: óptima, subóptima y falla al tratamiento. En la Cuadro 2 se ejemplifican estos tipos de respuesta. En caso de lograr “respuesta óptima”, se deberá continuar el tratamiento con Imatinib de forma indefinida. Una vez que se documente “falla al tratamiento”, se debe considerar tratamiento con inhibidores de segunda generación, como son Dasatinib (BMS 354825) (7) y Nilotinib (AMN107) (8). 50% de los pacientes en fase crónica resistentes o intolerantes a Imatinib logran una RCC con cualquier inhibidor de tirosina cinasa de segunda generación, sin embargo ambos son inefectivos en caso de presentar la mutación T315I. En caso de lograr respuesta, esta generalmente es rápida, por lo que se podrá decidir seguir con el inhibidor de segunda generación o realizar trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (9). Aún se desconoce el mejor tratamiento de aquellos pacientes con “respuesta subóptima”, sin embargo se puede continuar el tratamiento con Imatinib, misma o mayor dosis, así como considerarlos candidatos a recibir inhibidores de segunda generación.

Cuadro 3 ■
Monitorización y respuesta al Imatinib

Respuesta	Descripción de Monitorización
Hematológica	Al diagnóstico, después cada 15 días hasta lograr RH, posteriormente cada 3 meses y como sea requerida
Citogenética	Al diagnóstico, a los 3 meses y a los 6 meses; después cada 6 meses hasta lograr y confirmar RCC; posteriormente cada 12 meses
Molecular por RT-PCR	Cada 3 meses hasta lograr y confirmar RMM, después cada 6 meses

Figura 1 ■
Algoritmo de Tratamiento



Los pacientes que presentan fase acelerada o progresan a fase blástica, su tratamiento dependerá del tratamiento recibido previamente, y puede incluir otros inhibidores de tirosina cinasa o quimioterapia sistémica, como el esquema 7+3. Aquellos pacientes que no tengan acceso a inhibidores de tirosina cinasa se propone tratamiento paliativo (Citarabina, Hidroxiurea) o tratamiento epigenético.

Monitorización y seguimiento

El seguimiento es parte fundamental del tratamiento para evaluar la respuesta. Al inicio, y durante los primeros 3 meses, se dará seguimiento clínico, hematológico y bioquímico cada 2 semanas, o más frecuente en caso que sea necesario; posteriormente se dará seguimiento dependiendo de las condiciones y respuesta obtenida, siendo en rangos de hasta cada 3 a 6 meses aproximadamente. A partir del tercer mes se recomienda realizar estudios citogenéticos por lo menos cada 6 meses hasta lograr la respuesta citogenética completa, y en caso de ser posible realizar RT-PCR cada 3 meses hasta lograr una respuesta molecular mayor. Una vez lograda la RCC o RMM, la citogenética se podrá realizar cada 12 meses y RT-PCR cada 6 meses; en caso de tener riesgo alto o presentar una respuesta subóptima, se podrá realizar el monitoreo más frecuente. En el Cuadro 3 se define el monitoreo de acuerdo con el tipo de respuesta y en la Figura 1 se señala el tratamiento de acuerdo con la respuesta obtenida.

Referencias

1. Baccarani et al. 2006. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel of behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 108: 1809-1820.
2. Sokal et al. 1984. Prognostic discrimination in « good-risk » chronic granulocytic leukemia. *Blood* 63: 789-799.
3. Hasford et al. 1998. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukaemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 90: 850-858.
4. O'Brien et al. 2003. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 348: 994-1004.
5. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, et al. Long-term prognosis significance of early chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood*. 2010; 116: 3758-3765.
6. Cortes et al. 2008. A phase III, randomized, open-label study of 400 mg versus 800 mg of imatinib mesylate (IM) in patients (pts) 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* 112: 130-131.
7. Hochhaus et al. 2007. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leucemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 109: 2303-2309.
8. Kantarjian et al. 2006. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Eng J Med* 354:2542-2551.
9. Grigg et al. 2006. Role of allogeneic stem cell transplantation for adult chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Biol Blood Marrow Transplant* 12:795-807.