

Tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) con imatinib (IM) en México. Análisis descriptivo

Eduardo Cervera,^{a*} Ramiro Espinoza,^a Pablo Vargas,^b Carlos Best,^c Alvaro Aguayo,^d Myrna Candelaria,^a Judith Cruz,^a Virginia Enríquez,^a Indira López,^c Juan Labardini,^a Rafael Hurtado^b y Jorge Cortes^e

^aInstituto Nacional de Cancerología, SSA, México D. F., México

^bHospital Ángeles del Pedregal, México D. F., México

^cHospital General de Occidente, Guadalajara, Jalisco, México

^dInstituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, SSA, México D. F., México

^eLeukemia Department, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX. USA.

RESUMEN

La llegada de IM al tratamiento de la LMC ha modificado sustancialmente la historia natural de la enfermedad. En nuestro país ya existen más de 2700 pacientes tratados con IM y no se conocen resultados demográficos, descriptivos ni de respuesta. En un esfuerzo colaborativo multicéntrico, 4 centros de tercer nivel de atención reunieron sus registros clínicos, estructurando una base de datos que en formato electrónico permitió la rápida inclusión de pacientes con fines de análisis. En este trabajo se presentan los resultados de las principales variables hematológicas y de respuesta terapéutica de 417 pacientes tratados con IM desde finales del año 2000 hasta la fecha.

Palabras clave:

Imatinib, leucemia mieloide crónica

SUMMARY

The advent of imatinib treatment for chronic myelocytic leukemia has substantially changed the natural history of the disease. In our country, there are already >2700 patients treated with imatinib and demographic and descriptive outcomes, as well as response, are unknown. In a multicenter collaborative effort, four tertiary care centers accessed their medical records, structuring an electronic database that allowed the rapid inclusion of patients for analysis. This paper presents the results of the main hematological variables and therapeutic response in 417 patients treated with imatinib from the end of 2000 until the present time.

Key words:

Imatinib, chronic myelocytic leukemia, therapeutic response

Introducción

La llegada de IM al manejo de la LMC marcó el inicio de la terapia dirigida y diseñada molecularmente tanto para la hematología en lo particular como en la medicina en lo general.¹ Con el conocimiento de que el cromosoma Filadelfia (CrPh) representa el marcador genético de la enfermedad^{2,3} y de que su oncoproteína resultante a partir de la lectura del gen de fusión bcr-abl (producto del mismo CrPh) es la causa última y necesaria de los eventos leucemogénicos⁴ que conducen al desarrollo de LMC,⁵ se inició el desarrollo de productos que pudieran evitar la cascada de eventos moleculares vinculados con dicha leucemogénesis, inhibiendo de manera selectiva la transmisión de señales mediante el bloqueo específico de sitios de activación de la molécula en cuestión.⁶ Así, comenzó la búsqueda de compuestos que reunieran (al menos) cinco características:

1. Bloqueo de los sitios de activación, propios de la patogénesis molecular (principio de efectividad).

2. Acoplarse al sitio efector (principio de acceso farmacodinámico).
3. Mantener especificidad en la actividad inhibidora (principio de preservación de señales normales).
4. Evitar en lo posible afectar células/moléculas no alteradas (principio de no-toxicidad).
5. Producto (medicamento) estable, de fácil aplicación y de pocas complicaciones posológicas (principio de factibilidad farmacológica).

Nada de ello fue menor y después de algunos intentos que no cumplían con algunos principios anteriores, finalmente se desarrolla y presenta IM y ya desde los primeros estudios⁷ se dejaban ver los resultados clínicos que impresionaban por las altas tasas de respuestas. Posteriormente, estudios confirmatorios llevaron a la muy pronta aprobación del producto por parte de muchas agencias regulatorias⁸ y posteriormente un estudio al azar, comparativo contra el estándar ideal (interferón-AraC) de aquellos tiempos, colocaron a IM como la mejor opción de manejo inicial en pacientes con LMC,⁹ subrogando

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Eduardo Cervera Ceballos, Director de Docencia. Coordinador de la Clínica de Leucemia Mieloide Crónica, Instituto Nacional de Cancerología, SSA, Av. San Fernando 22, 14080 Tlalpan, México D. F., México. Correo electrónico: eduardocer@yahoo.com

a las anteriores terapias (busulfán, hidroxiurea, interferón, AraC) a estrategias casi históricas y obligando a la reconsideración del papel del trasplante alogénico en la terapia del LMC. Actualmente se acepta que, si bien el trasplante ha representado históricamente la única opción que puede proporcionar curación (definida ésta como la desaparición de signos y síntomas de la enfermedad, desaparición de datos hematológicos, citogenéticos y moleculares de la enfermedad, después de un plazo perentorio), también se conocen las altas tasas de morbilidad y de mortalidad ligadas al procedimiento, así como la probabilidad de recaída (que llega a ser de hasta 40-60%) y para un grupo igualmente grande de pacientes, el deterioro en la calidad de vida por complicaciones a largo plazo como injerto contra huésped, cataratas, necrosis de cadera, etc. Así, al día de hoy las recomendaciones de trasplante en el paciente con LMC, se han limitado notablemente.¹⁰

El IM llegó a México muy tempranamente en su desarrollo. Tres grupos mexicanos, CMN La Raza, CMN Siglo XXI (ambos del IMSS) y el Dr. Rafael Hurtado (en conjunto con la clínica de Leucemia Mieloide Crónica del Instituto Nacional de Cancerología [INCan]), se incorporaron al proyecto de fase II extendido y participaron aportando un grupo de pacientes, de los cuales muchos aun siguen vivos y continúan bajo tratamiento.¹¹

Poco tiempo después, el producto llegó a México de dos maneras: bajo comercialización directa, privada e institucional, y bajo un esquema de ayuda a grupos socialmente vulnerables, mediante el apoyo de la empresa farmacéutica (Novartis) y dos organismos no-gubernamentales: Fundación Max y la fundación AMANC-SOLO POR AYUDAR, que uniendo sus esfuerzos inician hace casi 8 años en nuestro país el programa GIPAP (Glivec Internacional Assistance Program, por sus siglas en inglés), beneficiando al día de hoy a cientos de pacientes de toda la República (a la fecha mas de 600).

En este trabajo se presentan los datos obtenidos de pacientes mexicanos con LMC tratados con IM en cuatro instituciones de referencia y se muestra el análisis descriptivo de las principales características de la enfermedad y algunos resultados terapéuticos.

Material y métodos

Pacientes

Se invitaron a cuatro centros de referencia para el tratamiento de pacientes con LMC, conformándose una base de datos con características demográficas, hematológicas, citogenéticas, moleculares y de respuesta y toxicidad, la cual mediante un formato electrónico (Access v.2003) fue distribuida en los cuatro centros y capturada para su análisis. Los criterios de inclusión fueron:

- Paciente con diagnóstico de LMC, confirmado por estudio citogenético y/o FISH, en cualquier fase.
- Que hubiera recibido manejo con imatinib por un espacio mayor a 30 días como mínimo.
- Que se contara con datos para su análisis.

Se excluyeron aquellos pacientes sin confirmación diagnóstica, aquellos que recibieron manejo con imatinib por menor tiempo a lo estipulado o que hubieran sido manejados

con tratamientos diferentes a imatinib. Igualmente, se eliminaron aquellos pacientes en los que no se contó con la certeza de continuidad y apego terapéutico con imatinib.

Centros participantes

Participaron en este estudio cuatro centros, tres de la Ciudad de México D.F. y uno de la Ciudad de Guadalajara, Jalisco.

Del Hospital General de Occidente (Dr. Carlos Best y Dra. Indira López) se reclutaron 71 pacientes, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (Dr. Álvaro Aguayo) 61 pacientes, del Hospital Ángeles del Pedregal (Dr. Pablo Vargas y Rafael Hurtado) 81 pacientes, y del Instituto Nacional de Cancerología (Dres. Juan Labardini, Ramiro Espinoza y Eduardo Cervera) 204 pacientes, para un registro de 417 pacientes que forman la base total.

Periodo de estudio

El primer paciente fue reclutado en noviembre del 2000 y el periodo de registro fue cerrado el 15 de octubre de 2008 con una mediana de seguimiento de 1057 días $\pm$ 950 (desviación estándar).

Variables analizadas

Se registraron variables demográficas, hematológicas, citogenéticas y moleculares; el análisis citogenético y por FISH fue realizado y reportado según estándares internacionales.¹² De mediados de 2006 a la fecha un centro dispuso de RT-PCR para el análisis, de los transcritos BCR-ABL en algunos pacientes (INCan). Los otros Centros lo fueron incorporando gradualmente.

Para los criterios de respuesta hematológica, citogenética y molecular y de respuesta subóptima y fallo terapéutico, para este análisis, se emplearon los criterios de Baccarani y cols. (European Leukemia Net, ELN, 2006).¹³ No obstante cabe señalar que para el momento en el que los pacientes fueron vistos y entonces tratados, no se contaban con dichos criterios, por lo que las decisiones terapéuticas fueron basadas en el juicio clínico imperante a la fecha. Desde finales de 2006 y hasta la fecha los cuatro centros participantes incluyeron los criterios de ELN como estándar de manejo.

Tratamiento

En esta base y como criterio de inclusión, todos los pacientes recibieron imatinib como manejo de primera línea o bien después de un breve período de manejo con citostáticos (hidroxiurea, busulfan) o interferón. La dosis de imatinib fue de 400 mg/día, pero ello dependió de diferentes criterios dependiendo de la institución sede.

Resultados

Fueron reclutados 417 pacientes en el período de estudio señalado, 230 hombres y 187 mujeres (55 y 45% respectivamente). En fase crónica 239 (57%) de los cuales 200 (47%)

en fase crónica temprana (menos de un año desde el diagnóstico inicial hasta el inicio de IM) y 39 en fase crónica tardía (mayor a un año) (10%). En fase acelerada se reclutaron 155 pacientes (37%), de los cuales 60 (14%) estuvieron en fase acelerada por criterio hematológico, 26 (6%) por criterio de evolución clonal citogenética y en 69 no se contó con información que discriminara este punto (16%). Fase blástica se presentó en 11 pacientes (2%) y no se contó con información sobre la fase de la enfermedad en 12 pacientes. El riesgo de Sokal se presentó de la siguiente manera: bajo en 229 pacientes, intermedio en 91, alto en 69 y desconocido en 28 pacientes (55, 22, 16 y 7%, respectivamente).

Recibieron tratamientos previos 401 pacientes con: hidroxiurea, trasplante hematopoyético, Ara-C, interferón y Busulfan (290, 6, 28, 52, 25 pacientes respectivamente). El tiempo para inicio de tratamiento con IM promedió 4 semanas con rango de 1 a 500.

Se alcanzó respuesta hematológica en promedio de 41 días (rango 7-552).

Según criterios de European Leukemia Net,¹³ para respuesta subóptima y falla terapéutica, los resultados fueron: a los tres meses no hubo respuestas subóptimas y sólo 1% de falla terapéutica. A los seis meses 9 pacientes en respuesta subóptima y 5 en falla terapéutica (2 y 1% respectivamente). El dato más relevante es 23% de pacientes con respuesta subóptima a los 12 meses, con 11% de fallas a los 18 meses. Un porcentaje importante de pacientes se informaron en la columna de datos no disponibles debido a la carencia de datos en el seguimiento citogenético o molecular, o bien, por no haber llegado el paciente al tiempo de seguimiento marcado en el criterio de ELN.

Más de 70% de pacientes se mantiene vivo con más de 10 años de seguimiento desde el diagnóstico original (algunos después de fracaso de más de 2 líneas de tratamiento e incluso después de trasplante hematopoyético).

Discusión

El presente trabajo es la recopilación de la experiencia de cuatro de los centros mexicanos más importantes en el tratamiento de la LMC en nuestro país. Este análisis se ha centrado en la descripción de las características hematológicas y de respuesta a IM, así como la evolución y estado actual.

En términos de respuesta, se encuentran datos muy semejantes a lo publicado por diversos autores en series extranjeras, destacando el hecho en nuestros pacientes del mayor tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de IM, la mayor proporción de pacientes en fase acelerada y blástica, así como en el riesgo de Sokal. No obstante la respuesta es muy semejante, al igual que la tasa de supervivencia.

Si bien aceptamos que el grupo no representa al total de pacientes nacionales (cerca de 2,700 pacientes mexicanos reciben o recibieron IM, comunicación personal del Dr. Kevin

Nacho). También se sabe que ésta es la más grande base de datos nacional de pacientes mexicanos con LMC jamás reunida, cualquiera que sea la forma como se hayan tratado. Esta base seguirá creciendo, en aras de obtener mejores datos propios y generar experiencia desde nuestras propias instituciones y hospitales. En breve actualizaremos los datos de los cuatro centros e incorporaremos los datos del Hospital General de México (Dr. Juan Julio Kassack), con cerca de 70 pacientes más, con lo que se espera rebasar el número de 500 pacientes. Igualmente los diversos autores planteamos diversos subanálisis que ya están en desarrollo y en breve serán comunicados.

Agradecimientos

A las personas que han intervenido en la atención y seguimiento de nuestros pacientes, así como al personal que ha colaborado en la captura y análisis de datos. Un agradecimiento especial a la Fundación MAX, a la Fundación AMANC-SOLO POR AYUDAR y a la compañía Novartis por el apoyo en general y en la provisión del medicamento.

Referencias

1. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005;353:172-187.
2. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960;132:1497.
3. Rowley JD. A new consistent chromosome abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973;243:290-293.
4. Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science* 1990;247:1079-1082.
5. Kelliger MA, McLaughlin J, Witte ON, Rosenberg N. Induction of a chronic myelogenous leukemia-like syndrome in mice with v-abl and BCR/ABL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:6649-53. [Erratum, *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:9072].
6. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996;2:561-566.
7. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-1037.
8. Cohen MH, Moses ML, Pazdur R. GleevecTM for the treatment of chronic myelogenous leukemia: U.S. Food and Drug Administration Regulatory Mechanisms, accelerated approval, and orphan drug status. *The Oncologist* 2002;7:390-392.
9. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
10. Mauro MJ, Maziarz RT. Stem cell transplantation in patients with chronic myelogenous leukemia: when should it be used? *Mayo Clin Proc* 2006;81:404-416.
11. Capdeville R, Krahne T, Hatfield A, et al. Report of an international expanded access program of Imatinib in adults with Philadelphia chromosome positive leukemias. *Ann Oncol* 2008;19:1320-1326.
12. Ross DM, Hughes TP. Current and emerging tests for the laboratory monitoring of chronic myeloid leukaemia and related disorders. *Pathology* 2008;40:231-246.
13. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia. Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet Blood 2006;6:1809-1820.