



RECOMENDACIONES CLÍNICAS MÍNIMAS PARA ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC)

Diagnóstico

En la mayoría de los casos se basa en las características de los recuentos y fórmula diferencial (desviación a izquierda, trombocitosis, basofilia, eosinofilia. Esplenomegalia, trombocitosis y basofilia son características típicas de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en fase crónica inicial, en ella 40% de los pacientes son asintomáticos.

La confirmación del diagnóstico la da la presencia del cromosoma Philadelphia (22 q-), que resulta de la translocación (9, 22) y el reordenamiento de BCR/ABL en sangre periférica o médula ósea. En algunos casos (alrededor de 5%) no se puede detectar el cromosoma Philadelphia y la confirmación del diagnóstico descansa en métodos de genética molecular (FISH) o RT-PCR.

Etapificación y evaluación de riesgo

90% de los pacientes son diagnosticados e fase crónica. El curso clínico típico es trifásico, con una fase acelerada, definida por 10-29% de blastos en sangre o médula ósea, >20% de basófilos en sangre, trombocitosis o trombocitopenia no relacionada con el tratamiento o evolución citogenética clonal. La fase blástica de la enfermedad es caracterizada por > 30% de blastos en sangre o médula ósea o infiltración blástica extramedular.

Edad, tamaño del bazo y recuentos periféricos permiten la discriminación de grupos de riesgo (Sokal o Hasford scores). Se atribuye importancia pronóstica a alteraciones subcitogenéticas como deleciones del cromosoma 9. El grado y momento de la remisión hematológica, citogenética y molecular tienen importancia pronóstica.

Tratamiento

En la actualidad, la terapia de elección es el Imatinib Mesilato, inhibidor de la tirosina kinasa, en dosis de 400 mg diarios en fase crónica, que puede incrementarse a 600 hasta 800 mg día en fase acelerada o crisis blástica.

El monitoreo de los pacientes es clave, se define como:

- Remisión hematológica la normalización de los recuentos en sangre periférica
- Remisión citogenética aspirado de médula y ausencia de t(9,22) o cromosoma Philadelphia (Ph)
- Remisión molecular mediante técnica de FISH o RT-PCR que es la más sensible, capaz de detectar 1 célula en 100.000 células normales
- Por su gran sensibilidad el PCR no es necesaria a menos de que sean Ph negativos o con bajos niveles de células positivas en el FISH
- Bajos niveles de transcritos bcr/abl mRNA aún se asocian a buen pronóstico, la tasa de remisión molecular ha emergido como factor pronóstico. La respuesta mayor definida como >3 logs de reducción en los transcritos de bcr/abl se asocia a remisiones prolongadas
- El RT-PCR es útil y sus resultados en médula ósea tienen una alta correlación con la sangre periférica

Según el estudio IRIS, la remisión citogenética completa se observa en un 69% a 12 meses, 87% a 60 meses, con un 7% de progresión. La sobrevida global a 60 meses fue de 89%



Dasatinib es otro inhibidor de la tirosin kinasa similar al anterior, con la ventaja que se puede unir a la conformación activa e inactiva del dominio abl kinasa

Indicaciones: Resistencia al Imatinib, definida por falla de respuesta hematológica en 3-6 meses, ausencia de remisión citogenética a 12 meses o progresión de la enfermedad luego de tener respuesta, crisis blástica

Dosis: 50 mg. dos veces al día continuo

Respuesta hematológica 90%, citogenética >52%, progresión 2%

Un estudio reciente reveló que 100 md/día es igual de efectivo que 70 md dos veces al día con menor toxicidad, la FDA aprobó 100 mg/día como dosis inicial, en fase acelerada o crisis blástica 70 mg dos veces al día

Nilotinib es otro inhibidor de la tirosin kinasa bcr/abl altamente selectivo y más potente. Se usa en dosis de 400 mg dos veces al día. En Octubre del 2007 la FDA aprobó su uso en pacientes en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes al Imatinib

Seguimiento

Durante el tratamiento con Imatinib los pacientes son seguidos con recuentos sanguíneos semanales durante las primeras 4 semanas de tratamiento y posteriormente cada 1-2 meses. La citogenética en médula debe efectuarse cada 3 meses hasta que se obtiene respuesta citogenética completa y luego anualmente. Los pacientes con respuesta citogenética completa deben ser seguidos con PCR cuantitativo para BCR-ABL en sangre periférica cada 3 meses. El objetivo del tratamiento debe ser el lograr una respuesta mayor molecular, correspondiente con una relación BCR-ABL de <0.1% de acuerdo a la escala internacional. Los pacientes con respuesta mayor molecular tienen bajo riesgo de progresión de la enfermedad.

En pacientes en tratamiento Imatinib: respuesta hematológica a los 3-6 meses. Si no hay respuesta cambiar a Dasatinib o Nilotinib

Si hay respuesta hematológica a los seis meses evaluar con citogenética, si la respuesta es completa, mantener, si es parcial o menor considerar elevar las dosis, si no hay respuesta o recaída cambiar a Dasatinib o Nilotinib

Seguimiento a 12 y 18 meses, citogenética, si hay respuesta mantener, si la respuesta es parcial considerar aumentar las dosis, cambio de tratamiento o Transplante de médula ósea alogénico dependiendo de la edad y condiciones del paciente y disponibilidad de donante

En caso de progresión, considerar transplante de Médula ósea alogénico, si no hay remisión hematológica a los tres meses de tratamiento, no hay respuesta citogenética o recaída a los 12-18 meses luego de obtener respuesta, mutación T 315I, o progresión.

Pacientes en remisión citogenética: medir bcr/abl cada tres meses, citogenética cada 12-18 meses, si hay aumento de los transcritos bcr/abl >1 log repetir en un mes, efectuar determinaciones mensuales y estudio de mutaciones.

La técnica de FISH no está considerada como método de seguimiento en LMC. Puede ser de utilidad sólo como método diagnóstico adicional.



Fecha de actualización

Santiago, 1 de Septiembre de 2008

Referencias

- 1.- Position paper on the therapeutic use of Imatinib Mesylate in Chronic Myeloid Leukemia. *British Journal of Hematology*, 2002, 119:268-272
- 2.- Update on the first line Imatinib therapy in chronic phase chronic myeloid leukemia XI Congress European Hematology Association, 2006 Educational book 93-97
- 3.- NCCN Practice Guidelines in Oncology Chronic Myeloid Leukemia V3, 2008
- 4.- Goldman, J. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Blood*, 15 October 2007, vol 110, 8:2828-2837
- 5.- Chronic myeloid leukemia : ESMO clinical recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 19 (Supplement 2): ii63-ii 64, 2008.

Autores

Los siguientes especialistas, han contribuido con la elaboración de las guías clínicas con recomendaciones mínimas de la Sociedad Chilena de Hematología.

Dr. Jorge Alfaro Lucero
Dr. Pablo Bertin Cortes-Monroy
Dra. María Elena Cabrera Contreras
Dra. Carmen Cao Pochintesta
Dr. Guillermo Conte Lanza
Dra. Patricia Fardella Bello
Dr. Gastón Figueroa Maureira
Dr. Milton Larrondo Lillo
Dr. Federico Liendo Palma
Dra. Vivianne Lois Varela
Dr. Alejandro Majlis Luquer
Dra. Sandra Mellado Villa
Dr. Mauricio Ocqueteau Tacchini
Dr. Jaime Pereira Garcés
Dra. María de los Ángeles Rodríguez Siclari
Dra. Gloria Rubio Arancibia
Dra. Carmen Salgado Muñoz