



MANUAL

PARA EL CONTROL
Y EL TRATAMIENTO
DE LOS PACIENTES CON
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Edición 2014

Coordinadores:

J.L. Steegmann / M.T. Gómez Casares / M. Pérez Encinas

Título original: *Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica*

Coordinadores:

Juan Luis Steegmann Olmedillas. *Grupo de Terapias Avanzadas en Oncohematología. Instituto de Investigación Sanitaria (IIS-IP). Hospital de la Princesa, Madrid*

M^{ra} Teresa Gómez Casares. *Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín. Las Palmas de Gran Canaria*

Manuel M. Pérez Encinas. *Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela*



Avda. dels Vents, 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª
08917 Badalona
euromedice@euromedice.net
www.euromedice.net

Edición:



Depósito legal: B-xxxxx-2014
ISBN: 978-84-16269-01-3

© Copyright 2014. EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.



MANUAL

PARA EL CONTROL
Y EL TRATAMIENTO
DE LOS PACIENTES CON
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Edición 2014

Coordinadores:

J.L. Steegmann / M.T. Gómez Casares / M. Pérez Encinas



Índice

Página

Prólogo	3
Introducción	5
Capítulo 1. Introducción y diagnóstico Pilar Giraldo Castellano, Ángel Ramírez Páyer, Marcio Miguel Andrade Campos	7
Capítulo 2. Estudios genéticos en la leucemia mieloide crónica: metodología e interpretación M.ª Teresa Gómez Casares, Antonio Jiménez Velasco, Ismael Buño Borde, Dolors Colomer Pujol, Joaquín Martínez López	17
Capítulo 3. Farmacología de los inhibidores de la tirosina cinasa en la leucemia mieloide crónica Manuel M. Pérez Encinas, Raquel de Paz Arias, Monserrat Pérez Encinas, Beatriz Bernárdez Ferrán	27
Capítulo 4. Tratamiento de primera línea de la leucemia mieloide crónica en fase crónica Juan Luis Steegmann Olmedillas, Luis Felipe Casado Montero	43
Capítulo 5. El seguimiento y la evaluación de la respuesta Santiago Osorio Prendes, Valentín García-Gutiérrez	57
Capítulo 6. Manejo de los efectos adversos de los ITC en la leucemia mieloide crónica Asunción Echeveste Gutiérrez, Luis Palomera Bernal, Enrique Bengoechea Nerecan	69
Capítulo 7. Manejo del fallo a los inhibidores de la tirosina cinasa Juan Carlos Hernández Boluda, Francisco Cervantes Requena	83
Capítulo 8. Tratamiento de la leucemia mieloide crónica en la fase acelerada y blástica Andrés Novo García, Blanca Xicoy Cirici, Antonio García Guiñón, Rolando Vallansot	89
Capítulo 9. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en la leucemia mieloide crónica Eduardo Olavarria López-Aróstegui, Eulogio Conde García	99
Capítulo 10. Manejo de situaciones especiales en el paciente con leucemia mieloide crónica Natalia de las Heras Rodríguez, Jesús Martínez Domínguez	107

Capítulo 11. Análisis del coste-efectividad. La calidad de vida

Concepción Boqué Genovard, Santiago del Castillo Álvarez _____ 119

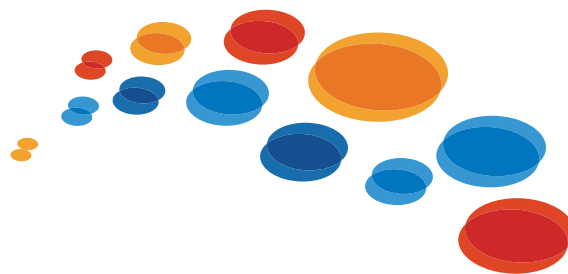
Capítulo 12. Los registros sanitarios en la leucemia mieloide crónica.

Resultados de los registros españoles de leucemia mieloide crónica

José Manuel Puerta Puerta, Luis Felipe Casado Montero, M.^a Teresa Gómez Casares, Pilar López Garrido _____ 127

Capítulo 13. Discontinuación y perspectivas terapéuticas futuras en la leucemia mieloide crónica

Fermín Sánchez-Guijo Martín, María Consuelo del Cañizo Fernández-Roldán _____ 135



Prólogo

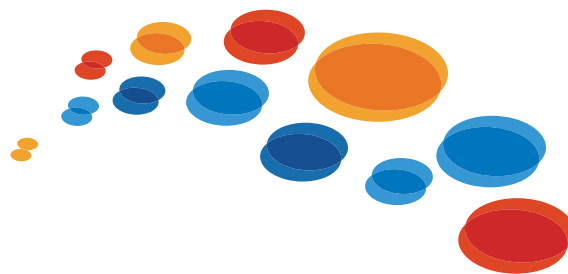
Como presidente de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, es un honor y una gran satisfacción prologar la cuarta edición del **Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con LMC**, elaborado por el Grupo Español de Leucemia Mieloide Crónica (GELMC). Esta guía terapéutica pone de relieve la capacidad de trabajo, iniciativa y colaboración de los miembros del grupo, y cumple de forma óptima con los objetivos formativos de la SEHH, con datos rigurosos basados en la evidencia científica.

La LMC es una enfermedad paradigmática en el avance del conocimiento de las neoplasias hematológicas, y sus investigadores han sido pioneros en la identificación de la patogenia molecular del cáncer y el desarrollo de dianas terapéuticas específicas, así como también en la generación de nuevas técnicas, muy sensibles y específicas, que nos permiten la detección y seguimiento de la enfermedad residual y la toma de decisiones según la misma. Los adelantos científicos acaecidos desde la anterior edición han afectado a todos los aspectos de la enfermedad, particularmente con la aparición de nuevos fármacos, por lo que esta actualización es muy pertinente y de gran utilidad. Además, los miembros del grupo GELMC implicados en la misma son expertos de reconocido prestigio internacional y han participado activamente en la investigación clínica de los nuevos inhibidores de tirosina cinasa (ITC) y otros aspectos más básicos de la enfermedad.

A lo largo de los capítulos del manual se ponen al día desde la interpretación de los estudios genéticos y los nuevos conceptos de diagnóstico molecular, pasando por un análisis en profundidad de los nuevos ITC y su escalonamiento terapéutico, el papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos y otras modalidades de tratamiento, y el seguimiento y evaluación de la respuesta. El enfoque es eminentemente práctico, por lo que también se incluyen recomendaciones para situaciones especiales, como el embarazo o la edad infantil, y se recogen datos de coste-efectividad y calidad de vida. Se expone la necesidad de registros epidemiológicos y su marco legal, así como los resultados de los registros existentes en nuestro país. También se presta atención a la discontinuación, un tema de enorme trascendencia científica y socioeconómica, en cuya investigación este grupo está particularmente implicado.

En conjunto, el manual para el control y el tratamiento de los pacientes con LMC que se presenta es una verdadera guía de práctica clínica, que será un referente no solo para los hematólogos, sino también para todos aquellos profesionales que intervengan en el cuidado integral de los pacientes con LMC.

José M. Moraleda Jiménez
Presidente SEHH-FEHH



Introducción

Tiene en sus manos la cuarta edición del **Manual de LMC**. Desde 2010, fecha en la que vio la luz su tercera, hemos asistido a un notable progreso en la LMC, por lo que se hacía necesario actualizar el manual. Fue también en 2010 cuando se fundó el Grupo Español de LMC (GELMC) como grupo de la SEHH, y era natural que fuera el GELMC quien promoviera la nueva edición. Para ello hemos contado con un amplio panel de expertos, en su mayoría hematólogos, pero también de otros ámbitos de la sanidad.

Entre los progresos que apuntamos destaca, sin duda, la aprobación de los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) de segunda generación, nilotinib y dasatinib, en la primera línea de la LMC. También se hacía necesario presentar a nuevos ITC como bosutinib y ponatinib, que han incrementado notablemente la posibilidad de tratar con éxito las resistencias y las intolerancias al tratamiento. El abordaje de la LMC ofrece por tanto nuevas posibilidades, pero, a cambio, se ha hecho más complejo. Las recomendaciones de ELN 2013 han incluido nuevos objetivos terapéuticos y nuevos criterios de respuesta. Por otra parte, los nuevos inhibidores se asocian a nuevas toxicidades y surgen nuevos efectos a largo plazo. Todo ello conlleva la necesidad de ser más estrictos en el estudio de los pacientes, con el objetivo de lograr más eficacia y mayor seguridad.

De no menos importancia que el disponer de nuevos fármacos son los avances en la monitorización molecular

y los nuevos hallazgos de la genómica. Incluso hemos asistido en este período a algo que parecía imposible: se ha observado que la suspensión de imatinib en pacientes con respuesta molecular completa duradera no conlleva necesariamente la reaparición de la enfermedad, y cuatro de cada diez pacientes no recaen. Se ha abierto así la esperanza de obtener remisiones libres de tratamiento y quizás, en un periodo cercano, la curación.

La preparación de este manual ha seguido la metodología de elaboración de las guías de práctica clínica. En primer lugar, con la formación del grupo de expertos; luego, la búsqueda de la evidencia basada en el diseño de preguntas, búsqueda bibliográfica y evaluación, y finalmente la redacción de unas recomendaciones. Estas recomendaciones se han alcanzado por consenso entre todos los autores, pues se han realizado tres reuniones presenciales en los meses de septiembre y noviembre de 2013 y abril de 2014, además del intercambio electrónico de información y argumentos. Nuestro manual está construido sobre el edificio de las recomendaciones de ELN 2013, pero hemos querido aportar nuestro análisis, recogiendo las nuevas informaciones que han surgido en este tiempo y exponiendo nuestras razones.

También se ha invitado a la industria farmacéutica. Bristol-Myers-Squibb, Novartis y Pfizer han colaborado aportando su visión y su documentación, además de su imprescindible financiación. La industria farmacéutica

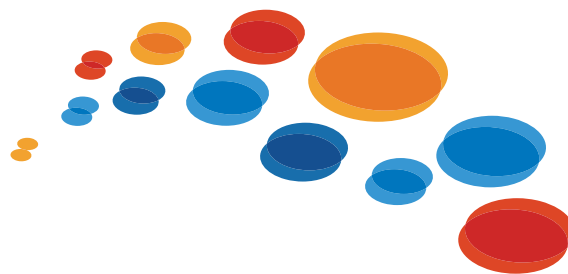
no ha participado en las discusiones de los autores ni ha tenido acceso a los borradores de los capítulos. Queremos agradecer su colaboración científica, su elegante respeto al trabajo de los autores y su generosidad con la financiación del manual.

Mucho de lo anterior es lo que hace nuevo al **Manual LMC 2014** del GELMC. Lo que lo hace clásico es

seguir el propósito de ofrecer una herramienta útil para que el tratamiento de nuestros pacientes sea un éxito.

Los editores

Juan Luis Steegmann,
María Teresa Gómez-Casares
y Manuel Pérez Encinas



Capítulo 1

Introducción y diagnóstico

Pilar Giraldo Castellano

Unidad de Investigación Traslacional. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Ángel Ramírez Páyer

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.

Marcio Miguel Andrade Campos

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

ÍNDICE

- Introducción a la leucemia mieloide crónica
- Clínica y evolución natural
- Diagnóstico de la leucemia mieloide crónica y estudio del paciente al diagnóstico
- Paciente con leucemia mieloide crónica de alto riesgo
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN A LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

La primera descripción de la leucemia mieloide crónica (LMC) se produjo a mitad del siglo XIX,

cuando en 1845 Hughes Bennet describe por primera vez una enfermedad infecciosa con abundantes leucocitos en sangre y aumento del tamaño del hígado y del bazo. Casi simultáneamente, Rudolf Virchow publica un caso en el que describe un cuadro clínico similar, pero descarta que estuviera provocado por un proceso infeccioso y lo considera por primera vez como leucemia. Veinticinco años más tarde, Neumann define que las células aumentadas en sangre proceden de la médula ósea (MO)¹.

Algunos hitos históricos¹⁻¹³ en la LMC quedan reflejados en la figura 1.

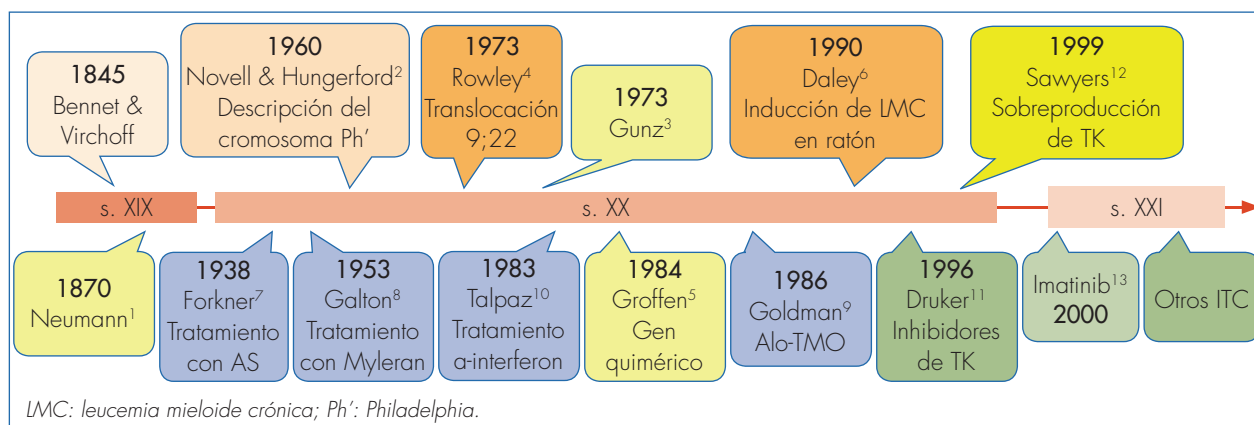


Figura 1

Acontecimientos destacados en la historia de la leucemia mieloide crónica.

La LMC (Organización Mundial de la Salud [OMS]: ICD-O 9875/3)¹⁴ es una neoplasia mieloproliferativa de una célula madre hematopoyética anómala, que produce la expansión clonal de células diferenciadas de la línea mieloide, provocada por la producción incontrolada de una tirosinasa única BCR-ABL1 continuamente activa. Esta proteína es producto del gen de fusión resultado de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, que da lugar a un cromosoma 22 diminuto llamado Philadelphia (Ph1+)^{5,6}. Es la primera neoplasia en la que se identificó la alteración genética responsable; no es lo habitual en el cáncer que un solo oncogén produzca un proceso neoplásico². La causa de la translocación genética es desconocida, en algunos casos se ha atribuido a factores ambientales, como radiaciones ionizantes o compuestos químicos como derivados del benceno, pero realmente se desconoce el origen. La proliferación exagerada de la línea celular mieloide en la MO se refleja en un aumento de los leucocitos en sangre periférica (SP) en distintos estadios de maduración y con aparente normalidad morfológica.

La LMC es una enfermedad rara que incide en todas las razas, con ligero predominio en los varones. Representa el 15-20 % de todas las leucemias. Puede presentarse a cualquier edad y es infrecuente en niños. El mayor número de casos aparece entre los 40 y 60 años. La incidencia de la LMC en Estados Unidos se ha estimado en 1-1,5 casos por 100 000/año, con una prevalencia de 1/17 000, diagnosticándose entre 3500 y 5000 nuevos casos/año¹⁵. La incidencia de LMC en Europa no está aún bien establecida; se dispone de un registro sueco¹⁶ con una incidencia de 9/10⁶. En España tenemos los datos del registro de 2002, que da 9/10⁶ para los hombres y 5/10⁶ para las mujeres¹⁷.

Previamente a la introducción de imatinib, la esperanza de vida de un paciente diagnosticado de LMC a los 10 años era menor del 10 %. Actualmente, tras la introducción de los inhibidores de tirosinasa (ITC), la esperanza de vida a los 10 años del diagnóstico es del 75 %, siendo la tasa anual de fallecimientos menor del 5 %. Así, la prevalencia de la enfermedad se duplica cada cinco años. Este hecho tiene una importante repercusión sanitaria y farmacoeconómica.

CLÍNICA Y EVOLUCIÓN NATURAL

En el 40 % de los casos la enfermedad se diagnostica de forma casual al realizar un hemograma por

otros motivos y en sujetos asintomáticos. En el 50 % de los pacientes aparecen síntomas leves o moderados, como astenia, anorexia, pérdida de peso, sudoración nocturna, aumento de tamaño del bazo y anemia. Alrededor del 85 % se diagnostica en la fase crónica de la enfermedad.

Se caracteriza clínicamente por una evolución bi o trifásica. El paciente puede presentarse en cualquiera de estas fases, aunque lo habitual es el debut como fase crónica (FC), y, en ausencia de un tratamiento efectivo, en algún momento evolucionará a una fase avanzada.

Las fases son las siguientes:

- Fase inicial: conocida como fase mielocitaria o FC, con escasas manifestaciones clínicas y que se puede prolongar durante años.
- Fase acelerada (FA): se caracteriza por la aparición de síntomas sistémicos, cambios en la proporción de los elementos inmaduros en la SP, aparición de alteraciones citogenéticas complejas y supervivencia de pocos meses.
- Fase blástica (FB): transformación en leucemia aguda que puede ser de estirpe mieloide o linfóide.

DIAGNÓSTICO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA Y ESTUDIO DEL PACIENTE AL DIAGNÓSTICO

La presentación hematológica es variable, pero siempre se requiere la presencia del gen de fusión quimérico *BCR-ABL1*, *ARN BCR-ABL*, cromosoma Ph+ o la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, t(9;22)(q34;q11.2).

Morfología (prueba imprescindible)

En la fase crónica, la SP se caracteriza por una leucocitosis neutrófila con presencia de elementos maduros y semimaduros, predominando los neutrófilos segmentados y los mielocitos (figura 2) sin displasia significativa; la proporción de blastos suele ser menor del 2 %. Se recomienda hacer el recuento en SP al menos en 200 células. Es característica la basofilia y la baja actividad fosfatasa alcalina granulocítica. Hay presentaciones atípicas donde lo que predomina es la monocitosis, la eosinofilia o la trombocitosis incluso sin leucocitosis; es importante conocerlo para evitar errores diagnósticos.

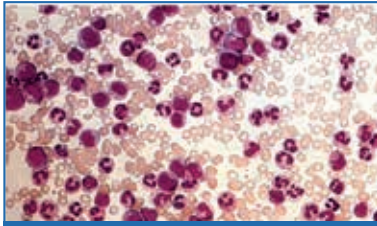


Figura 2

Frotis de sangre periférica con tinción May-Grünwald-Giemsa (MGG). Imagen típica de leucemia mieloide crónica con elementos de serie blanca en todos los estadios madurativos, incremento de plaquetas circulantes y hematíes en anillo con bajo contenido de hemoglobina.

En la MO, el recuento se recomienda hacerlo en 500 células. Es característica la hiperplasia de todos los elementos mieloides, con predominio del estadio de mielocito, y la presencia de basofilia o eosinofilia. En ocasiones hay un exceso de producción plaquetaria, con elementos dismórficos, megacariocitos de pequeño tamaño y núcleo hipobulbado. La blastosis en FC suele ser menor del 5 %. Es frecuente la presencia de células de pseudo-Gaucher e histiocitos azul marino como reflejo de la producción y destrucción celular. Los depósitos de hierro en macrófagos suelen estar reducidos. En un 30 % de los casos hay un aumento de la fibrosis reticulínica medular, lo cual puede llevar a errores diagnósticos con la mielofibrosis y con el síndrome mielodisplásico con fibrosis, especialmente si no obtenemos un aspirado suficientemente celular.

El tamaño del hígado y el del bazo pueden estar aumentados. En ocasiones la esplenomegalia es notable, debido a la infiltración de sinusoides hepáticos y pulpa roja por las células mieloides.

La tabla 1 muestra los criterios diagnósticos más utilizados en FC y la tabla 2 los criterios de FA y FB.

En la FA se produce un incremento progresivo de la cifra de leucocitos en SP, crecimiento esplénico y apari-

ción de síntomas constitucionales a pesar del tratamiento. En la MO observamos un incremento del porcentaje de blastos, llegando a comprometer otras líneas celulares. Si esta fase no se controla con el tratamiento, irremediablemente sobreviene la FB, en la cual el comportamiento es similar al de una leucemia aguda con compromiso de las líneas megacariopoyética y eritropoyética.

Genética (estudio imprescindible)

Cariotipo: La LMC se caracteriza por la presencia del cromosoma Ph1+, producto de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, t(9;22)(q34;q11.2), que da lugar al gen de fusión quimérico *BCR-ABL*¹⁷. El análisis cromosómico con bandeo GTG (bandas cromosómicas detectadas previo tratamiento con tripsina) (bandas GTG) realizado en muestras de médula ósea tras cultivo de 24 o 48 horas, y posterior bandeo con tripsina, permite analizar al menos 20 metafases y clasificar los hallazgos siguiendo la International System for Human Cytogenetic Nomenclature.

Ph variante: En el 2-10 % de los pacientes se producen variantes de la t(9;22) que son translocaciones que implican a uno o más cromosomas, además del 9 y del 22. Las más frecuentes son la t(3;9;22)(p21;q34;q11) y la t(17;9;22)(q25;q34;q11)²⁰.

Tabla 1

Criterios diagnósticos de fase crónica de la leucemia mieloide crónica.

Criterios	OMS ¹⁴	ELN ¹⁸	MDACC ¹⁹
% blastos MO o SP	< 10 %	< 15 %	< 15 %
% blastos + promielocitos			< 30 %
Basófilos en SP o MO	< 20 %	< 20 %	< 20 %
Plaquetas	> 100 × 10 ⁹ /L < 1000 × 10 ⁹ /L	> 100 × 10 ⁹ /L	> 100 × 10 ⁹ /L
Bazo	Normal o aumentado	Normal o aumentado	Normal o aumentado
Citogenética	Presencia de Ph'	Presencia de Ph'	Presencia de Ph'

ELN: European LeukemiaNet; MDACC: MD Anderson Cancer Center; MO: médula ósea; OMS: Organización Mundial de la Salud; Ph': cromosoma Philadelphia; SP: sangre periférica.

Tabla 2

Criterios de la fase acelerada y la fase blástica.

Fase crónica	Definición
Criterios OMS ¹⁴ , ELN ¹⁸	No reúne criterios de fase de aceleración ni crisis blástica
Fase acelerada	Definiciones
Criterios de ELN	Blastos 15-20 % en SP o MO
	Blastos + promielocitos > 30 % con blastos < 30 % en SP o MO
	Basófilos ≥ 20 % en SP
	Trombopenia persistente < 100 x 10 ⁹ /L, no relacionada a tratamiento
	ACA/Ph+, ruta mayor*, bajo tratamiento
Criterios OMS	Blastos 10-19 % en SP o MO
	Basófilos ≥ 20 % en SP
	Trombopenia persistente < 100 x 10 ⁹ /L, no relacionada con tratamiento
	ACA/Ph+ bajo tratamiento
	Trombocitosis (> 1000 x 10 ⁹ /L), resistente a tratamiento
	Incremento de bazo y leucocitosis resistente a tratamiento
Crisis blástica	Definiciones
Criterios ELN	Blastos ≥ 30 % en SP o MO
	Enfermedad extramedular, aparte del bazo
Criterios OMS	Blastos ≥ 20 % en SP o MO
	Enfermedad extramedular, aparte del bazo
	Acúmulos de blastos en biopsia ósea
ACA: anomalías cromosómicas asociadas; ELN: European LeukemiaNet; MO: médula ósea; OMS: Organización Mundial de la Salud; Ph': cromosoma Philadelphia; SP: sangre periférica. * Ruta mayor: trisomía 8, trisomía Ph (+der(22)t(9;22)(q34;q11), i(17)(q10), trisomía 19 y ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11).	

Otras anomalías cromosómicas: La t(9;22)(q34;q11) clásica y sus variantes suelen ser las únicas alteraciones genéticas durante la fase crónica de la enfermedad; sin embargo, en un 5 % de casos en la FC y en el 60-80 % en la FB, así como en el 45 % de los casos resistentes al tratamiento con ITC, aparecen anomalías cromosómicas adicionales. Las más frecuentes son: +8 (34 %), +Ph (30 %), i(17q) (20 %), +19 (13 %), -Y (8 % de los hombres), +21 (7 %), +17 (5 %) y el -7 (5 %). Algunas combinaciones son más frecuentes²¹.

Técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH): Aunque la técnica de elección para detectar el Ph' es el cariotipo, las basadas en FISH pueden hacer visibles reordenamientos que no se detectan en el cariotipo convencional debido a mala morfología, falta de células neoplásicas en división o selección de células normales en el cultivo. En las recomendaciones del European LeukemiaNet (ELN) 2013, se considera un

método aceptable para confirmar el diagnóstico si no es posible obtener producto de médula para cariotipo, pero no para la monitorización¹⁸.

Reacción de cadena de la polimerasa (PCR) para la detección del reordenamiento BCR-ABL1: El punto de ruptura de ABL1 es constante, pero el de BCR varía, produciéndose fundamentalmente en la región mayor, aunque también puede producirse en las regiones *minor* y *micro*. Los diferentes puntos de ruptura dan lugar a proteínas con diferente número de aminoácidos, como son la p210 (la más frecuente y codificada por dos transcritos distintos), p190 y p230, respectivamente, según el punto de ruptura (figura 3).

El reordenamiento BCR-ABL1 no es exclusivo de la LMC. También puede observarse en leucemia aguda linfoblástica del niño (5 %), leucemia aguda linfoblástica del adulto (15-30 %) y en la leucemia aguda mieloide (2 %).

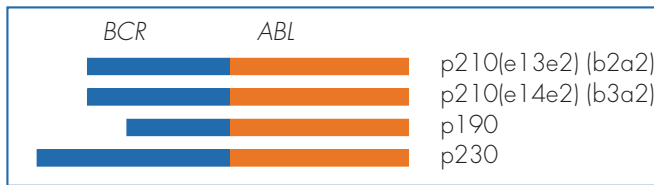


Figura 3
Transcritos del gen de fusión *BCR-ABL1*.

Desde la introducción de los ITC capaces de inducir con rapidez respuesta genética completa en más del 85 % de los pacientes con LMC, el seguimiento de la respuesta se realiza cuantificando el número de transcritos *BCR-ABL1* (consultar capítulos 2 y 5) mediante PCR cuantitativa en tiempo real (QRT [reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa]-PCR)²².

Pese al avance en los estudios moleculares, hoy en día seguimos utilizando la clasificación publicada en 2001 por la OMS¹⁴ y, como ayuda opcional, los criterios definidos por otros grupos, como el del MD Anderson Cancer Center¹⁹ y el grupo internacional ELN¹⁸; este último ha sido, desde el 2004, el órgano rector en nuestro medio a la hora de definir criterios diagnósticos y de respuesta. En junio de 2013 se actualizaron los criterios de respuesta, sin embargo, los criterios de diagnóstico siguen inamovibles desde el año 2004.

Diagnóstico diferencial

Hay neoplasias mieloides definidas en la clasificación OMS (2008)¹⁴ que pueden presentarse clínicamente como LMC, aunque son diferentes genéticamente. Entre ellas, la principal confusión se puede dar con la LMC atípica *BCR-ABL1* negativa y con la leucemia neutrofílica crónica. Otras son la leucemia eosinofílica crónica, la leucemia mielomonocítica crónica y juvenil, y las clásicas neoplasias mieloproliferativas Ph negativas. El cuadro morfológico y clínico puede simular una LMC, pero estos procesos carecen del cromosoma Ph1+ o del reordenamiento *BCR-ABL1*. Antes de descartar una LMC, hay que considerar la posibilidad de una translocación variante o unos transcritos atípicos *BCR-ABL1*. Numerosas anomalías citogenéticas o mutaciones se asocian con dichos procesos mieloproliferativos¹⁴, y recientemente se han descubierto otras de gran interés, como la anomalía en calreticulina (CALR) asociada a la trombocitemia esencial y la mielofibrosis, y las mutaciones en *CSF3R* y en *SETBP1* presentes en la LMC atípica y la leucemia neutrofílica crónica²³.

Estudio del paciente de nuevo diagnóstico

La tabla 3 detalla los estudios imprescindibles que debemos realizar al paciente con diagnóstico o sospecha de LMC, así como otros recomendados en determinadas situaciones^{24,25}.

PACIENTE CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA DE ALTO RIESGO

Se han descrito varios factores pronósticos que, al diagnóstico, pueden influir negativamente en la respuesta a los ITC, constituyendo un grupo de pacientes de alto riesgo. Los sistemas pronósticos —Sokal²⁶, Hasford²⁷ y EUTOS²⁸— permiten identificar a los pacientes de alto riesgo al diagnóstico. Por otro lado, la presencia de anomalías cromosómicas asociadas (ACA) en la clona Ph+, particularmente las anomalías de la ruta mayor, conlleva un peor pronóstico.

Otros factores en investigación, como los perfiles de expresión génica, los polimorfismos específicos de genes codificantes para transportadores de ITC o el estudio del genoma, quizá puedan en el futuro tener implicaciones pronósticas y dirigir el tratamiento.

En la tabla 4 se detalla el cálculo de riesgo y los grupos de riesgo de cada índice.

Enlaces para el cálculo de los índices de riesgo de Sokal y Hasford:

http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score/index_eng.html

Cálculo EUTOS:

http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos_score/index_eng.html

Índice de Sokal²⁶: Sistema pronóstico validado en pacientes con LMC *de novo* tratados mayoritariamente con busulfán. Considera las siguientes variables: edad,

Tabla 3

Estudio del paciente con leucemia mieloide crónica de nuevo diagnóstico.

Relacionados con el paciente	Categoría	Comentarios
• Antecedentes familiares	I	Hermanos
• Comorbilidades	I	Incluir los factores de riesgo cardiovascular
• Historia clínica y exploración física	I	Esplenomegalia
		Enfermedad extramedular
		Constantes vitales, IMC
• Medicación concomitante	I	Interacciones con ITC
Relacionados con LMC		
• Hemograma y fórmula leucocitaria	I	Cuantificar % blastos, eosinófilos y basófilos
• Bioquímica general	I	Función hepática, renal, ácido úrico, albúmina, glucosa, calcio, fósforo, Na, K, Mg, Lactato dehidrogenasa, lipidograma, amilasa, lipasa
• Fosfatasa alcalina leucocitaria	R	Diagnóstico diferencial con reacciones leucemoides y otras NMP
• Aspirado de MO	I	Cuantificar % blastos
• Biopsia ósea	R	Valorar grado de fibrosis e infiltración leucémica
• Cariotipo en MO	I	
• FISH (SP o MO)	R	
• Reordenamiento <i>BCR-ABL1</i>	R	PCR cuantitativa
	I	Tipo de transcrito
• Estudio mutacional <i>ABL1</i>	I	En fase acelerada y blástica
• Tipaje HLA de DE/DNE	I	En fase acelerada y blástica
Otras pruebas		
• Ecocardiografía transtorácica	R	Previo a ITC 2.ª y 3.ª G
• Índice tobillo-brazo	R	Previo a ITC 2.ª y 3.ª G
• Electrocardiograma	R	Valorar intervalo QTc
• Radiografía de tórax (2p)	R	Previo a ITC 2.ª y 3.ª G
• Test de embarazo	R	En mujer fértil
• Hormona estimulante de tiroides	R	
• Cuantificación Igs	R	
• Subpoblaciones linfocitarias	R	

DE: donante emparentado; DNE: donante no emparentado; FISH: técnicas de hibridación in situ fluorescente; HLA: antígeno de histocompatibilidad; I: imprescindible; IMC: índice de masa corporal; ITC: inhibidores tirosinasa; LMC: leucemia mieloide crónica; MO: médula ósea; NMP: neoplasias mieloproliferativas; PCR: reacción de cadena de la polimerasa; R: recomendable; SP: sangre periférica.

Tabla 4

Índices pronósticos: cálculo de riesgo relativo y grupos de riesgo.

Índice pronóstico	Cálculo	Grupos de riesgo
Sokal	$\text{Exp} [(0,0116 \times (\text{edad}-43,4) + 0,0345 / (\text{bazo}-7,51) + 0,188 \times (\text{plaquetas}/700)^2 - 0,563)] + 0,0887 \times (\text{blastos}-2,10)]$	Bajo < 0,8 Intermedio 0,8-1,2 Alto > 1,2
Hasford	$[0,6666 \times \text{edad} (0 \text{ si } < 50, 1 \text{ si } > 50) + 0,042 \times \text{bazo en cm} + 1,0956 \times \text{plaquetas} (0 \text{ si } < 1500; 1 \text{ si } > 1500 \times 109/\text{l}) + 0,0584 \times \% \text{ blastos} + 0,2039 \times \text{basófilos} (0 \text{ si } < 3 \% \text{ y } 1 \text{ si } \geq 3 \%) + 0,0413 \times \% \text{ eosinófilos} \times 1000]$	Bajo ≤ 780 Intermedio $> 781 - \leq 1480$ Alto > 1480
EUTOS	$\text{Bazo} \times 4 + \text{basófilos} \times 7$	Bajo < 87 Alto > 87

tamaño de bazo (cm por debajo del reborde costal), recuento de plaquetas y porcentaje de blastos en SP. El índice de Sokal ha validado su impacto pronóstico en los pacientes tratados con imatinib para obtener la respuesta citogenética completa (RCC), la respuesta molecular mayor (RMM), la supervivencia libre de enfermedad e, incluso, con la probabilidad de mantener una respuesta molecular completa después de discontinuar el tratamiento. En los pacientes tratados con nilotinib en primera línea, se obtienen tasas de respuesta molecular mayor superiores en todos los grupos de riesgo, comparado con las logradas por imatinib.

Índice de Hasford²⁷: Validado en pacientes tratados con interferón. Considera las mismas variables que el Sokal, más el porcentaje de eosinófilos y basófilos en SP al diagnóstico. El índice de Hasford no ha podido ser validado en los pacientes tratados con imatinib *de novo*. No así, está descrito que en pacientes tratados con imatinib en segunda línea tiene valor pronóstico en cuanto a respuestas citogenéticas y supervivencia. Los pacientes tratados con dasatinib en primera línea obtienen unas tasas superiores de RMM a cuatro años en los tres grupos de riesgo de forma significativa, comparado con el grupo tratado con imatinib.

Índice EUTOS²⁸: Sistema pronóstico desarrollado por el grupo ELN a partir de un registro europeo de 2060 pacientes con LMC *de novo* tratados con imatinib, con el objetivo de predecir la probabilidad de alcanzar una RCC a los 18 meses. Las variables de peso pronóstico fueron el tamaño del bazo y el porcentaje de basófilos en SP. Recientemente, el índice pronóstico EUTOS ha sido validado en una serie independiente de 1288 pacientes tratados con imatinib en

primera línea fuera de ensayos clínicos, siendo predictivo en cuanto a RCC a los 18 meses e incidencia acumulada a los cinco años, con una diferencia significativa entre bajo (84,4 %) y alto riesgo (67,6 %). También fue predictivo en cuanto a supervivencia libre de progresión a los cinco años (89 % frente a 82 %) y supervivencia global a los cinco años (91 % frente a 83 %).

En la era de los ITC, todavía no hay evidencia de cuál de los tres sistemas pronósticos es superior y el más conveniente a aplicar.

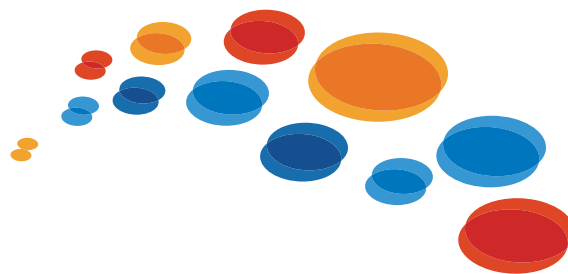
Tabla resumen.

- La LMC es una enfermedad de baja incidencia (1-1,5 casos por 100 000 habitantes/año), pero actualmente, tras el tratamiento con ITC, la prevalencia de la enfermedad se duplica cada cinco años.
- Para el diagnóstico de LMC se requiere la presencia de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, t(9;22)(q34;q11.2), que da lugar al gen de fusión quimérico *BCR-ABL1*.
- Es necesario hacer una evaluación inicial exhaustiva tanto de la enfermedad como del paciente. Con relación a las características de la enfermedad, es básico un buen estudio morfológico y genético. Hay que prestar especial atención a las comorbilidades que pueden ser agravadas por los tratamientos.
- Tenemos herramientas de cierta utilidad para predecir el pronóstico y para tomar algunas decisiones terapéuticas. Por ello, se aconseja utilizar algún score pronóstico, siendo el más utilizado en nuestro medio el índice de SOKAL.

BIBLIOGRAFÍA

1. Neumann E. Ein Fall von Leukämie mit Erkrankungen des Knochenmarkes. Archives Heilkunde; 1870.
2. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukaemia. Science 1960;32:1497-501.
3. Gunz FW. Leukemia. 3rd ed. In: Gunz FW, Baikie AG, eds. New York: Grune & Stratton; 1973. p. 3-12.
4. Rowley J. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myeloid leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. Nature 1973;243:290-3.
5. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, BCR, on chromosome 22. Cell 1984; 36:93-9.
6. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. Science 1990;247:824-30.
7. Forkner CE. Leukemia and Allied Disorders. New York: Macmillan; 1938. p. 126-35.
8. Galton DAG. The use of myleran in chronic myeloid leukaemia. Lancet 1953;1:208-13.
9. Goldman JM, Apperley JF, Jones LM, Marcus R, Goolden AWG, Batchelor R, Hale G, et al. Bone marrow transplantation for patients with chronic myeloid leukemia. New England Journal of Medicine 1986;314:202-7.
10. Talpaz M, McCredie KB, Mavligit GM, Gutterman J. Leucocyte interferon-induced myeloid cyto-reduction in chronic myeloid leukemia. Blood 1983;62:1052-6.
11. Druker BJ, Tura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of BCR-ABL positive cells. Nat Med 1996;2:561-6.
12. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1999;340:1330-8.
13. Goldman JM. Tyrosine-kinase inhibition in treatment of chronic myeloid leukaemia. Lancet 2000;355:1031-32.
14. Vardiman JW, Melo JV, Baccarani M et al. Chronic myelogenous leukaemia, BCR-ABL1 positive. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008. p. 32-7.
15. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2013. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2013. Disponible on-line. Último acceso 10 de enero de 2014.
16. Hoglund M, Sandin F, Hellstrom K, Bjoreman M, Bjorkholm M, Brune M, et al. Tyrosine kinase inhibitor usage, treatment outcome, and prognostic scores in CML: report from the population-based Swedish CML registry. Blood 2013;122:1284-92.
17. Grupo Cooperativo del Registro Español de Leucemia. Data of Spanish Registry of Leukemia 2002. Fundacion Leucemia y Linfoma, ed. Madrid: Nova Sidonia; 2003.
18. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122:872-84.
19. Jabbour E, Kantarjian H. Introduction: chronic myelogenous leukemia (CML). Semin Hematol 2007;44(Suppl 1):S1-S3.
20. Marzocchi G, Castagnetti F, Luatti S, Baldazzi C, Stacchini M, Gugliotta G, et al. Variant Philadelphia translocations: molecular-cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis. Blood 2011;117:6793-800.
21. Mitelman F, Johansson B, Mertens F. Database of Chromosome Aberrations in Cancer. 2001. Disponible en: <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>
22. Foroni L, Wilson G, Gerrard G, Mason J, Grimwade D, White HE, et al. Guidelines for the measurement of BCR-ABL1 transcripts in chronic myeloid leukaemia. Br J Haematol 2011;153:179-90.
23. Tefferi A, Thiele J, Vannucchi AM, Barbui T. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. Leukemia 2014 Jan 20. [Epub ahead of print]
24. Del Cañizo C. Estudio inicial del paciente con leucemia mieloide crónica. En: Cervantes F, Steegmann JL. Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide

- crónica. 3.ª ed. Barcelona: Acción Médica; 2010. p. 9-10.
25. Puerta Puerta JM, López Garrido P. Introducción y estudio inicial del paciente con LMC. En: Guía Andaluza de Leucemia Mieloide Crónica; Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia; 2012. p. 7-11.
26. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gómez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in 'good-risk' chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984;63:789-99.
27. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guillot J, Saussele S, Rosti G, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011;118:686-92.
28. Hoffmann VS, Baccarani M, Lindorfer D, Castagnetti F, Turkina A, Hellmann A, et al. The EUTOS prognostic score: a review and validation in 1288 patients with CML treated frontline with imatinib. *Leukemia* 2013;27(10):2016-22.



Capítulo 2

Estudios genéticos en la leucemia mieloide crónica: metodología e interpretación

M.^a Teresa Gómez Casares

Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

Antonio Jiménez Velasco

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Regional de Málaga. Málaga.

Ismael Buño Borde

Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Dolors Colomer Pujol

Servicio de Anatomía Patológica. Unidad de Hematopatología. Hospital Clínic. Barcelona.

Joaquín Martínez López

Servicio de Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

ÍNDICE

- Introducción
- Citogenética convencional (cariotipo)
- Hibridación in situ fluorescente (FISH)
- Estudio del reordenamiento *BCR-ABL1* por reacción en cadena de la polimerasa (PCR)
- Mutaciones en *BCR-ABL1*
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) tiene por definición un marcador genético, el reordenamiento *BCR-ABL1* como consecuencia de la translocación 9;22(q34;q11). Su estudio es fundamental para el diagnóstico de esta entidad y también para el seguimiento de la respuesta al tratamiento. Se estudia por cariotipo convencional, técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH) y PCR, siendo necesario comprender los aspectos metodológicos para poder interpretar los resultados con la implicación que ello tiene para el adecuado abordaje del paciente con LMC.

CITOGÉNÉTICA CONVENCIONAL (CARIOTIPO)

Consideraciones técnicas

La citogenética convencional es una herramienta fundamental en el diagnóstico y seguimiento del paciente

con LMC. Su realización requiere: 1) una muestra de 2-3 ml de médula ósea (MO) con heparina sin conservantes; 2) cultivo sin la adición de mitógenos durante 24-48 h; 3) procesamiento convencional para la obtención de cromosomas; 4) análisis de al menos 20 metafases. La identificación de un clon requiere la presencia de una anomalía estructural, en nuestro caso el cromosoma Philadelphia (Ph), en al menos dos metafases. Por este motivo, la sensibilidad de la citogenética convencional es moderada, alrededor del 5-10 %.

Aunque la t(9;22) es fácilmente detectada por cariotipo, hay que tener conocimiento de las limitaciones de la técnica:

- **Estudio no valorable:** puede ocurrir por una muestra no adecuada en caso de aspirado seco o por limitaciones técnicas que lleven a un cariotipo no informativo. En estos casos, se recomienda repetir el aspirado de MO y el cariotipo. Si el segundo intento falla o si el paciente se niega a la punción medular, es posible realizar un cariotipo en sangre periférica (SP) siempre que el paciente presente una leucocitosis leucémica, y asumiendo que un resultado normal pueda ser un falso negativo. En el caso de fracaso del estudio por citogenética convencional o la ausencia de cromosoma Ph con alta sospecha de LMC, se deberá completar el estudio con otra metodología, como el FISH o la PCR. Hay raros casos de translocaciones crípticas por citogenética.

- **Metafases insuficientes (< 20):** en este caso, se incrementa la probabilidad de resultados falsos negativos y el resultado en cuanto al porcentaje de metafases Ph+ puede no ser fiable. En esta situación, por tanto, debe prevalecer el resultado obtenido por FISH o PCR.
- **Discordancia entre el resultado obtenido por cariotipo y por PCR:** la primera actitud será repetir las determinaciones en una nueva muestra. Si se mantiene la discordancia, la actitud dependerá de los resultados obtenidos, de modo que si en el cariotipo se observan metafases Ph+ y la PCR da un valor de *BCR-ABL1* muy bajo, se deberá dar valor al cariotipo y sospechar algún problema metodológico en la PCR. Si, por el contrario, no se observan metafases Ph+ y la PCR arroja un valor elevado, se dará valor al resultado por PCR y se sospechará que no ha crecido el clon tumoral en el cultivo de citogenética. En todos estos casos, la FISH puede resultar de ayuda.

Papel en el diagnóstico

La citogenética convencional permite identificar el cromosoma Ph en un 95 % de los pacientes con LMC. Las translocaciones variantes en las que pueden participar otro e incluso otros cromosomas, además de los cromosomas 9 y 22, se observan en un 5 % de casos y no parecen tener impacto en la respuesta ni en la evolución clínica², igual que sucede con la generación secundaria de deleciones, incluidas las del cromosoma 9³. En ocasiones, los cambios cromosómicos son submicroscópicos y la translocación, por tanto, no se aprecia en el análisis cariotípico (pacientes con LMC Ph-), si bien todos los pacientes presentan fusión *BCR-ABL1*.

La presencia de anomalías citogenéticas adicionales (ACA) en el clon Ph (ACA/Ph+) confiere un valor pronóstico adverso, sobre todo en el caso de las llamadas anomalías de «ruta principal» (*major route* en inglés), incluyendo la trisomía 8, el cromosoma Ph adicional, el isocromosoma 17 (i(17)(q10)) y la trisomía 19^{2,4}. Las ACA/Ph+ suponen una «alarma» según las recomendaciones de la European LeukemiaNet (ELN) y pueden ayudar a identificar a pacientes que podrían beneficiarse de los enfoques de investigación, pero la práctica diaria no exige una variación en los tratamientos de primera línea⁵.

La mayoría de los pacientes al diagnóstico presentan el cromosoma Ph en la totalidad de las metafases analizadas. En cualquier caso, la «carga tumoral» (porcentaje

de metafases Ph+) al diagnóstico en LMC parece no tener significado pronóstico.

Papel en el seguimiento

La citogenética es fundamental en los siguientes aspectos:

- **Graduar la respuesta citogenética (RCg)** según el porcentaje de metafases Ph+ observadas^{6,7} (tabla 1).
- **Detectar una ACA/Ph+** no observada previamente, lo cual indica una evolución citogenética clonal. Las ACA/Ph+ que aparecen a lo largo del seguimiento de los pacientes definen el «fracaso» del tratamiento^{5,8}, y si son de la «ruta principal», se consideran una señal de aceleración. De hecho, en la mayoría de los pacientes, el cromosoma Ph es la única anomalía cromosómica durante la fase crónica (FC) de la enfermedad. Sin embargo, hasta el 60-80 % de los casos muestran alteraciones cromosómicas adicionales en la evolución de la enfermedad a fase acelerada (FA) o blástica (FB). Las anomalías cromosómicas secundarias son claramente no aleatorias, siendo las más frecuentes +8, un segundo Ph+, i(17q), +19, -Y, +21, +17 y -7, conocidas como de la «ruta principal». Algunas de estas anomalías se asocian preferencialmente con FB de estirpe mieloide, como un cromosoma Ph adicional o la i(17q), mientras que otras lo hacen con FB linfoides, como la -7⁴.
- **Detectar si han parecido ACA en células sin cromosoma Ph (ACA/Ph-):** puede suceder en un 5-10 % de los pacientes y, en ausencia de displasia, no parece afectar al pronóstico⁹. La excepción a esta afirmación la constituyen las anomalías del cromosoma 7, tanto la monosomía 7 como la del (7q),

Tabla 1

Clasificación de la respuesta citogenética en función del número de metafases observadas a lo largo del tratamiento y su correlación con los resultados obtenidos mediante FISH y PCR.

RCg	% metafases Ph+	Correlación con FISH	Correlación con PCR
Nula	96-100		
Mínima	66-95		
Menor	36-65		
Parcial	1-35		> 10 %
Completa	0	< 1 %	< 1 %
RCg: respuesta citogenética.			

que se asocian con un riesgo elevado de mielodisplasia y leucemia aguda. De hecho, la observación de alteraciones del cromosoma 7 justifica la realización de biopsias de MO durante el seguimiento. Para las demás ACA/Ph-, solamente se recomienda repetir el estudio medular con cariotipo en caso de citopenias o morfología displásica en SP.

Las recomendaciones de la ELN proponen el seguimiento por citogenética convencional de MO de los pacientes que inician tratamiento con inhibidores tirosinasa (ITC) a los 3, 6 y 12 meses hasta la consecución de respuesta citogenética completa (RCC) y cada 12 meses a partir de ese momento. Una vez alcanzada la RCC, la citogenética convencional puede sustituirse por FISH en SP, dado que la RCC se correlaciona con < 1 % por FISH (tabla 1). Posteriormente y en caso de disponer de una buena monitorización por PCR, los estudios citogenéticos pueden espaciarse hasta 18-24 meses e incluso dejar de hacerlo una vez alcanzada la RMM^{5,7} (tabla 1). En este último caso, solo se realizaría un cariotipo si el paciente pierde la RMM o si presenta citopenias no explicadas o signos de mielodisplasia, con el fin de descartar la presencia de ACA/Ph-. En el caso de las situaciones definidas por la ELN como «alarma», se recomienda repetir el cariotipo junto con la PCR con más frecuencia, incluso mensual en el caso de la PCR. En caso de «fracaso» del tratamiento o de progresión a FA o FB, debe realizarse cariotipo de MO, además de PCR cuantitativo y análisis mutacional.

HIBRIDACIÓN IN SITU FLUORESCENTE (FISH)

Consideraciones técnicas

La hibridación in situ fluorescente (FISH, de sus siglas en inglés) puede realizarse sobre cromosomas en metafase o sobre núcleos en interfase. Para este análisis pueden utilizarse las muestras cultivadas para la obtención de cromosomas, también pueden procesarse (fijarse) directamente muestras de MO o SP, o incluso pueden utilizarse extensiones en portas. Por lo tanto, el estudio FISH facilita el uso de un amplio tipo de muestras así como de anticoagulantes (ácido etilendiaminotetraacético [EDTA] o heparina).

Se recomienda usar sondas de «doble fusión» («dual fusión» o hibridación in situ fluorescente con sondas de doble fusión [D-FISH]), que alcanzan una sensibilidad del 1 % cuando se analizan 500 núcleos¹⁰ (figura 1).

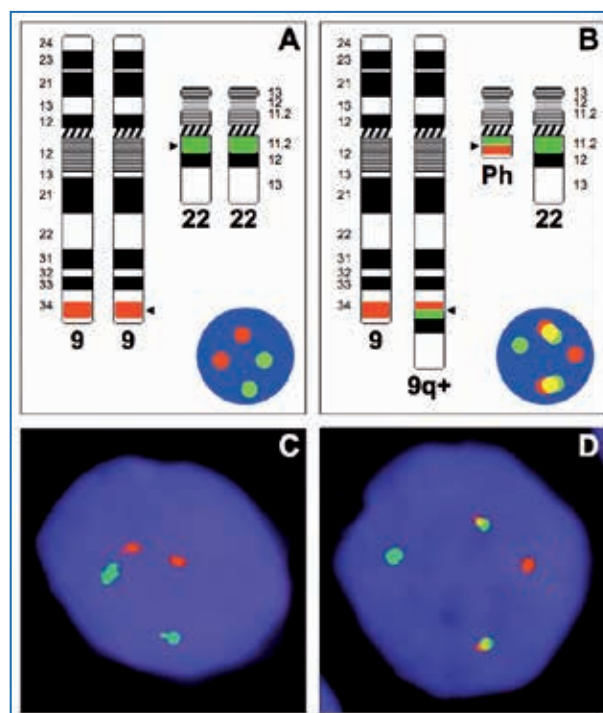


Figura 1

Hibridación in situ fluorescente (FISH) en leucemia mieloide crónica. (A) Ideograma de los cromosomas 9 y 22 de una célula normal indicando las regiones de hibridación de las sondas de *ABL1* (9q32, rojo) y *BCR* (22q11.2, verde). Esquema del patrón de hibridación sobre un núcleo interfásico normal (dos señales rojas y dos verdes). (B) Ideograma de los cromosomas 9 y 22 de una célula Ph+ indicando las regiones de hibridación de las sondas de *ABL1* (9q32, rojo) y *BCR* (22q11.2, verde). Esquema del patrón de hibridación sobre un núcleo interfásico Ph+ (una señal roja, una señal verde y dos señales de fusión –verde/rojo–). (C y D) Micrografías al microscopio óptico de fluorescencia de la FISH para *BCR-ABL1* sobre una célula normal y una célula Ph+, respectivamente. Imágenes originales del autor.

Papel en el diagnóstico y en el seguimiento

Diagnóstico: la FISH no es imprescindible cuando se dispone de un buen estudio citogenético y molecular por PCR. No obstante, resulta útil en los siguientes casos:

- Para la identificación de fusiones *BCR-ABL1* crípticas por citogenética convencional, ya que la FISH detecta todas las variantes de cromosoma Ph.
- Para identificar el reordenamiento *BCR-ABL1* en muestras en las que fracasa la obtención de cromosomas para citogenética convencional.

- Cuando se precisa una confirmación genética rápida: el resultado puede estar disponible en 1-2 días frente a 1-2 semanas de un cariotipo.
- En los pacientes que se niegan a una punción medular ya que el estudio puede realizarse sobre muestras de SP.

Seguimiento: no se recomienda la FISH como sustituto del cariotipo para establecer el grado de respuesta citogenética. Sin embargo, puede utilizarse, como ya se comentó, en el seguimiento una vez alcanzada la RCC como prueba confirmatoria o cuando no se dispone de cariotipo. Alrededor de un 15 % de pacientes en RCC tienen FISH > 1 % (5 % de ellos con FISH > 5 %), y estos tienen una tasa menor de RMM que los pacientes en RCC y FISH < 1 %⁸.

ESTUDIO DEL REORDENAMIENTO BCR-ABL1 POR PCR

Aspectos técnicos metodológicos

- Tipo de muestra:
 - Estudio cuantitativo: SP.
 - Estudios cualitativos: pueden realizarse indistintamente en SP o MO.
- **Tubo:** EDTA como anticoagulante –no sirven las muestras en heparina–. Si el estudio va a ser cuantitativo, se requiere un volumen de 10-20 ml.
- **Procesamiento de la muestra:** en las primeras 24 horas tras la extracción y en todo caso no debe demorarse más de 48-72 horas, ya que a partir de las 72 horas cae significativamente el número de transcritos de ARNm de BCR-ABL1.
- **Separación celular:** métodos que obtengan los leucocitos totales. No es recomendable emplear métodos que aislen solo células mononucleadas, como por ejemplo el ficoll¹¹.
- **Metodología de la PCR cualitativa:** cualquiera que permita definir el tipo de transcrito presente mediante la utilización de cebadores específicos para las diferentes regiones de BCR y ABL1. Su conocimiento es fundamental para el seguimiento y monitorización posterior. La técnica cualitativa estandarizada por el programa EAC (Europa Against Cancer program) permite la detección de todos los transcritos anómalos¹².
- **Metodología de la PCR cuantitativa a tiempo real (QRT-PCR):** en este proceso se amplificará tanto el gen BCR-ABL1 como un control endógeno¹³. Los

controles endógenos recomendables son el ABL1 y el GUSB. Se utilizará una curva estándar del gen control y del BCR-ABL1 a partir de los calibradores depositados en la WHO¹⁴. Cada reacción de amplificación individual debe contener como mínimo 10 000 copias del gen ABL1 o 24 000 del gen GUSB. Es importante conocer el número de copias amplificadas, pues ello permite definir de modo preciso el grado de respuesta molecular (RM)¹⁵. Los resultados tienen que expresarse en escala internacional (EI), lo que requiere disponer de un factor de conversión (FC) validado o utilizar kits comerciales que ya dispongan del mismo (Ipsogen®, Asuragen®, Nanogen®, Invivoscribe®, AB analítica® y otros). La EI solo puede aplicarse para el transcrito p210.

- **Los sistemas automáticos:** pretenden solucionar los problemas de estandarización en la cuantificación de transcritos BCR-ABL1, ya que todavía existen diferencias significativas en la metodología y en la expresión de resultados obtenidos entre laboratorios que aplican el mismo método. En este contexto, la compañía Cepheid ha desarrollado la tecnología GeneXpert® para la realización integrada de todos los pasos necesarios en el análisis¹⁶ y expresión de resultados en EI. Esta metodología automática puede tener similar especificidad, sensibilidad y reproducibilidad que el método estándar no automático y además, dada su baja complejidad, es posible que sea superior a otros métodos aplicados por laboratorios no estandarizados¹⁷. Sin embargo, esta tecnología no se adapta bien a las nuevas recomendaciones de la ELN sobre el valor de BCR-ABL1 obtenido al tercer mes y a la necesidad de conocer el número de copias ABL1 para poder expresar correctamente el grado de RM⁵. Esto es así porque el GeneXpert no se diseñó para la determinación precisa de niveles altos de enfermedad ni suministra el número de copias de ABL1; por ello, este método debe combinarse con un método de referencia manual a la hora de tomar decisiones en función de los resultados¹⁸.

Definición de la respuesta molecular según ELN

Las definiciones de respuesta molecular se describen en la tabla 2.

Cuando no se puedan expresar los resultados en EI (es decir, en transcritos atípicos), se puede asumir una

Tabla 2

Definiciones de respuesta molecular.

Respuesta molecular mayor	• $\leq 0,1 \%$
Respuesta molecular grado 4	• <i>BCR-ABL1</i>^{FI} detectable $\leq 0,01 \%$ • <i>BCR-ABL1</i>^{FI} no detectable con n.º copias <i>ABL1</i> $\geq 10\,000$ o $\geq 24\,000$ <i>GUSB</i>
Respuesta molecular grado 4.5	• <i>BCR-ABL1</i>^{FI} detectable $\leq 0,0032 \%$ • <i>BCR-ABL1</i>^{FI} no detectable con n.º copias <i>ABL1</i> $\geq 32\,000$ o $\geq 77\,000$ <i>GUSB</i>
Respuesta molecular grado 5	• <i>BCR-ABL1</i>^{FI} detectable $\leq 0,001 \%$ • <i>BCR-ABL1</i>^{FI} no detectable con n.º copias <i>ABL1</i> $\geq 100\,000$ o $\geq 240\,000$ <i>GUSB</i>

respuesta molecular mayor (RMM) con resultados de *BCR-ABL1* no detectables si el laboratorio tiene una sensibilidad de aproximadamente 10^4 .

Monitorización molecular

La QRT-PCR para la determinación de *BCR-ABL1* debe realizarse cada tres meses hasta la RMM y posteriormente cada tres a seis meses. En caso de alarma, se recomienda repetir la determinación con más frecuencia, incluso mensual, y también se debe realizar siempre que existan datos de fallo terapéutico⁵. La fluctuación en los resultados de PCR no es rara, por lo que solamente se deben tener en cuenta los incrementos en una sola determinación cuando son superiores a cinco veces y suponen la pérdida de la RMM; en este caso, se repetirá el estudio al mes.

Transcritos atípicos

El 95 % de los casos de LMC presentan un gen de fusión *BCR-ABL1* consecuencia de la unión del exón 13 (e13) o 14 (e14) del gen *BCR* con el exón 2 (a2) del gen *ABL1*. Por tanto, los reordenamientos habituales serán e14a2(b3a2) y el e13a2(b2a2), los cuales codifican para una proteína de 210 kD (p210). Cuando se detectan otras fusiones diferentes entre *BCR* y *ABL1*, se denominan transcritos atípicos, entre los que se encuentran e19a2 (p230) y el e1a2 (p190), además de otros como e13a3, e14a3, e6a2 y e8a2. Cada uno de ellos no se detecta con frecuencias superiores al 1 %¹⁹.

Aunque la LMC con presencia de reordenamientos atípicos es una entidad rara, hay que tenerla presente y continuar utilizando la citogenética/FISH en el momento del diagnóstico. Para evitar los falsos negativos, es muy útil que, ante una citogenética/FISH positiva y un reordenamiento *BCR-ABL1* negativo, se utilicen técnicas

moleculares capaces de detectar estas variantes²⁰. Los transcritos atípicos pueden inducir a error cuando es remitido un paciente ya en tratamiento y el laboratorio informa de una respuesta molecular completa. En esta situación, se debe solicitar información del tipo de transcrito al diagnóstico y, si no se dispone, pedir una PCR cualitativa.

En el caso de LMC con reordenamiento atípico, no se dispone de técnicas estandarizadas para el seguimiento molecular, ya que la escala internacional para expresar la respuesta molecular solamente puede utilizarse para los reordenamientos típicos e14a2 o e13a2.

En cuanto a la repercusión pronóstica de estas variantes, la literatura es controvertida. La mayoría de publicaciones hacen referencia a casos aislados y esto hace difícil extraer conclusiones^{21,22}. A pesar de lo anterior, en general se especula con el mal pronóstico de las mismas, que obligaría a incluirlas en un grupo de alto riesgo.

Informe del estudio de *BCR-ABL1*

Un informe clínico de resultados de una determinada prueba de laboratorio debe adaptarse a la normativa legal vigente en España (Real Decreto 1093/2010, de 3 de septiembre; Boletín Oficial del Estado de 16 de septiembre de 2010, número 225, sección I, páginas 78742-78767). En el anexo V del Real Decreto, se hace referencia al conjunto de datos mínimos de un informe de resultados de pruebas de laboratorio, incluyendo entre ellos los informes de patología molecular de enfermedades neoplásicas hematológicas. Son de obligado cumplimiento un conjunto de datos referentes al usuario/paciente, datos del solicitante de la prueba, así como de la institución, centro, servicio y cargo del emisor del informe²³.

La descripción de los valores obtenidos será dependiente del estudio realizado. En nuestro caso, el reordenamiento *BCR-ABL1* se enmarca dentro del estudio de marcadores tumorales de enfermedades neoplásicas tumorales y su redacción será libre, pero siempre adaptándola a los valores de referencia de dicho marcador tumoral²⁴.

El tipo de informe que se debe realizar al tener los resultados de un estudio del gen de fusión *BCR-ABL1* dependerá también de si este se trata del análisis de una muestra al diagnóstico (estudio cualitativo) o de una muestra de seguimiento de enfermedad residual (estudio cuantitativo).

A continuación se detallan dos ejemplos de cómo se deberían redactar estos informes:

Informe de *BCR-ABL1* en muestras diagnósticas (sospecha de LMC)

Estudio cualitativo del reordenamiento *BCR-ABL1*

- ID muestra: Nombre y apellidos del paciente:
- N.º afiliación/N.º historia clínica: Fecha de petición:
- Facultativo solicitante del estudio: Destino del informe:
- **Método empleado y tipos de reordenamientos de *BCR-ABL1* analizados:**
- **RESULTADO**
«Especificar si es positivo o negativo, así como el tipo de reordenamiento detectado»
- **Fecha del informe:**
- **Fdo.**
«Especificar la institución o centro, servicio y cargo del emisor del informe»

Informe de muestras de seguimiento o enfermedad mínima residual

Estudio cuantitativo del reordenamiento *BCR-ABL1*

- ID muestra: Nombre y apellidos del paciente:
- N.º afiliación/N.º historia clínica: Fecha de petición:
- Facultativo solicitante del estudio: Destino del informe:
- **Factor de conversión del laboratorio o kit empleado:**
- **RESULTADO**
Número copias *BCR-ABL1*:
Número copias *ABL1*:
Ratio *BCR-ABL1/ABL1*⁽¹⁵⁾:

- **Tipo de respuesta según los criterios especificados:**
 - Respuesta molecular mayor (RMM) si ratio $\leq 0,1\%$.
 - Respuesta molecular grado 4.0 (RM^{4.0}) si ratio $\leq 0,01\%$ o *BCR-ABL1* indetectable con un n.º de copias analizadas de *ABL1* $\geq 10\,000$ y $< 32\,000$.
 - Respuesta molecular grado 4.5 (RM^{4.5}) si ratio $\leq 0,0032\%$ o *BCR-ABL1* indetectable con un n.º de copias analizadas de *ABL1* $\geq 32\,000$ y $< 100\,000$.
 - Respuesta molecular grado 5.0 (RM^{5.0}) si ratio $\leq 0,001\%$ o *BCR-ABL1* indetectable con un n.º de copias analizadas de *ABL1* $\geq 100\,000$.
- **Fecha del informe:**
- **Fdo.**
«Especificar la institución o centro, servicio y cargo del emisor del informe»

MUTACIONES EN *BCR-ABL1*

El dominio cinasa de la proteína *BCR-ABL1* abarca desde el aminoácido (Aa) 242 al 493. Es la zona donde se produce la unión de los ITC y es clave para la función de la proteína. Las mutaciones en el dominio *ABL* cinasa de *BCR-ABL1* son la causa más frecuente y mejor conocida de resistencia a los ITC. Su origen no está claro, aunque hay indicios de que son consecuencia de la inestabilidad génica que produce la presencia de *BCR-ABL1*^{25,26}.

Se han descrito más de 100 mutaciones con más de 90 cambios de Aa y se siguen describiendo nuevas mutaciones con el empleo de nuevos inhibidores. La nomenclatura que se usa internacionalmente es la siguiente: la posición del Aa que afecta precedida de la sigla del Aa en la secuencia germinal y seguido de la sigla del Aa por el que cambia (p. ej., T315I, cambio de una treonina por una isoleucina en la posición 315 de proteína *ABL*)²⁶.

Es importante detectarlas, pues su presencia y tipo orientará hacia el uso de distintos tratamientos.

¿Su frecuencia es igual en todas las fases de la enfermedad?

Su prevalencia depende de la fase de la enfermedad y de la sensibilidad del método empleado para su estudio. Son mucho más frecuentes en fases tardías y especialmente en la resistencia secundaria y en la FB²⁷.

¿Cuáles son las mutaciones más frecuentes?

Las mutaciones más frecuentes son la T315I y la E255V, que representan entre el 30-40 % de todas las mutaciones. La siguiente lista incluye el 90 % de todas las mutaciones: T315I, Y253F/H, E255K/V, M351T, G250E, F359C/V, H396R/P, M244V, E355G, F317L y L248V^{25,27}.

¿Se pueden encontrar varias mutaciones en un enfermo o pueden variar a lo largo de la enfermedad?

Al ser su mecanismo de aparición policlonal, es posible encontrar un clon con varias mutaciones, varios clones con diferentes mutaciones o la aparición secuencial en el tiempo de varias mutaciones. Esto significa que los estudios de mutaciones de ABL1 deben realizarse en más de una ocasión si está indicado²⁸.

¿Todas las mutaciones tienen el mismo significado?

No todas las mutaciones tienen el mismo significado clínico, y dependiendo de con qué técnica se estudien ocurre lo mismo. No se recomienda considerar clínicamente las mutaciones detectadas con métodos muy sensibles y con nivel de expresión bajo del clon principal. La detección de mutaciones en enfermos en respuesta citogenética completa debe interpretarse en función de la cuantificación del transcrito *BCR-ABL1*. Si los niveles del transcrito *BCR-ABL1* están aumentando, sí se le debe dar importancia clínica²⁵⁻²⁸.

Con imatinib mesilato

Las mutaciones que afectan al asa-p son de mal pronóstico y la T315I confiere una resistencia absoluta. El significado del resto se debe interpretar en el contexto de la enfermedad y el valor de la IC₅₀, ya que hay muy pocos estudios que expliquen el significado clínico real.

En general, la aparición de una mutación tras el tratamiento con imatinib mesilato confiere una tasa de respuesta ligeramente inferior al segundo inhibidor^{25,27-29}.

Con los inhibidores de segunda y tercera generación

La presencia de la mutación T315I también confiere resistencia total a dasatinib, nilotinib y bosutinib, por lo que no se recomienda usarlos, ya que se está seleccionando este clon. En cambio, ponatinib sí es activo en la LMC con mutación T315I.

Con el empleo de nuevos ITC están apareciendo nuevas mutaciones, debido a la selección positiva que ejercen sobre los clones. Este es el caso de las mutaciones F317L o V299L con dasatinib.

Existen algunas mutaciones que son más sensibles a unos que a otros inhibidores. Este es el caso de las mutaciones en el asa-P ligeramente más sensibles a dasatinib. Las Y253H, E255K/V y F359C/V son insensibles a nilotinib y las E255K y V299L a bosutinib^{25,28,30}.

Resumiendo, si un paciente presenta las mutaciones F317L/V/I/C, V299L o T315A, se emplea nilotinib mejor que dasatinib. Si, al contrario, presenta las mutaciones Y253H, E255K/V o las F359V/C/I, se recomienda dasatinib mejor que nilotinib^{25,28,30}.

Ponatinib es un nuevo ITC de tercera generación, muy eficaz en enfermos que portan la mutación T315I, alcanzando hasta un 60 % de respuestas citogenéticas.

¿Qué metodología se debe emplear para su estudio?

El estándar para su estudio sigue siendo el método de secuenciación de Sanger, ya que todos los estudios clínicos en que se estudió su relevancia clínica se han realizado con esta metodología. Sin embargo, tiene varias limitaciones, su sensibilidad es baja y es una metodología costosa y compleja. Hay metodologías más sensibles para detectarlas, pero el significado de la aparición de mutaciones en baja frecuencia (< 1 % del clon tumoral) parece no tener importancia clínica³¹.

¿Cuándo se deben estudiar?

Las indicaciones para realizar el estudio de mutaciones con cualquier ITC son: 1.- Al diagnóstico en los casos de FA o FB (opcional); 2.- Durante el tratamiento, en caso de fallo o progresión.

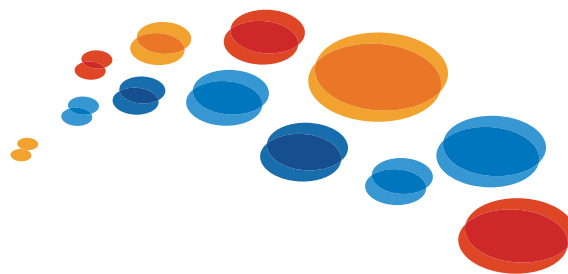
Estudios genéticos en la leucemia mieloide crónica

- La citogenética es fundamental en el diagnóstico y en el seguimiento del paciente con LMC, ya que aporta información de la que se derivarán diferentes actitudes terapéuticas. La FISH adquiere importancia cuando la citogenética no es posible.
- Al diagnóstico es imprescindible determinar el tipo de transcrito (PCR cualitativa).
- La monitorización genética se realizará por cariotipo medular y QRT-PCR en SP hasta que se alcance la RCC; luego puede hacerse solamente por PCR.
- La monitorización molecular por QRT-PCR de *BCR-ABL1* debe hacerse cada tres meses desde el inicio del tratamiento con un ITC y hasta alcanzar la RMM; posteriormente, como mínimo cada seis meses.
- Las determinaciones de *BCR-ABL1* tienen que realizarse con métodos que permitan la expresión de los resultados en EI. No se puede hablar de grado de respuesta molecular si no se conoce la sensibilidad de la técnica o, lo que es lo mismo, el número de copias del gen control.
- La tecnología GeneXpert® es útil en el seguimiento de los pacientes con LMC para valorar la respuesta terapéutica, pero no permite tomar decisiones al tercer mes ni valorar adecuadamente el grado de respuesta molecular.
- En la LMC con transcritos atípicos no se pueden expresar los resultados de la cuantificación de *BCR-ABL1* en EI.
- La correcta realización de un informe del reordenamiento *BCR-ABL1* es fundamental para el diagnóstico y seguimiento del paciente. La interpretación de sus resultados debe ser clara para el clínico que lo recibe, pues de este se derivarán actitudes terapéuticas diferentes.
- Los estudios de mutaciones de *BCR-ABL1* deben realizarse por secuenciación directa. Se estudiarán al diagnóstico solamente cuando debuten en FA o FB, y siempre en caso de fallo o progresión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M, eds. ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2013). Karger Medical and Scientific Publishers; 2013.
2. Marzocchi G, Castagnetti F, Luatti S, Baldazzi C, Stacchini M, Gugliotta G, et al. Variant Philadelphia translocations: molecular-cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood* 2011;117(25):6793-800.
3. Castagnetti F, Testoni N, Luatti S, Marzocchi G, Mancini M, Kerim S, et al. Deletions of the derivative chromosome 9 do not influence the response and the outcome of chronic myeloid leukemia in early chronic phase treated with imatinib mesylate: GIMEMA CML Working Party analysis. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2748-54.
4. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, Müller MC, Hanfstein B, Haferlach C, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood* 2011;118(26):6760-8.
5. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122(6):872-84.
6. Wang L, Pearson K, Pillitteri L, Ferguson JE, Clark RE. Serial monitoring of *BCR-ABL* by peripheral blood real-time polymerase chain reaction predicts the marrow cytogenetic response to imatinib mesylate in chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2002;118(3):771-7.
7. Testoni N, Marzocchi G, Luatti S, Amabile M, Baldazzi C, Stacchini M, et al. Chronic myeloid leukemia: a prospective comparison of interphase fluorescence in situ hybridization and chromosome banding analysis for the definition of complete cytogenetic response: a study of the GIMEMA CML WP. *Blood* 2009;114(24):4939-43.
8. Lee SE, Choi SY, Bang JH, Kim SH, Jang EJ, Byeun JY, et al. The long-term clinical implications of clonal chromosomal abnormalities in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate. *Cancer Genet* 2012;205(11):563-71.
9. Deininger MW, Cortes J, Paquette R, Park B, Hochhaus A, Baccarani M, et al. The prognosis for patients with chronic myeloid leukemia who have clonal cytogenetic abnormalities in philadelphia chromosome-negative cells. *Cancer* 2007;110(7):1509-19.
10. Buño I, Wyatt WA, Zinsmeister AR, Dietz-Band J, Silver RT, Dewald GW. A special fluorescent in situ hybridization technique to study peripheral blood and assess the effectiveness of interferon therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* 1998;92(7):2315-21.
11. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting *BCR-ABL* transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood* 2006;108(1):28-37.
12. van Dongen JJ, Macintyre EA, Gabert JA, Delabesse E, Rossi V, Saglio G, et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. *Leukemia* 1999;13(12):1901-28.
13. Gabert J, Beillard E, van der Velden VH, Bi W, Grimwade D, Pallisgaard N, et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia - a Europe Against Cancer program. *Leukemia* 2003;17(12):2318-57.
14. White HE, Matejtschuk P, Rigsby P, Gabert J, Lin F, Lynn Wang Y, et al. Establishment of the first World Health Organization International Genetic Reference Panel for quantitation of *BCR-ABL* mRNA. *Blood* 2010;116(22):e111-7.
15. White HE, Müller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Cross. Leukemia* 2012;26(10):2172-5.
16. Winn-Deen ES, Helton B, Van Atta R, Wong W, Peralta J, Wang J, et al. Development of an integrated assay for detection of *BCR-ABL* RNA. *Clin Chem* 2007;53(9):1593-600.

17. López-Jorge CE, Gómez-Casares MT, Jiménez-Velasco A, García-Bello MA, Barrios M, López J, et al. Comparative study of BCR-ABL1 quantification: Xpert assay, a feasible solution to standardization concerns. *Annals of Hematology* 2012;91(8):1245-50.
18. Cayuela JM, Macintyre E, Darlington M, Abdelali RB, Fund X, Villarese P, et al. Cartridge-based automated BCR-ABL1 mRNA quantification: solving the issues of standardization, at what cost? *Haematologica* 2011;96:664-71.
19. Burmeister T, Reinhardt R. A multiplex PCR for improved detection of typical and atypical BCR-ABL fusion transcripts. *Leukemia Research* 2008;32(4):579-85.
20. Dessars B, El Housni H, Lambert F, Kentos A, Heimann P. Rational use of the EAC real-time quantitative PCR protocol in chronic myelogenous leukemia: report of three false-negative cases at diagnosis. *Leukemia* 2006;20(5):886-8.
21. Verma D, Kantarjian HM, Jones D, Luthra R, Borthakur G, Verstovsek S, et al. Chronic myeloid leukemia (CML) with P190BCR-ABL: analysis of characteristics, outcomes, and prognostic significance. *Blood* 2009;114:2232-5.
22. Radojkovic M, Ristic S, Pavlovic S, Colovic M. Molecular response to imatinib in patient with Ph negative p190 BCR-ABL transcript positive chronic myeloid leukemia with cyclic leukocytosis. *Leuk Res* 2009;33(6):e10-2.
23. Andrikovics H, Nahajevszky S, Szilvási A, Bors A, Adám E, Kozma A, et al. First and second line imatinib treatment in chronic myelogenous leukemia patients expressing rare e1a2 or e19a2 BCR-ABL transcripts. *Hematol Oncol* 2007;25(3):143-7.
24. Real Decreto 1093/2010, de 3 de septiembre, por el que se aprueba el conjunto mínimo de datos de los informes clínicos en el Sistema Nacional de Salud. BOE 225, Sec. 1. (16 septiembre 2010): 78742-67.
25. Jabbour E, Soverini S. Understanding the role of mutations in therapeutic decision making for chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2009;46(2 Suppl 3):S22-6.
26. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, Gruber F, Lange T, Saglio G, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 2011;118:1208-15.
27. Soverini S, Martinelli G, Rosti G, Iacobucci I, Baccarani M. Advances in treatment of chronic myeloid leukemia with tyrosine kinase inhibitors: the evolving role of Bcr-Abl mutations and mutational analysis. *Pharmacogenomics* 2012;13:1271-84.
28. Shah NP, Skaggs BJ, Branford S, Hughes TP, Nicoll JM, Paquette RL, et al. Sequential ABL kinase inhibitor therapy selects for compound drug-resistant BCR-ABL mutations with altered oncogenic potency. *J Clin Invest* 2007;117(9):2562-9.
29. Lee TS, Ma W, Zhang X, Giles F, Cortes J, Kantarjian H, et al. BCR-ABL alternative splicing as a common mechanism for imatinib resistance: evidence from molecular dynamics simulations. *Mol Cancer Ther* 2008;7(12):3834-41.
30. Hughes T, Saglio G, Branford S, Soverini S, Kim DW, Muller MC, et al. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J Clin Oncol* 2009;27(25):4204-1.
31. Alikian M, Gerrard G, Subramanian PG, Mudge K, Foskett P, Khorashad JS, et al. BCR-ABL1 kinase domain mutations: Methodology and clinical evaluation. *American Journal of Hematology* 2012;87:298-304.



Capítulo 3

Farmacología de los inhibidores de la tirosina cinasa en la leucemia mieloide crónica

Manuel M. Pérez Encinas

Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Raquel de Paz Arias

Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Montserrat Pérez Encinas

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón.

Beatriz Bernárdez Ferrán

Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

ÍNDICE

- Farmacodinamia de los inhibidores de la tirosina cinasa
- Farmacocinética ADME
- Niveles plasmáticos e intracelulares
- Interacciones farmacológicas de los inhibidores de la tirosina cinasa
- Interacciones que pueden causar arritmias
- Interacciones por grupos farmacoterapéuticos
- Posología de los inhibidores de la tirosina cinasa
- Consultas frecuentes sobre la posología
- Bibliografía

FARMACODINAMIA DE LOS INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA

Los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) de BCR-ABL1 bloquean la unión de adenosín trifosfato a la tirosina cinasa BCR-ABL1. Como consecuencia, inhiben vías de señal llevando a la apoptosis en patologías con el reordenamiento *BCR-ABL1* sin afectar a la célula normal^{1,2}. Los ITC son el tratamiento de elección en la leucemia mieloide crónica (LMC) desde la aprobación de imatinib mesilato (IM) en el año 2001³. Actualmente, se dispone de otros ITC: dasatinib (DA)⁴, nilotinib (NI)⁵, bosutinib (BO)⁶ y ponatinib (PO)⁷ (tablas 1 y 2).

- **Farmacodinamia (FD) primaria.** La inhibición de BCR-ABL1 es la base de la eficacia de estos fármacos

en la LMC y en la leucemia linfoblástica aguda (LAL) Ph+. La potencia de inhibición in vitro de los llamados ITC de segunda (NI, DA, BO) y tercera (PO) generación es muy superior a la de IM. Sin embargo, ninguno cura la LMC, pues no son activos contra la célula *stem* leucémica. La principal causa de fallo con IM es la aparición de formas mutadas de *BCR-ABL1* que impiden la unión de IM. Los nuevos ITC son activos en la LMC con resistencia a IM (ver capítulos 2 y 7).

- **FD secundaria (*off target*).** Los ITC no son específicos de BCR-ABL1, inhiben otras tirosina cinasas oncogénicas (Src, PDGFR, KIT, *ephrin receptor cinasas*) y no receptores tirosina cinasas⁸. DA y PO son los más potentes inhibidores BCR-ABL, pero menos selectivos; al contrario, IM y NI son menos potentes pero con menos actividad *off-target*. DA, BO y PO son inhibidores de la familia Src. Las tirosina cinasas de la familia Src parece que están sobreexpresadas en LMC resistente a IM⁹, pero el papel de la inhibición Src en la actividad antitumoral de los ITC no se ha demostrado. La inhibición Src media la actividad osteoclástica de estos ITC. Se está investigando el posible beneficio del efecto inhibidor Src en muchas patologías tumorales y algunas no neoplásicas, como la enfermedad renal poliquística.

Con la excepción de BO, los demás ITC inhiben PDGFR y c-KIT. La inhibición de PDGFR es el blanco en algunas

Tabla 1

Inhibidores de la tirosina cinasa aprobados. Indicaciones y posología según ficha técnica. Precio: basado en PVL – Dto (RD 16/2012).

Nombre y presentación	Indicaciones EMA	Posología	Coste tto./mes (€, 2013)
Imatinib mesilato CGP57148B LO1XE01 (Glivec®) (Novartis) Comprimido 100 y 400 mg, divisible	- Pacientes adultos y pediátricos con LMC Ph + de diagnóstico reciente para los que no se considera como tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea - Pacientes adultos y pediátricos con LMC Ph + en FC tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa o en FA o CB - Pacientes adultos y pediátricos con LLA Ph+ de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia - Pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, como monoterapia - Pacientes adultos con síndromes SMD/SMP asociados con el reordenamiento PDGFR - Pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico avanzado o leucemia eosinofílica crónica con reordenación de FIP1L1-PDGFR	LMC adultos: FC: 400 mg QD FA, CB: 600 mg QD LMC niños: FC y FA: 340 mg/m² LLA Ph+ con Q Adultos: 600 mg QD Niños: 340 mg/m² Dosis máx: 600 mg/día SMD/SMP: 400 mg QD SHE/LEC: 100 mg QD	400 mg QD: 2278 € 600 mg QD: 3417 € 100 mg QD: 569 €
Nilotinib AMN107 LO1XE08 (Tasigna®) (Novartis) Cápsula dura 150 y 200 mg. Contiene lactosa	- Pacientes adultos con LMC Ph+ de nuevo diagnóstico, en FC - LMC Ph + en FC y en FA, con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib	De nuevo diagnóstico: 300 mg BID Segunda opción: 400 mg BID	300 mg BID: 2894 € 400 mg BID: 3859 €
Dasatinib BMS-354825 LO1XE06 (Sprycel®) (Bristol-Myers Squibb) Comprimido de 20, 50 y 70 mg. Contiene lactosa	- Pacientes adultos con LMC Ph + en FC de nuevo diagnóstico - Pacientes adultos con LMC en FC, FA o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el mesilato de imatinib - Pacientes adultos con LLA Ph+ y crisis blástica linfóide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo	FC de inicio: 100 mg QD FA o CB y LAL: 140 mg QD	100 mg QD: 3424 € 140 mg QD: 3424 €
Bosutinib SKI-606 LO1XE14 (Bosulif®) (Pfizer) Comprimido 100 y 500 mg	- Pacientes adultos con LMC Ph+ en FC, FA o CB tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina cinasa y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento	500 mg QD	
Ponatinib AP24534 LO1XE24 (Iclusig®) (Ariad Pharma) Comprimido de 15 y 45 mg. Contiene lactosa	- Pacientes adultos con LMC en FC, FA o CB que sean resistentes a dasatinib o nilotinib; que sean intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I - Pacientes adultos con LLA Ph+ que sean resistentes a dasatinib; que sean intolerantes a dasatinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I	45 mg QD	

BID: dos veces al día; CB: crisis blástica; FA: fase acelerada; FC: fase crónica; LEC: leucemia eosinofílica crónica; LLA Ph+: leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo; LMC: leucemia mieloide crónica, QD: una vez al día; SHE: síndrome hipereosinofílico; SMD/SMP: síndrome mielodisplásico/síndrome mieloproliferativo.

Tabla 2

Propiedades farmacodinámicas.

	Imatinib (1° G)	Nilotinib (2° G)	Dasatinib (2° G)	Bosutinib (2° G)	Ponatinib (3° G)
FD primaria	BCR-ABL c-ABL	BCR-ABL c-ABL	BCR-ABL c-ABL	BCR-ABL c-ABL	BCR-ABL c-ABL
FD secundaria	c-KIT, PDGFR (alfa y beta), DDR1, DDR2, NQO2 Arg CSF-1R	c-KIT, PDGFR (alfa y beta), DDR1 NQO2 VEGF CSF-1R (débil) r ephrin (p. ej., B4, B2) ZAK	Familia SRC. c-KIT PDGFR-b EPHA2; FMS; DDR1, DDR2 Más débil sobre: FAK IGF1r Insulin r HER1/HE2r VEGFr2 FGFr1 MEK, MET EMT/ZAP-70, serina/treonina Familia TEC (TEC, BTK)	Familia SRC c-Fms, EphA, r ephrin B Familia Trk, Familia Axl, Familia Tec, Familia ErbB, Csk. Ste20, serina/treonina otras	Familia SRC c-KIT PDGFR VEGFR FGFR RET FLT3

formas de síndrome hipereosinofílico (*FIP1L1-PDGFRα*), síndrome mielodisplásico/síndrome mieloproliferativo (SMD/SMP) (p. ej., leucemia mielomonocítica crónica con reordenamiento TEL-PDGFRβ [translocations ets leukemia-platelet-derived growth factor receptor β]) y en el dermatofibrosarcoma protuberans. La inhibición de c-kit es el blanco en algunos tumores gastrointestinales, mastocitosis y melanoma. PO podría ser activo en neoplasias hematológicas con sobreexpresión *FLT-3* y *FGFR1*. DA es un potente inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton y muestra alguna actividad clínica en neoplasias linfoproliferativas. Ninguno de los ITC inhibe la Jak-2.

FARMACOCINÉTICA ADME

Los ITC se presentan en formulación oral y se administran en dosis fijas. Esto supone una gran ventaja para los pacientes, pero implica una mayor variabilidad farmacocinética (FC). Factores como la edad, la dieta, el alcohol, la comorbilidad, la comedición, la adherencia y los polimorfismos genéticos afectan a la absorción, al metabolismo y a los mecanismos de entrada y salida celular, y ello determina una amplia variabilidad en la FC interindividual y dentro de un individuo^{3-7,10-12}. La tabla 3 resume los datos ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción).

- **IM: A:** absorción completa, mínimamente afectada por la dieta y por el pH gástrico y proporcional a la dosis en el rango de 25-1000 mg. **D:** unida a las proteínas plasmáticas, sobre todo alfa1 glucoproteína ácida (AGP). Moderado volumen de distribución entre 2-4 l/kg. **M:** hepático vía citocromo P450 produciendo el metabolito activo CGP74588. **E:** en heces. Semivida de 18 horas para IM –el doble para el metabolito activo–, lo cual sugiere que una dosis al día es apropiada.
- **NI: A:** la biodisponibilidad es limitada y aumenta marcadamente con alimentos ricos en grasa hasta un 81 % la *C_{máx}* y un 112 % el ABC. La absorción se satura al llegar a los 400 mg QD, pero se aumenta la biodisponibilidad un 35 % al tomar 400 mg BID. Por ello, este fármaco, aunque tiene una vida media larga, se administra en dos dosis. **D:** se une a las proteínas plasmáticas. Volumen de distribución: 10-15 l/kg. **M:** hepático vía CYP. **E:** con las heces.
- **DA: A:** la biodisponibilidad es limitada, rápida y apenas cambia con los alimentos. El ABC es proporcional a la dosis en un rango de 15 a 120 mg BID. **D:** se une a las proteínas plasmáticas. Volumen de distribución elevado: 30-40 l/kg. El único ITC con penetración clínicamente significativa en sistema nervioso central¹³. **M:** hepático vía CYP.

Tabla 3

Propiedades farmacocinéticas ADME.

	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib	Ponatinib
Biodisponibilidad	98 %	31 %	34 %	50 %	??
C _{máx} (media)	2,5 h	3 h	1 h	5 h	4 h
Alimentos	No efecto	↑↑↑	Mínimo ↑	↑↑↑	No efecto
Unión a PP	95 %	98 %	96 %	96 %	> 99 %
Metabolismo	Hepático CYP	Hepático CYP	Hepático CYP	Hepático CYP	Hepático CYP
Vida media	18 h (40)*	17 h	5-6 h	32-39 h	22 h
Eliminación	Fecal Orina 13 %	Fecal Orina 4 %	Fecal Orina 4 %	Fecal Orina 3 %	Fecal Orina 5 %

ADME: **A**bsorción, **D**istribución, **M**etabolismo y **E**xcreción; PP: proteínas plasmáticas.

E: por las heces. La vida media es la más corta de todos los ITC (3-5 horas), lo cual justificó la pauta inicial BID, pero la evidencia clínica ha demostrado que la pauta QD es igual de eficaz con menos toxicidad.

- **BO:** **A:** la absorción es lenta (C_{máx} 4-6 h) y la biodisponibilidad limitada, duplicándose con alimentos frente a tomarlo en ayunas. La exposición es proporcional a la dosis en el rango de 200 a 800 mg/d. **D:** unido a las proteínas plasmáticas. Volumen de distribución muy elevado: 130-214 l/kg. **M:** hepático vía CYP3A4. **E:** por las heces. Vida media larga, por tanto, la administración una vez al día parece apropiada.
- **PO:** **A:** es proporcional a la dosis en un rango de 1.5 a 60 mg/d. Los alimentos no afectan a la absorción. **D:** unido a las proteínas plasmáticas. Volumen de distribución amplio. **M:** hepático por CYP3A4. **E:** por heces. Semivida de 22 horas, por lo tanto la administración una vez al día es adecuada.

plasmático solo se aplica a pacientes con baja actividad OCT-1¹⁷. El ensayo TIDEL II sugiere la utilidad de aumentar la dosis de IM de 600 a 800 mg/d a partir del día 22 si el nivel plasmático es menor de 1000 ng/ml¹⁸.

- **Otros ITC:** los análisis exposición-respuesta en LMC-FC en primera línea muestran una débil o nula correlación entre la exposición del ITC y los parámetros de eficacia¹⁹⁻²¹. En LMC resistente-intolerante a IM sí parece haber una relación entre la respuesta y la exposición^{22,23}. En primera y en segunda línea, hay una relación entre alcanzar la respuesta y la ausencia de interrupciones. Por lo tanto, en todos los casos es importante el tratamiento continuo, y en el paciente intolerante y resistente a un ITC previo no se deberían hacer reducciones de dosis, pues comprometen alcanzar la respuesta.

La relación del nivel plasmático alto con las toxicidades no es consistente; solamente se asocia con algunas toxicidades, como por ejemplo: edema, rash, artralgia y mialgia con el C_{mín} de IM^{15,16}, la hiperbilirrubinemia y el aumento de lipasa (pero no de alanina aminotransferasa ni de aspartato aminotransferasa) con el C_{mín} de NI^{19,22}, el aumento del QTcF con el C_{mín} y C_{máx} de NI¹⁹, el derrame pleural con el C_{mín} de DA^{20,23} o la diarrea con el AUC y C_{máx} de BO²¹.

NIVELES PLASMÁTICOS E INTRACELULARES

Niveles plasmáticos

- **IM:** el nivel plasmático de IM es dosis dependiente pero muestra una notable variación interindividual. El alcanzar un valor plasmático (C_{mín}) por encima de 1000 ng/ml (aproximadamente valor medio y mediano para IM 400 QD) se asocia a una más alta tasa de respuesta citogenética completa (RCC) y de respuesta molecular mayor (RMM)¹⁴⁻¹⁶. El riesgo de Sokal y el nivel plasmático son factores predictivos independientes para RCC¹⁵. Se ha sugerido que el pronóstico adverso del bajo nivel

Nivel intracelular y farmacogenética

Los principales transportadores de los ITC son: para la entrada en la célula el miembro 1 del *organic cation transporter* (OCT-1, gen *SLC22A1*) y para la salida la P glucoproteína (P-gp, gen *ABCB1*) y la *breast cancer resistance protein* (BCRP, gen *ABCG2*)²⁴. Estos trans-

portadores están implicados en la entrada y salida de los ITC en las células intestinales, hepatocito, vía biliar, túbulo renal y tejidos cerebrales, determinando de esta manera la absorción, el metabolismo y la eliminación del ITC, y finalmente la concentración plasmática y en la célula tumoral del ITC²⁴.

- **OCT-1:** la entrada de IM en la célula leucémica es un fenómeno activo que depende de OCT-1, el cual puede estar implicado en la resistencia a IM. Los pacientes tratados con IM a 400 mg QD y con una actividad baja de OCT-1 tienen una menor probabilidad de alcanzar RMM e incluso menor supervivencia libre de eventos, supervivencia libre de progresión y supervivencia global a 5 años²⁵⁻²⁷. No está claro si IM a 600-800 mg supera de modo completo el efecto adverso pronóstico de baja actividad OCT-1¹⁷. Algunos estudios han asociado determinados *single nucleotide polymorphisms* (SNP) de OCT-1, como el M420del, con la respuesta subóptima a IM y con baja actividad OCT-1²⁸⁻³⁰. Este hallazgo, de confirmarse, podría facilitar los ensayos clínicos basados en OCT-1 y su aplicación clínica. **NI, DA, BO y PO** son relativamente permeables y no dependen de OCT-1 para la entrada en la célula leucémica.
- **Transportadores de salida:** los ITC interactúan con los transportadores de salida (tabla 4). Probablemente IM, NI y DA son sustratos de *ABCB1* y *ABCG2*, y también son inhibidores con potencia diferente NI>IM>DA³¹. Sin embargo, los estudios no son concluyentes^{24,32} y las condiciones de los ensayos parece que determinan resultados diferentes. Estudios in vitro sugieren que la actividad de los transportadores de salida y algunos polimorfismos modulan la actividad de los ITC aumentando su eficacia o confiriendo resistencia^{31,33}, pero en este caso tampoco los estudios son concluyentes^{34,35}. Se dispone de muy escasa información sobre el papel de los transportadores de salida para BO y PO.
- **Nivel intracelular y apoptosis:** el hallazgo clínico de la eficacia de DA en dosis única diaria, a pesar de una vida media plasmática muy corta, ha obligado a replantear el paradigma de la necesidad de una inhibición continua BCR-ABL. La hipótesis del *shock* oncogénico sostiene que la inhibición temporal pero intensa de BCR-ABL provocaría una apoptosis irreversible³⁶. Sin embargo, parece más probable que la apoptosis precise de un nivel intracelular mínimo y mantenido del ITC³⁷.

Como conclusión, la determinación del nivel plasmático de IM y el estudio de OCT-1 pueden optimizar el uso de IM. Sin embargo, debido a la ausencia de estudios prospectivos que demuestren el beneficio del ajuste de dosis según niveles o de la selección de terapias según la farmacogenética, las principales guías³⁸⁻⁴⁰ todavía no recomiendan dichos estudios. El estudio de los niveles plasmáticos también podría ser útil para el manejo de las interacciones, sospecha de no adherencia o para el manejo de las toxicidades severas. Están en marcha algunos ensayos de optimización de dosis con base en la farmacocinética que podrán mejorar la eficiencia de estos tratamientos.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA

Introducción

Los ITC se metabolizan fundamentalmente a través de CYP3A4, estando su FC sometida a modificaciones por polimorfismos del CYP y a interacciones farmacológicas. El 50-60 % de los fármacos e hierbas medicinales también se metabolizan por CYP3A4. Asimismo, hay interacciones por otras vías, como la glucuronidación (UGT), las interacciones con los transportadores celulares y, muy frecuentemente, las interacciones que afectan a la absorción debido al amplio uso de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y de los antiácidos.

En los ensayos clínicos con ITC no se ha visto un impacto clínico relevante de la comedicación, pero no debemos minimizar la importancia de las interacciones CYP, pues están bien demostradas en estudios farmacocinéticos. Estos ensayos se han realizado especialmente con ketoconazol como prototipo de fármaco inhibidor y con rifampicina como ejemplo de inductor CYP3A4 (tabla 4), y a partir de estos se puede deducir la interacción con otros fármacos. Las interacciones mediadas por transportadores son probablemente muy relevantes, pero al no disponer de estudios clínicos su aplicación en práctica asistencial en este momento es incierta.

Existen programas informáticos que alertan de posibles interacciones, pero su aplicación genera un número excesivo de alertas⁴¹. Es recomendable consultar: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/>, <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm093664.htm>, algunas revisiones^{11,42,43} y las fichas

Tabla 4

Interacciones de los inhibidores de la tirosina cinasa. La información de la tabla debe considerarse como provisional especialmente en relación a los transportadores.

	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib	Ponatinib
Sustrato	CYP3A4 Mínimo: 1A2, 2D6, 2C9 y 2C19	CYP3A4 (80 %) CYP2C8 (20 %)	CYP3A4 UGT FMO-3	CYP3A4 FMO UGT	CYP3A4
Inhibidor	CYP3A4 CYP2D6 Débil: 2C9	CYP3A4, 2C9, 2C8 y 2D6 Débil: 2C19 UGTA1	CYP3A4: débil	No inhibición	No inhibición
Droga→ ABC del ITC	Ketoconazol ↑ 40 % Ritonavir ↑ 40 % Rifampicina ↓ 68 % Hierba de San Juan ↓ 44 %	Ketoconazol ↑ x 3 Rifampina ↓ 80 % Zumo pomelo ↑ 29 %	Ketoconazol: ↑ x 5 Rifampina ↓ 82 %	Ketoconazol ↑ x 8 Rifampicina ↓ 94 %	Ketoconazol ↑ 78 %
ITC→ ABC de droga	Simvastatina ↑ x3,5	Midazolam ↑ 31 %	Simvastatina ↑ x 2	-	-
Sustrato de transportadores	P-gp: sí BCRP: ¿?	P-gp: sí BCRP: ¿?	P-gp: posible BCRP: sí	P-gp: posible BCRP: sí	P-gp: no BCRP: no
	OATP: sí OCT-1: fuerte	OCT1: no	OCT-1: no		OATP: no OCT-1: no
Inhibición de transportadores	P-gp: sí BCRP: sí	P-gp: sí BCRP: sí OCT1: débil	P-gp: ¿? BCRP: improbable	P-gp: sí	P-gp: sí BCRP: sí OCT-1: no
IBP y anti H2→ ABC de ITC	No efecto	Esomeprazol ↓ 34 % Famotidina: no efecto	Famotidina ↓ 61 % Omeprazol ↓ 43 %	Lansoprazol ↓ 74 %	Previsible ↓

IBP: inhibidores de la bomba de protones; ITC: inhibidores de la tirosina cinasa.

técnicas³⁷. Sería deseable un sistema informático de alertas basado en la evidencia clínica.

Interacción mediada por CYP3A4

- **Interacción que aumenta la toxicidad del ITC: los potentes inhibidores de CYP3A4**, como itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina o productos con pomelo, aumentan de modo marcado la exposición del ITC, lo cual puede traducirse en toxicidad. Se recomienda evitar la administración concomitante de potentes inhibidores de CYP3A4 con un ITC. Si resulta imposible evitarlos, debemos considerar la suspensión del ITC o la reducción de dosis. La ficha técnica de NI indica que este fármaco debería suspenderse, mientras que las demás fichas se limitan a recomendar precaución. Basado en los ensayos con ketoconazol, se podría recomendar la siguiente reducción: IM a 300 mg/d, NI 200-300 mg BID, DA a 20-40 mg/d, BO a

200 mg/d y PO a 15-30 mg/d. Se procederá con la reducción de dosis del ITC a las 48 horas del inicio del fármaco inhibidor y se debe monitorizar la toxicidad en la siguiente semana, incluyendo la medida del QT. Una vez retirado el inhibidor, se reintroduce la dosis basal, pero después de un periodo de lavado de una semana. Asimismo, también hay que evitar la coadministración con inhibidores moderados de CYP3A4, como fluconazol, eritromicina, diltiazem, aprepitant, verapamilo o ciprofloxacino. Si fuera imposible evitarlos, se debe realizar una estrecha monitorización de la toxicidad y proceder a la reducción de la dosis en caso de toxicidad.

- **Interacción que reduce la eficacia del ITC: los inductores potentes del CYP3A4**, como rifampicina, ribabutina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o dexametasona, reducen de modo marcado la exposición al ITC, lo cual podría traducirse en una

pérdida de respuesta. Basado en la FC (tabla 4), hay que duplicar, al menos, la dosis del ITC para compensar la inducción. Sin embargo, en presencia de un inductor potente, es bastante probable que el paciente pierda la respuesta aunque se aumente la dosis del ITC. Por ello, se recomienda evitar la administración concomitante de potentes inductores de CYP3A4 con un ITC. Los inductores moderados tienen un efecto discreto sobre el ABC y es posible que la interacción pueda compensarse con un aumento de la dosis del ITC. Si no es posible evitar la interacción, se aconseja hacer controles frecuentes y, si aumenta el BCR-ABL (IS), aumentar la dosis ITC.

- **Interacción que aumenta la exposición de otros fármacos y por ello su toxicidad:** estas interacciones podrían ser relevantes con NI e IM, pues, además de sustratos, son potentes inhibidores de CYP3A4, menos relevantes con DA, que es débil inhibidor de CYP3A4, e improbables con BO o PO, pues son sustratos pero carecen de efecto inhibidor de CYP3A4. En cualquier caso, siempre lo consideraremos con fármacos de estrecho margen terapéutico, como astemizol, cisaprida, alcaloides ergóticos (ergotamina, dihidroergotamina), ciclosporina, tacrolimus, sirolimus o fentanilo. En el caso de IM y NI, se ha comprobado que pueden ser relevantes con otros fármacos como la simvastatina. Si la interacción es inevitable, se debe vigilar la posible toxicidad y si es posible monitorizar el nivel plasmático del fármaco afectado. También se puede aconsejar una reducción de la dosis del fármaco afectado.

Otras interacciones

- **Interacción mediada por otros CYP:** IM y NI son sustratos de otros CYP, e inhibidores de CYP2D6 y otros CYP (tabla 4). La interpretación y manejo sería igual que para lo descrito antes para CYP3A4.
- **Interacción mediada por UDP-glucuronosiltransferasa.** NI es un potente inhibidor de UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) A1. Esto explica la hiperbilirrubinemia indirecta característica del NI⁴⁴, pero es más relevante el aumento de la toxicidad que puede afectar a fármacos que se metabolizan a través de esta vía, como irinotecán, sobre todo en pacientes con el genotipo TA(7)/TA(7) (síndrome de Gilbert). IM y también DA pueden inhibir in vitro la glucuronidación del paracetamol⁴⁵. En un ensayo in

vivo en pacientes coreanos IM 400 mg/d no aumentó la exposición de paracetamol⁴⁶. Sin embargo, con base en un caso de fallo hepático mortal⁴⁷, la ficha técnica de Glivec® recomienda precaución al administrar junto a paracetamol³.

- **Interacciones mediadas por transportadores:** estudios in vitro han mostrado cambios en concentración intracelular de los ITC mediante la inhibición o inducción de transportadores, pero en ausencia de ensayos clínicos no podemos valorar su relevancia. Los fármacos inhibidores de OCT-1 podrían reducir la eficacia de IM, sobre todo en sujetos con el polimorfismo común M420del de OCT-1 que está presente en el 20 % de la raza blanca⁴⁸. Al contrario, los inhibidores de ABC podrían aumentar la toxicidad, pero también, teóricamente, revertir una resistencia a los ITC^{32,49}. Algunos fármacos son inhibidores de ambos CYP3A4 y de P-gp (p. ej., verapamilo, eritromicina, claritromicina, ciclosporina, fluconazol, itraconazol), los cuales podrían aumentar de modo notable la exposición del ITC. También los ITC pueden aumentar la concentración intracelular y, por lo tanto, la toxicidad de otros fármacos por competición o inhibición de los transportadores de salida⁴⁹.

INTERACCIONES QUE PUEDEN CAUSAR ARRITMIAS

Un efecto de los ITC es la inhibición del canal de potasio hERG implicado en la repolarización cardíaca. Esto podría traducirse en una prolongación del QT e incluso en *torsade de pointes* (TdP). Los ensayos en primera línea muestran una prolongación del QTc grado 1-2 en el 2-4 %, siendo excepcionales los grados 3-4⁵⁰⁻⁵². Los casos de prolongación severa del QTc se explican por interacción con fármacos o por patología cardíaca previa.

Hay que tener precaución al administrar un ITC junto a medicamentos con probada capacidad de causar TdP. Hay varias web (<http://www.azcert.org/>, <http://crediblemeds.org/everyone/composite-list-all-qtdrugs/?rf=All> o <http://crediblemeds.org/pdftemp/pdf/CompositeList.pdf>) donde se encuentra acceso a un listado de fármacos que afectan al QT. En la categoría de riesgo probado de arritmias están fármacos de uso común, como amiodarona, cloroquina, claritromicina, eritromicina, clorpromazina, astemizol, cisaprida, domperidona, haloperidol o metadona. El riesgo de una prolongación

del QTc y de una arritmia aumenta en hipopotasemia o hipomagnesemia y cuando se asocian fármacos que sean potentes inhibidores del CYP3A4.

Es mejor evitar la administración de un ITC con fármacos de probada capacidad de causar TdP. Si no es posible evitar la interacción, existe la opción de no dar el ITC o de controlar el QTc. En el caso de no suspender el ITC, se debe realizar un ECG basal y otro dos o tres días después. Las recomendaciones de ficha técnica³⁻⁷ indican que se ha de suspender el ITC y consultar con un cardiólogo si el QTcF es ≥ 480 ms (suponiendo que el valor basal sea < 480 ms) o si aumenta en > 60 ms sobre el valor basal. Es posible que una reducción de dosis del ITC pueda corregir la prolongación del QTc, pero la medida principal será evitar la interacción. La ficha técnica de la Food and Drug Administration incluye, además, un *black box* para Tasigna^{®53}.

INTERACCIONES POR GRUPOS FARMACOTERAPÉUTICOS

La presentación de interacciones por grupos terapéuticos ayuda a sospecharlas pero sin olvidar que la interacción es individual, no de grupo^{3-7,11,42,43}.

Analgésicos

La inhibición CYP3A4 por IM, NI o DA puede aumentar la exposición de tramadol, metadona, oxicodona y buprenorfina, pero no de la morfina. Hay que tener precaución con la metadona por efecto sobre el QTc y evitar dosis altas de paracetamol con IM.

Antimicrobianos

- **Antibióticos: los macrólidos**, como claritromicina y eritromicina (pero no azitromicina), y **las quinolonas**, como ciprofloxacino, levofloxacino, norfloxacino, pueden aumentar la exposición del ITC por inhibición CYP3A4 y por inhibición Pgp. Además, las quinolonas tienen un efecto sobre el QTc. La exposición de **cotrimoxazol** podría aumentar con IM y NI por inhibición 2C9. No se prevén interacciones de los ITC con las penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas y metronidazol.
- **Antituberculosos**: la rifampicina es un potente inductor CYP3A4 y reduce la exposición de los ITC. No se sospechan interacciones con isoniácida y etambutol.

- **Antifúngicos**: los azoles como fluconazol, itraconazol y sobre todo voriconazol y posaconazol pueden aumentar de modo relevante la exposición de los ITC por inhibición de CYP3A4 y de P-gp. Además, tienen un efecto aditivo sobre el QT.
- **Antimaláricos**: IM, NI y DA por inhibición CYP3A4 pueden aumentar la exposición de la quinina, cloroquina y mefloquina. Es una interacción relevante, pues afectan al QTc.
- **Antivirales: los inhibidores de proteosoma** (p. ej., ritonavir, saquinavir, darunavir, etc.) son potentes inhibidores de CYP3A4 y Pgp, aumentando la exposición de los ITC de modo relevante. **Los inhibidores de transcriptasa reversa** no nucleósidos (p. ej., efavirenz, nevirapina) son inductores de CYP3A4 y pueden reducir la exposición del ITC. Los inhibidores nucleósidos (lamivudina, zidovudina, emtricitabina) y **los análogos de nucleósido** (aciclovir, valaciclovir, ganciclovir y valganciclovir) no tienen interacciones CYP.

Aparato digestivo

- **Antiácidos tipo hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/simeticona y carbonato cálcico**: los antiácidos reducen la absorción de DA (probablemente también de BO y PO) cuando se administran a la vez, pero pueden administrarse siempre que se separen al menos dos horas (antes y después) de la toma de DA. Los antiácidos no afectan la absorción de IM ni NI.
- **IBP y anti H2**: reducen de modo marcado la absorción de DA y BO, y PO, ya se tomen juntos o separados. La reducción de la exposición es clínicamente relevante, por lo que se deben desaconsejar, y si no es posible evitarlos, entonces hay que vigilar una pérdida de la respuesta. Con base en un estudio en animales, se ha sugerido que betina HCL puede revertir este efecto⁵⁴. Los IBP y los anti H2 no afectan a la absorción de NI ni de IM. Se ha demostrado un aumento de la concentración intracelular de NI mediada la inhibición de *ABCB1* por IBP e incluso se ha sugerido un beneficio clínico³².
- **Antieméticos**: clorpromacina, droperidol, ondansetrón, ganisetron o metoclopramida deben darse con precaución por tener efecto sobre el QT.

Cardiovasculares y antihipertensivos

Los fármacos más habituales del ámbito cardiovascular –salvo los diuréticos– pueden presentar una sobreex-

posición al iniciar tratamiento con los ITC. Por ello, se aconseja un mayor control de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca, pudiendo precisar una reducción de la dosis de los fármacos afectados.

Por ser sustratos de CYP3A4, puede ocurrir una sobrexposición de los **bloqueantes de canales de calcio** (verapamilo, diltiazem, nifedipino, amlodipino), de los **nitratos orgánicos** (isosorbida dinitrato, isosorbida mononitrato), de algún **inhibidor ACE** como enalapril –pero no ramipril– y de algún **bloqueante del receptor ATII**, como losartán –pero no candesartán–. IM y NI son inhibidores de 2D6, lo cual puede causar sobrexposición de captopril y de algunos **betabloqueantes**, como metoprolol, bisoprolol y carvedilol –pero no atenolol–. Especial precaución con amiodarona, quinidina y digoxina por efecto sobre el QTc.

Endocrinología y metabolismo

- **Antidiabéticos:** algunas sulfonilureas (p. ej., glibenclamida) y tiazolidinonas (p. ej., rosiglitazona) se metabolizan por CYP3A4 y CYP2C9, por lo que IM, NI y DA pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. La insulina y la metformina no se ven afectadas por los ITC. Hay que recordar que NI tiene efecto hiperglucémico e IM tiene un discreto efecto hipoglucémico.
- **Hipolipemiantes:** atorvastatina y simvastatina son sustrato de CYP3A4 y su aclaramiento se reduce en presencia de un ITC, por lo que, en caso de usarlos, se inicia la estatina a la dosis más baja con control de su toxicidad (miopatía, hepatitis). Es preferible usar rosuvastatina o pravastatina, que no son sustratos de CYP3A4. Simvastatina es inhibidor de OCT-1 y podría afectar a la eficacia de IM.
- **Levotiroxina:** IM aumenta el aclaramiento de levotiroxina, y se aconseja duplicar la dosis de levotiroxina en sujetos en tratamiento sustitutivo por tiroidectomía. Es recomendable monitorizar la TSH con todos los ITC, estén o no en tratamiento sustitutivo. Por otro lado, la levotiroxina es un inhibidor de CYP3A4 y podría aumentar la exposición de los ITC.

Sistema nervioso

- **Antiepilépticos:** fenitoína y carbamazepina son potentes inductores CYP3A4, lo cual puede reducir de

modo relevante los niveles de los ITC. Los niveles de ácido valproico pueden aumentar con IM y NI por inhibición de 2C9. No hay interacciones CYP con lamotrigina, gabapentina y levetiracetam.

- **Antipsicóticos:** la exposición de clozapina, risperidona y haloperidol podría aumentar en presencia de IM, NI y quizás también con DA, por inhibición de CYP3A4 y 2D6. Especial precaución con la risperidona por efecto sobre el QTc. No hay interacciones CYP con olanzapina ni con litio.
- **Antidepresivos:** la mayoría de estas drogas se metabolizan vía CYP3A4 o 2D6, y por lo tanto puede aumentar su exposición sobre todo con IM y NI. Especial atención requieren con fluoxetina, venlafaxina y amitriptilina por el efecto aditivo sobre el QTc.
- **Benzodiazepinas y drogas Z:** casi todas se metabolizan por CYP3A4, por lo que puede aumentar su exposición con IM, DA y NI. Las excepciones son lorazepam y oxazepam.
- **Barbitúricos:** el fenobarbital es un potente inductor CYP3A4 y puede reducir de modo significativo la exposición de los ITC.

Quimioterapia

Hay que tener precaución cuando se combina un ITC con L-asparaginasa en la LAL por el riesgo de hepatotoxicidad de estos fármacos. Nilotinib no debe darse con irinotecán.

Inmunosupresores

La exposición de ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus puede aumentar por inhibición de CYP3A4 y de P-gp. También hay interacción inversa, pues ciclosporina es inhibidor CYP3A4 y tacrolimus es inhibidor P-gp. No son previsibles interacciones con micofenolato mofetil, el metotrexato ni la azatioprina.

Miscelánea

- **Antiasmáticos:** no se prevén interacciones con salbutamol ni teofilina.
- **Disfunción eréctil:** la exposición de sildenafil, vardenafil, tadalafil puede aumentar por inhibición de CYP3A4.
- **Vacunas:** está limitada la respuesta inmunológica a las vacunas como influenza y neumocócica polisacárida⁵⁵.

- **Corticoides:** dexametasona (pero no prednisona) es un potente inductor CYP3A4 y puede reducir la exposición de los ITC.
- **Antiinflamatorios no esteroideos:** ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco y meloxicán son sustratos de CYP2C9, por lo que su exposición puede aumentar por efecto de IM y NI. El ibuprofeno es inhibidor OCT-1 y podría reducir la eficacia de IM⁵⁶.
- **Antihistamínicos:** la exposición de loratadina podría aumentar, pues es sustrato de CYP3A4, pero no son cetirizina ni levocetirizina.
- **Antiagregantes o anticoagulantes.** Con los anti-trombina K debemos hacer, al inicio, un control más frecuente del INR. No son previsibles interacciones con las heparinas. DA tiene actividad antiagregante in vitro; se aconseja precaución cuando se administra con un antiagregante o anticoagulante, especialmente si tienen historia hemorrágica o trombopenia. Puede aumentar la exposición de clopidrogel por inhibición CYP3A4.

POSOLOGÍA DE LOS INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA

Se describe la posología recomendada según ficha técnica³⁻⁷ suponiendo que no hay interacciones. Se recomienda una pauta continua con las menores interrupciones posibles.

- **Mesilato de imatinib:** dosis estándar en LMC-FC 400 mg QD; en caso de respuesta insuficiente y en fases avanzadas la dosis es de 600 mg QD o 400 mg BID; la dosis mínima es de 300 mg/d. En niños, la dosis de 260 y 340 mg/m²/día alcanza una exposición similar a las dosis de 400 mg y 600 mg; en pacientes adultos, IM debe tomarse con alimentos y con un gran vaso de agua para minimizar el riesgo de irritaciones esofágicas y gastrointestinales. Para los pacientes incapaces de tragar los comprimidos, estos se pueden dispersar en agua o zumo de manzana en un volumen de 50 ml por cada 100 mg y tomarlo inmediatamente. No se aconseja disolverlo en colas o zumo de naranja por haber dudas sobre la estabilidad.
- **Nilotinib:** la dosis estándar en LMC-FC en primera línea es 300 mg BID. En LMC-FC resistente-intolerante y en LMC-FA la posología es 400 mg BID. La dosis máxima es 400 mg BID y la mínima es

400 mg QD. En niños, la dosis de 230 mg/m² BID consigue una exposición similar a 400 mg BID en adultos. Se administra en dos dosis, aproximadamente cada 12 horas, siempre en ayunas salvo agua. No se debe consumir alimentos dos horas antes de la dosis ni hasta al menos una hora después de la dosis. Hay que asegurarse de que el paciente comprende cómo debe tomarlo. Si hay dificultad para la deglución, la cápsula puede abrirse y dispersarse el contenido en una cucharadita de zumo de manzana o de yogur desnatado.

- **Dasatinib:** la dosis en LMC-FC es de 100 mg/d y en fase avanzada es de 140 mg/d. La dosis mínima por toxicidad es de 50 mg/d y la máxima por respuesta no óptima es de 140 mg/d en LMC-FC y de 180 mg/d en FA, FB y LAL Ph+. El escalado de dosis debe hacerse de modo progresivo, controlando la toxicidad. En edad pediátrica, la dosis de 60 y 80 mg/m² QD son equivalentes a 100 y 140 mg QD en adultos. Se toma en dosis única al menos hasta los 140 mg/d⁵⁷⁻⁵⁹; en dosis más altas debe fraccionarse en dos tomas. Se toma el comprimido entero con o sin alimento y a cualquier hora, pero siempre a la misma hora. Sprycel® disperso en zumo de naranja o de manzana muestra una biodisponibilidad igual al comprimido entero (fuera de ficha técnica).
- **Bosutinib:** la posología aprobada (excluye la LMC primera línea) es de 500 mg/d. La dosis máxima es de 600 mg/d; en caso de toxicidad, se reduce primero a 400 mg/d y luego a 300 mg/d. Se toma en dosis única diaria, junto con alimentos. No debe tomarse en ayunas, pues además de reducir la absorción aumenta la principal toxicidad del fármaco, que es la diarrea. La dosis de 400 mg/d podría tener una mejor relación eficacia-toxicidad y se está investigando en LMC-FC sin tratamiento previo.
- **Ponatinib:** la posología según ficha técnica (excluye la LMC en primera línea, salvo mutación T315I) es de 45 mg/d. Si precisa reducción de dosis por toxicidad, se bajará a 30 mg y como segundo descenso a 15 mg/d. No debe aumentar de 45 mg/d. La dosis de 30 mg/d podría tener un mejor balance entre la eficacia y la toxicidad en la LMC-FC, especialmente en el paciente con historia de isquemia o marcados factores de riesgo vasculares. Se toma en dosis única, con o sin alimento, pero siempre a la misma hora.

CONSULTAS FRECUENTES SOBRE LA POSOLOGÍA

- **Dieta:** nilotinib no debe tomarse con alimentos. Imatinib se aconseja tomar con alimento. BO debe tomarse con alimento. Dasatinib y ponatinib se pueden tomar con o sin alimento.
- **Zumos e hierbas medicinales:** por ser un potente inhibidor del CYP3A4, se evita tomar pomelo^{3,5}. Otros zumos que se desaconsejan por ser inhibidores CYP3A4 son la naranja amarga, la granada, la fruta de la estrella (carambola) y el regaliz (*Glycyrrhiza glabra*), pero no han sido evaluados clínicamente con ITC. La naranja de mesa y el limón no tienen efectos inhibitorios sobre CYP450. Por ser un potente inductor CYP3A4 y de P-gp, se evita la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). No está claro si Ginkgo biloba causa interacciones clínicamente relevantes⁶⁰.
- **Vómitos:** solamente tomará otra dosis si se reconoce el comprimido o la cápsula.
- **Olvidos:** si olvida una toma, en la siguiente se tomará la dosis normal, no se tomará el doble de la dosis.
- **Problema de deglución:** IM y NI pueden dispersarse o disolverse^{3,5}. Para los demás fármacos, se recomienda contactar con el laboratorio fabricante. Al manipular debe evitarse la inhalación y el contacto con la piel, y hay que lavarse las manos al acabar. IM podría administrarse vía rectal duplicando la dosis⁶¹.
- **Gastrectomía:** se reduce la biodisponibilidad sobre todo en gastrectomía total. Es deseable una monitorización de los niveles plasmáticos del ITC y considerar dosis más altas de la estándar.
- **Patología intestinal que dificulte la absorción:** se debe prever un nivel del fármaco bajo y la posibilidad de pérdida de la respuesta. Hay que pensar que la diarrea puede ser una toxicidad del ITC, especialmente con el BO. Tasigna®, Sprycel® e Iclusig® contienen lactosa y deben evitarse en pacientes con intolerancia a la lactosa.
- **Drogas:** el alcohol de modo crónico es un inductor CYP, por lo que podría causar una pérdida de eficacia, pero no se dispone de estudios específicos. Además, podría aumentar el riesgo de pancreatitis asociada a NI y PO. Los cannabinoides se metabolizan por CYP2C9 y CYP3A4, pero varios estudios reflejan un bajo riesgo de interacciones clínicamente significativas⁶². El tabaco es un potente inductor de la isoenzima CYP1A2, que desempeña un papel menor en la metabolización de IM. Un ensayo no encontró interacciones del tabaco con IM³.
- **Edad avanzada:** no se precisan posologías diferentes, pero sí mayor vigilancia por mayor posibilidad de efectos adversos (consultar el capítulo 10).
- **Edad pediátrica:** experiencia bastante limitada, y solo está aprobado IM. IM puede afectar al crecimiento en pacientes prepuberales (ver el capítulo 10).
- **Sexo:** con NI hay una discreta pero significativa mayor exposición en mujeres que en hombres^{19,22}, pero la posología aconsejada no difiere según el sexo para ningún ITC.
- **Peso:** la exposición de IM es muy dependiente del peso, pero no se establecen recomendaciones para ningún ITC en función del peso. En los niños, la posología se basa en la superficie corporal.
- **Raza:** la exposición de DA es más alta en pacientes de origen asiático, debido quizás a las diferencias de peso. En cualquier caso, la posología aconsejada de los ITC no difiere según la raza.
- **Insuficiencia renal:** debido a la mínima eliminación renal de los ITC, no se esperan cambios en la FC en la insuficiencia renal ni en diálisis. Se debe considerar la escasa experiencia, por lo que en insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) se aconseja precaución e iniciar la terapia con una reducción de dosis para aumentar progresivamente según la tolerancia y la respuesta.
- **Insuficiencia hepática no debida a toxicidad del ITC:** la interpretación de la FC en la insuficiencia hepática es difícil por las complejas patologías que suelen tener estos pacientes; con esta limitación, la evidencia clínica indica que IM, NI y DA podrían administrarse con seguridad a la dosis estándar. BO y PO se asocian a significativa hipertrasaminemia, por lo que se aconseja iniciar con reducción de la dosis (p. ej., BO 200 mg/d⁶ y PO 30 mg/d⁷), y nunca superar la dosis estándar. En todos los casos, es preciso administrar con precaución, con estrecho control de toxicidades y especialmente del QTc.
- **Exposición al sol o UV:** los ITC rara vez causan fotosensibilidad. No se considera la necesidad de ninguna medida especial, salvo la prudencia al exponerse al sol la primera vez.
- **Embarazo y fertilidad:** ver el capítulo 10.
- **Lactancia:** se desaconseja.

- **Sobredosificación:** se recomienda vigilar, y si la toma es reciente, proceder a un lavado gástrico. En relación con NI, lo más importante es conocer si la sobredosificación fue en ayunas o asociada a toma de alimentos.
- **El efecto sobre la capacidad para la conducción y utilización de máquinas** es nulo, salvo que presente toxicidad del tipo de mareos, fatiga, alteraciones visuales o cualquier otra reacción adversa relevante.
- **Conservación de la medicación:** la medicación debe mantenerse dentro del embalaje original; no deben usarse pastilleros. Además, ha de conservarse en un lugar fresco, que no supere la temperatura de 30 °C.
- **Adherencia:** la falta de adherencia es habitual –como en todos los tratamientos orales crónicos– y tiene un marcado efecto negativo sobre la eficacia de los ITC. Es necesario hacer una labor educativa sobre los pacientes, explicando el efecto beneficioso del cumplimiento estricto de la pauta y el riesgo de pérdida de la respuesta asociado a la mala adherencia. A la vez de la formación, se debe hacer una monitorización regular del cumplimiento terapéutico e investigar en las causas de los fallos de la toma. Las unidades de farmacia clínica hospitalarias desempeñan un papel primordial en esta labor, en colaboración con los hematólogos. El capítulo 10 está dedicado a la adherencia a los ITC en el paciente con LMC.

Aspectos clave de la farmacología de los ITC

- La posología inicial de los ITC es fija. Los ajustes de dosis se basan en la respuesta y en la toxicidad.
- Los ITC pueden administrarse con seguridad en prácticamente cualquier circunstancia clínica siempre que se tenga en cuenta su farmacología e interacciones.
- Ante la complejidad de las interacciones, debemos hacer lo posible para evitarlas. Casi siempre hay una alternativa terapéutica, pero si no la hay primará la seguridad del paciente.
- Recordar que: a) la inhibición CYP es rápida (2-3 días), mientras que la inducción tarda varias semanas; b) la interacción ocurre cuando se introduce un fármaco y cuando se retira; c) las interacciones también pueden ocurrir por otras vías metabólicas y por los transportadores.
- Especial atención en los pacientes de riesgo: polimedicación, edad avanzada y patología concomitante.
- Revisar periódicamente la comedicación, incluir los fármacos de libre dispensación, las hierbas medicinales, complementos nutritivos, hábitos dietéticos y de consumo de alcohol y drogas.
- Es necesario disponer de una estrategia para controlar la adherencia y mejorarla si es preciso.
- Consultar las sospechas de interacciones y falta de adherencia con la farmacia hospitalaria.

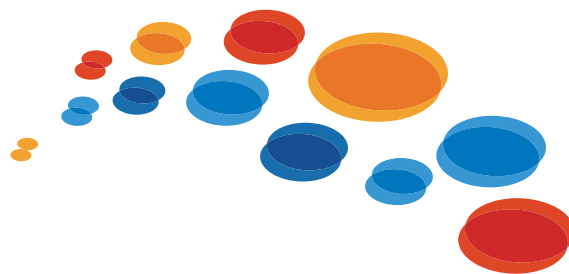
BIBLIOGRAFÍA

1. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996;2(5): 561-6.
2. Gambacorti-Passerini C, le Coutre P, Mologni L, Fanelli M, Bertazzoli C, Marchesi E, et al. Inhibition of the ABL kinase activity blocks the proliferation of BCR/ABL+ leukemic cells and induces apoptosis. *Blood Cells Mol Dis* 1997;23(3):380-94.
3. Ficha técnica EMA de Glivec® (Novartis). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf
4. Ficha técnica EMA de Sprycel® (Bristol-Myers Squibb). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf
5. Ficha técnica EMA de Tasigna® (Novartis). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf
6. Ficha técnica EMA de Bosulif® (Pfizer). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf
7. Ficha técnica EMA de Iclusig® (Ariad). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002695/human_med_001656.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
8. Bantscheff M, Eberhard D, Abraham Y, Bastuck S, Boesche M, Hobson S, et al. Quantitative chemical proteomics reveals mechanisms of action of clinical ABL kinase inhibitors. *Nat Biotechnol* 2007;25(9):1035-44.
9. Wu J, Meng F, Kong LY, Peng Z, Ying Y, Bornmann WG, et al. Association between imatinib-resistant BCR-ABL mutation-negative leukemia and persistent activation of LYN kinase. *J Natl Cancer Inst* 2008 ;100(13):926-39.
10. Duckett DR, Cameron MD. Metabolism considerations for kinase inhibitors in cancer treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010;6(10):1175-93.
11. Di Gion P, Kanefendt F, Lindauer A, Scheffler M, Doroshenko O, Fuhr U, et al. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: focus on pyrimidines, pyridines and pyrroles. *Clin Pharmacokinet* 2011;50(9):551-603.
12. Josephs DH, Fisher DS, Spicer J, Flanagan RJ. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: implications for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2013;35(5):562-87.
13. Porkka K, Koskenvesa P, Lundán T, Rimpiläinen J, Mustjoki S, Smykla R, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood* 2008;112(4):1005-12.
14. Picard S, Titier K, Etienne G, Teilhet E, Ducint D, Bernard MA, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;109(8):3496-9.
15. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Riviere GJ, Krahnke T, et al.; IRIS (International Randomized Interferon vs STI571) Study Group. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood* 2008;111(8):4022-8.
16. Guilhot F, Hughes TP, Cortes J, Druker BJ, Baccarani M, Gathmann I, et al. Plasma exposure of imatinib and its correlation with clinical response in the Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity Trial. *Haematologica* 2012;97(5): 731-8.
17. White DL, Radich J, Soverini S, Saunders VA, Frede AK, Dang P, et al. Chronic phase chronic myeloid leukemia patients with low OCT-1 activity randomized to high-dose imatinib achieve better responses and have lower failure rates than those randomized to standard-dose imatinib. *Haematologica* 2012;97(6):907-14.
18. Osborn MP, White DL, Saunders VA, Cambareri B, Branford S, Menelaou A, et al. Early dose-escalation in chronic myeloid leukaemia patients with low plasma imatinib levels leads to equivalent BCR-ABL values and drug levels at 6 months to those with optimal drug levels: first analysis from the tidel ii trial of De-Novo Patients Treated with 600mg Imatinib. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114: Abstract 1131.

19. Larson RA, Yin OQ, Hochhaus A, Saglio G, Clark RE, Nakamae H, et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of nilotinib in patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(5):723-33.
20. Wang X, Agrawal S, Damokosh A, Roy A. Dasatinib exposure and relationship to efficacy and safety in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010; 116: Abstract 4938.
21. Hsyu PH, Mould DR, Upton RN, Amantea M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of bosutinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71(1):209-18.
22. Giles FJ, Yin OQ, Sallas WM, le Coutre PD, Woodman RC, Ottmann OG, et al. Nilotinib population pharmacokinetics and exposure-response analysis in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(4):813-23.
23. Wang X, Roy A, Hochhaus A, Kantarjian HM, Chen TT, Shah NP. Differential effects of dosing regimen on the safety and efficacy of dasatinib: retrospective exposure-response analysis of a Phase III study. *Clin Pharmacol* 2013;5:85-97.
24. Mandery K, Glaeser H, Fromm MF. Interaction of innovative small molecule drugs used for cancer therapy with drug transporters. *Br J Pharmacol* 2012;165(2):345-62.
25. White DL, Saunders VA, Dang P, Engler J, Venables A, Zrim S, et al. Most CML patients who have a suboptimal response to imatinib have low OCT-1 activity: higher doses of imatinib may overcome the negative impact of low OCT-1 activity. *Blood* 2007;110(12):4064-72.
26. Wang L, Giannoudis A, Lane S, Williamson P, Pirmohamed M, Clark RE. Expression of the uptake drug transporter hOCT1 is an important clinical determinant of the response to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(2):258-64.
27. White DL, Dang P, Engler J, Frede A, Zrim S, Osborn M, et al. Functional activity of the OCT-1 protein is predictive of long-term outcome in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2761-7.
28. Giannoudis A, Wang L, Jorgensen AL, Xinarianos G, Davies A, Pushpakom S, et al. The hOCT1 SNPs M420del and M408V alter imatinib uptake and M420del modifies clinical outcome in imatinib-treated chronic myeloid leukemia. *Blood* 2013;121(4):628-37.
29. Grinfeld J, Gerrard G, Alikian M, Alonso-Dominguez J, Ale S, Valgañón M, et al. A common novel splice variant of SLC22A1 (OCT1) is associated with impaired responses to imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2013;163(5):631-9.
30. Singh O, Chan JY, Lin K, Heng CC, Chowbay B. SLC22A1-ABCB1 haplotype profiles predict imatinib pharmacokinetics in Asian patients with chronic myeloid leukemia. *PLoS One* 2012;7(12):e51771.
31. Dohse M, Scharenberg C, Shukla S, Robey RW, Volkmann T, Deeken JF, et al. Comparison of ATP-binding cassette transporter interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, nilotinib, and dasatinib. *Drug Metab Dispos* 2010;38(8):1371-80.
32. Eadie LN, Hughes TP, White DL. Interaction of the efflux transporters ABCB1 and ABCG2 with imatinib, nilotinib, and dasatinib. *Clin Pharmacol Ther* 2013 Oct 9.
33. Skoglund K, Boiso Moreno S, Jönsson JL, Vikingsson S, Carlsson B, et al. Single-nucleotide polymorphisms of ABCG2 increase the efficacy of tyrosine kinase inhibitors in the K562 chronic myeloid leukemia cell line. *Pharmacogenet Genomics* 2014;24(1):52-61.
34. Dulucq S, Bouchet S, Turcq B, Lippert E, Etienne G, Reiffers J, et al. Multidrug resistance gene (MDR1) polymorphisms are associated with major molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008;112(5):2024-7.
35. Angelini S, Soverini S, Ravegnini G, Barnett M, Turrini E, Thornquist M, et al. Association between imatinib transporters and metabolizing enzymes genotype and response in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients receiving imatinib therapy. *Haematologica* 2013;98(2):193-200.
36. Snead JL, O'Hare T, Adrian LT, Eide CA, Lange T, Druker BJ, et al. Acute dasatinib exposure commits Bcr-Abl-dependent cells to apoptosis. *Blood* 2009;114(16):3459-63.
37. O'Hare T, Eide CA, Agarwal A, Adrian LT, Zabriskie MS, Mackenzie RJ, et al. Threshold levels of ABL tyrosine kinase inhibitors retained in chronic

- myeloid leukemia cells determine their commitment to apoptosis. *Cancer Res* 2013;73(11):3356-70.
38. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii72-7.
39. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122(6):872-84.
40. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ for Chronic Myelogenous Leukemia. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf
41. Bowlin SJ, Xia F, Wang W, Robinson KD, Stanek EJ. Twelve-month frequency of drug-metabolizing enzyme and transporter-based drug-drug interaction potential in patients receiving oral enzyme-targeted kinase inhibitor antineoplastic agents. *Mayo Clin Proc* 2013;88(2):139-48.
42. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood* 2011;117(8):e75-87.
43. Harnicar S. Pharmacotherapy for chronic myelogenous leukemia: a case-based approach. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9 Suppl 3:S25-35.
44. Singer JB, Shou Y, Giles F, Kantarjian HM, Hsu Y, Robeva AS, et al. UGT1A1 promoter polymorphism increases risk of nilotinib-induced hyperbilirubinemia. *Leukemia* 2007;21(11):2311-5.
45. Liu Y, Ramírez J, Ratain MJ. Inhibition of paracetamol glucuronidation by tyrosine kinase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71(6):917-20.
46. Kim DW, Tan EY, Jin Y, Park S, Hayes M, Demirhan E, et al. Effects of imatinib mesylate on the pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) in Korean patients with chronic myelogenous leukaemia. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71(2):199-206.
47. Ridruejo E, Cacchione R, Villamil AG, Marciano S, Gadano AC, Mandó OG. Imatinib-induced fatal acute liver failure. *World J Gastroenterol* 2007;13(48):6608-111.
48. Ahlin G, Chen L, Lazorova L, Chen Y, Ianculescu AG, Davis RL, et al. Genotype-dependent effects of inhibitors of the organic cation transporter, OCT1: predictions of metformin interactions. *Pharmacogenomics J* 2011;11(6):400-11.
49. Brózik A, Hegedüs C, Erdei Z, Hegedus T, Özvegy-Laczka C, Szakács G, et al. Tyrosine kinase inhibitors as modulators of ATP binding cassette multidrug transporters: substrates, chemosensitizers or inducers of acquired multidrug resistance? *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7(5):623-42.
50. 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.
51. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al.; ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362(24):2251-9.
52. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Dyagil I, Griskevicius L, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3486-92.
53. Ficha técnica FDA de Glivec® (Novartis). Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022068s004s005lbl.pdf
54. Pang J, Dalziel G, Dean B, Ware JA, Salphati L. Pharmacokinetics and absorption of the anticancer agents dasatinib and GDC-0941 under Various gastric conditions in dogs - reversing the effect of elevated gastric pH with betaine HCl. *Mol Pharm* 2013 Sep 11.
55. de Lavallade H, Khoder A, Hart M, Sarvaria A, Sekine T, Alsuliman A, et al. Tyrosine kinase inhibitors impair B-cell immune responses in CML through off-target inhibition of kinases important for cell signaling. *Blood* 2013;122(2):227-38.
56. Wang J, Hughes TP, Kok CH, Saunders VA, Frede A, Groot-Obbink K, et al. Contrasting effects of diclofenac and ibuprofen on active imatinib uptake into leukaemic cells. *Br J Cancer* 2012;106(11):1772-8.
57. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, Réa 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.

58. Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, Rousselot P, Iliash T, Enrie A, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica* 2010;95(2):232-40.
59. Saglio G, Hochhaus A, Goh YT, Masszi T, Pasquini R, Maloisel F, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: efficacy and tolerability of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily. *Cancer* 2010;116(16):3852-61.
60. Na DH, Ji HY, Park EJ, Kim MS, Liu KH, Lee HS. Evaluation of metabolism-mediated herb-drug interactions. *Arch Pharm Res* 2011;34(11):1829-42.
61. van Erp NP, Oostendorp RL, Guchelaar HJ, Schellens JH, Gelderblom H. Is rectal administration an alternative route for imatinib? *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;60(4):623-4.
62. Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev* 2013 Oct 25.



Capítulo 4

Tratamiento de primera línea de la leucemia mieloide crónica en fase crónica

Juan Luis Steegmann Olmedillas

Servicio de Hematología y Grupo de Terapias Avanzadas en Oncohematología. Instituto de Investigación Sanitaria (IIS-IP). Hospital de la Princesa, Madrid.

Luis Felipe Casado Montero

Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Toledo.

ÍNDICE

- Consideraciones generales
- La información al paciente
- Importancia de los grupos de riesgo y de signos de alarma
- Tratamiento inicial complementario
- Tratamiento inicial con imatinib (Glivec®)
- Tratamiento inicial con imatinib en dosis altas
- Tratamiento inicial asociación de imatinib con interferón alfa
- Papel de los inhibidores de segunda generación en primera línea
- Tratamiento inicial según el grupo de riesgo
- Conclusiones
- Bibliografía

CONSIDERACIONES GENERALES

El objetivo de este capítulo es señalar cuál es el tratamiento más indicado para conseguir una respuesta óptima, tal como se ha definido por el comité de la European LeukemiaNet (ELN) en 2013¹. Nuestras recomendaciones también analizan la probabilidad de obtener respuestas moleculares (RM) completas (RMC; RM4 y RM4,5) para una eventual suspensión del tratamiento^{2,3}.

LA INFORMACIÓN AL PACIENTE

En el momento de recibir un diagnóstico de certeza de leucemia mieloide crónica (LMC), muchos pacientes

vienen asustados. Su angustia es comprensible. Nuestra práctica es exponerles que tienen una enfermedad grave. Muchos se presentan en fase crónica, con lo que hay que comunicarles que con el tratamiento pueden tener una esperanza de vida muy larga, que les permitirá hacer planes a largo plazo.

Se les ha de explicar el pronóstico de forma empática y describir el plan de tratamiento, sus fases y los métodos y tiempos de análisis. Nuestra práctica es exponer el calendario de exámenes y hacerles entender que serán necesarias punciones medulares durante el primer año al menos, así como explicarles los modos de medir el tumor y las fases de respuesta (hematológica, citogenética y molecular).

Se han de utilizar símiles de la vida cotidiana; resaltar que se trata de un tratamiento que puede durar años y que no se sabe si la cura es posible; invitarles a que lleven un diario para apuntar los síntomas que aparecen durante el tratamiento; medir el peso, la temperatura y la tensión arterial antes de venir a la consulta.

También se debe enfatizar que es preciso que tomen diaria y puntualmente el tratamiento, ya que se trata de un tumor al que hay que atacar todos los días; señalar que nuestro objetivo es conseguir la respuesta más profunda posible con una buena calidad de vida, y que, si se obtiene la RMC, es posible suspender algún día el tratamiento.

Si el paciente pregunta por los fallos a tratamiento, se debe subrayar que afortunadamente están disponibles varios fármacos que son eficaces en las resistencias.

Por último, se ha de ofrecer una forma de comunicación directa para que muestren cualquier cambio en su estado de salud y de medicación.

IMPORTANCIA DE LOS GRUPOS DE RIESGO Y DE LOS SIGNOS DE ALARMA

No hay evidencia de que alguno de los tres sistemas de riesgo (Sokal, Hasford, Eutos) sea superior¹. El tener alto riesgo es un signo de alarma, ya que se asocia a menor probabilidad de respuesta citogenética completa (RCC), respuesta molecular mayor (RMM)^{4,6}, supervivencia libre de eventos (SLE) y supervivencia libre de progresión (SLP)^{4,6,7} (tablas IIII, información suplementaria)^a. Las anomalías cromosómicas adicionales en la vía principal son un signo de alarma⁸.

TRATAMIENTO INICIAL COMPLEMENTARIO

Complementario. Profilaxis de la hiperuricemia: alcalinización de la orina, hidratación y alopurinol 300 mg/día.

Quimioterapia. La hidroxiurea (Hydrea®) se puede usar de forma inicial en dosis de 30-50 mg/dg/día, per os (de 0,5 a 3 g/día). Permite una disminución rápida de la leucocitosis¹, pero el tratamiento con inhibidores de BCR-ABL se debe realizar lo antes posible.

TRATAMIENTO INICIAL CON IMATINIB (GLIVEC®)

Resultados globales con imatinib

El imatinib demostró superioridad frente a la combinación interferón (IFN) alfa-Ara-C (grado de evidencia: 1). La probabilidad de SLE al año fue significativamente superior con imatinib (96,6 % frente a 79,9 %). El imatinib se convirtió en el fármaco de elección en primera línea⁹. Se han analizado 11 estudios, con 3258 pacientes en total. La tasa de RCC a/en 12 meses fue de un 68 % (49-77 %), mientras que la de RMM fue de 34 % (18-58 %). Los pacientes de alto riesgo son de promedio el 22 % (12-30 %). Con dosis

de 400 mg al día hemos analizado cinco estudios, con 349 pacientes, y la tasa de RCC a/en 12 meses fue del 58 % (48-64 %) y la de RMM a/en 12 meses del 26 % (16-38 %).

En cuanto a la supervivencia, se han analizado nueve estudios y 4360 pacientes. La mediana de seguimiento es de 4,7 años (3,2-6 años) y las probabilidades acumuladas se han estimado de promedio a los 5 años (5-8). La probabilidad de supervivencia global (SG) es del 89 % (83-97 %), la de SLP del 91 % (83-94 %), y la de SLE del 65 % (63-71 %). El porcentaje de pacientes que continúan con imatinib fue de 63-79 % (3-5 años) y del 50 % a los 8 años.

TRATAMIENTO INICIAL CON IMATINIB EN DOSIS ALTAS

¿Son las dosis altas de imatinib superiores a la dosis estándar, cuando se consideran todos los grupos de riesgo agregados?

Se han analizado seis estudios (cuatro aleatorizados)¹⁰⁻¹³ con 1279 pacientes. La proporción de alto riesgo fue del 23 % (8-100 %)¹⁰. La tasa de RCC en/a 12 meses fue del 70 % (63-88 %) y la de RMM en/a 12 meses del 47 % (46-53 %). De los estudios aleatorizados, el TOPS, el German CML IV y el SWOG S0325 incluyeron todo tipo de riesgos, y el ELN fue en alto riesgo. El estudio alemán y el SWOG S0325 mostraron ventajas en RMM en la dosis de 800 mg al día¹⁰⁻¹³. En el estudio German CML IV hubo un período de 6 semanas de 400 mg/día antes de dar una dosis de 800 mg/día. El 56 % de los pacientes no lograron tomar > 700 mg/día en los primeros 12 meses. En el SWOG S0325 se demostró que la RM4 y la SLP eran significativamente mayores con imatinib 800. Conclusión: hay evidencias discordantes en cuanto a que las dosis altas sean superiores a la estándar en términos de respuesta.

¿Son las dosis altas de imatinib superiores a la dosis estándar en pacientes con riesgo alto?

Se han analizado dos estudios con 181 pacientes^{10,11}. Con 800 mg al día, la tasa de RCC 12 meses fue de

^a En las probabilidades de respuesta y supervivencia, se ha traducido el «by» por «en» y el «at» por «a».

63,5 % (63-64 %) y la tasa de RMM 12 meses fue de 40 % (40-40 %), que no fueron significativamente superiores a las alcanzadas con imatinib 400. En el estudio German CML IV tampoco hubo diferencias en respuesta. En el TOPS, en pacientes de alto riesgo (AR), la tasa de RMM fue de 31 % con imatinib 400 mg/día, inferior al 50,7 % de imatinib 800 mg/día ($P = 0,05$). Así pues, no hay evidencia significativa de que imatinib 800 sea superior a imatinib 400 en pacientes con AR, aunque en un ensayo la ventaja en cuanto a probabilidad de RMM se queda en el borde de la significación.

Conclusión: imatinib 400 mg continúa siendo, en nuestra opinión, la dosis estándar. Sin embargo, la mitad de los ensayos aleatorios muestran ventajas en cuanto a RM (grado de evidencia 1) y uno en cuanto a SLP. La ventaja de las dosis altas en AR, paradójicamente, está menos clara. La toxicidad es mayor, sobre todo la hematológica, y no permite dar la dosis diana en muchos pacientes. No obstante, creemos que imatinib 800 puede ser una opción válida en pacientes en los que otros inhibidores no estén indicados, especialmente si la pauta de dosis se flexibiliza, como en el estudio German CML IV y en el SWOG S0325. Hay que señalar que imatinib en dosis altas no tiene indicación autorizada en España para pacientes en fase crónica.

TRATAMIENTO INICIAL: ASOCIACIÓN DE IMATINIB CON INTERFERÓN ALFA

¿Es superior la asociación imatinib-interferón alfa al imatinib?

Con IFN alfa estándar, existe el German CML Study IV¹², aleatorizado, que usó la dosis de 1,5-3 MU (3 veces/semana). La tasa de RMM a 12 meses fue mayor que con imatinib 400: 59 % frente a 46 % (intervalo de confianza al 95 %, 40 % a 52 %) ($p = 0,002$), pero a los tres años no hubo diferencias significativas en SLP, SG, transformaciones o muertes.

Con IFN alfa pegilado, hemos analizado dos estudios aleatorizados. En el francés Spirit¹⁴ (159 con IFN pegilado 90 µg semanal frente a 160 con imatinib 400). Las tasas de RMM y RM4 a 12 y 24 meses, y de RMC a 24 meses, fueron significativamente superiores en la combinación con IFN, sin diferencias en las variables de supervivencia. El problema de la asociación fue la toxicidad, pues pararon un 46 % a los 12 meses

y abandonaron un 62 % por toxicidad en los cuatro primeros años. En el estudio nórdico¹⁵, con 112 pacientes con riesgo bajo o intermedio (56 frente a 56) se usó IFN pegilado 2b 50 µg semanal. No se vieron diferencias significativas en RCC a 12 meses, pero sí en RMM a 12 meses (82 % frente a 54 %, $p = 0,002$). La asociación se tuvo que parar más frecuentemente (61 % frente a 7 %). No hay seguimiento para supervivencia.

Conclusiones: la asociación con IFN alfa estándar no es ventajosa ni en términos de respuesta ni de supervivencia. Con IFN alfa pegilado, existe evidencia de grado 1 en cuanto a la superioridad de RMM y RM profundas a 12 meses y 24 meses. Existe también evidencia de grado 1 de que la toxicidad es mayor con la asociación, con tasas de abandono muy altas. No hay ventajas en cuanto a SLP o supervivencia libre de fallo (SLF). Tampoco el IFN alfa pegilado tiene indicación para la LMC en España.

PAPEL DE LOS INHIBIDORES DE SEGUNDA GENERACIÓN EN PRIMERA LÍNEA

¿En primera línea, en qué medida son los inhibidores de segunda y tercera generación superiores a imatinib?

Datos procedentes de ensayos

Análisis de respuestas citogenéticas y moleculares precoces y su relación con las variables de respuesta y supervivencia (tabla 1)

Estudio IRIS: en 2009 se publicó que, en los pacientes tratados con imatinib y con respuesta citogenética parcial (RCP) a los 3 meses, la probabilidad de obtener posteriormente una RCC continuada era del 72 %, mientras que la probabilidad de progresión era de un 4 %. En los que tenían una respuesta inferior, las probabilidades de RCC mantenida eran de 32-55 % y de progresión de 16-10 %¹⁶.

Otros estudios con imatinib: los estudios de Hammersmith, MDACC, y el estudio alemán¹⁷⁻¹⁹ demostraron en pacientes tratados con imatinib que la obtención de un ratio BCR-ABL del 10 % o menos (RM1) a los tres meses se asociaba a posteriores mejores respuestas citogenéticas, moleculares mayores y profundas, y a mejor supervivencia. En esos estudios se demostró que la RM1

Tabla 1

Diferencias en la respuesta y la supervivencia para los distintos inhibidores de la tirosina cinasa, según la respuesta molecular temprana ($\leq 10\%$ a tres meses).

	RMM			RM4,5		
Ratio BCR-ABL a 3 meses	$\leq 10\%$	p	$> 10\%$	$\leq 10\%$	p	$> 10\%$
IMATINIB						
ENESTnd 2 años	58 %	$< 0,0001$	20 %	34 %	$< 0,0001$	5 %
DASISION 3 años				18 %	0,0004	2,4 %
GERMAN CML STUDY IV 5 años						
GIMEMA 6 años						
HAMMERSMITH 8 años						
BELA 2 años	69 %	$< 0,001$	17 %			
DASATINIB						
DASISION 3 años				32 %	0,0008	2,4 %
NILOTINIB						
ENESTnd	80 %	$< 0,0001$	29 %	47 %	$< 0,0001$	4 %
BOSUTINIB						
Bosutinib BELA 2 años	74 %	$< 0,001$	21 %			
	Supervivencia libre de progresión			Supervivencia global		
Ratio BCR-ABL a 3 meses	$\leq 10\%$	p	$> 10\%$	$\leq 10\%$	p	$> 10\%$
IMATINIB						
ENESTnd 2 años	97 %	0,0001	84 %	97 %	$< 0,0001$	85 %
DASISION 3 años	96 %	0,0001	75 %	96 %	0,036	88 %
GERMAN CML STUDY IV 5 años	94 %	0,037	87 %	96 %	0,012	87 %
GIMEMA 6 años	85 %	ns	90 %	87 %	ns	97 %
HAMMERSMITH 8 años	93 %	$< 0,001$	57 %	95 %	$< 0,001$	57 %
BELA 2 años	92 %	ns	85 %	99 %	NR	95 %
DASATINIB						
DASSION 3 años	96 %	0,0003	68 %	96 %	0,034	86 %
NILOTINIB						
ENESTnd	96 %	0,01	83 %	97 %	0,059	87 %
BOSUTINIB						
Bosutinib BELA 2 años	93 %	NR	83 %	99 %	NR	88 %
NR: no reportado; ns: no significativo; RM: respuesta molecular; RMM: respuesta molecular mayor.						

a tres meses era una de las variables más predictivas de supervivencia.

Estudios aleatorizados entre imatinib e inhibidores de segunda generación:

- DASISION. Es un ensayo aleatorizado con dos brazos, estratificados por el riesgo Hasford, que compara dasatinib 100 mg con imatinib 400 mg. Recientemente se ha analizado la frecuencia y el valor pronóstico de la RM1 a tres meses²⁰. La RM1 a tres

meses era superior significativamente con dasatinib (84 % frente a 64 %). Tener RM1 a tres meses se asociaba a una SLE a 36 meses significativamente superior, con una diferencia de 25 y 21 puntos en los pacientes con dasatinib e imatinib, respectivamente (Anexo, tabla VI).

- ENESTnd. Es un ensayo aleatorizado que tiene tres brazos (nilotinib 600 mg frente a nilotinib 800 frente a imatinib 400), estratificados por riesgo de Sokal. Tiene un núcleo central y un estudio de extensión en

el que los pacientes con respuestas insatisfactorias a imatinib pueden cruzarse a nilotinib, y los de nilotinib 600 a nilotinib 800. También se ha analizado recientemente la frecuencia y el valor pronóstico de la RM1 a tres meses²¹. La RM1 a tres meses era 25 puntos superior, y lo era significativamente, con nilotinib 600 (91 % frente a 66 %). Los pacientes que obtenían RM1 tenían más probabilidad de RMM en 24 meses, y RM4,5, SLP, y SG en 48 meses.

Es importante señalar que en ambos estudios la probabilidad de SLE dependía de la RM1 a tres meses y no del fármaco con que se obtenía. Dasatinib y nilotinib la obtenían con mayor frecuencia.

En conclusión, tanto dasatinib como nilotinib son superiores a imatinib en obtener RM1 a tres meses, una variable que se asocia con posteriores RM más profundas y mayor supervivencia.

Análisis de respuestas citogenéticas y moleculares tardías y medidas de supervivencia (tabla 2)

ENESTnd: nilotinib frente a imatinib. El ensayo ha presentado reportes a 12, 24, 36, 48 y 60 meses²¹⁻²⁴.

Es importante señalar que la definición de SLP en él incluye transformación y muerte como eventos²⁵.

Medidas de respuesta citogenética y molecular. Se demostró que la RCC fue significativamente superior con nilotinib en 12 meses (N600 y N800). Además, la RMM fue significativamente superior en 12, 24, 36 y 48 meses (N600 y N800). Las respuestas profundas eran también significativamente mejores, y la RM4 y la RM4,5 eran significativamente superiores en 24, 36 y 48 meses (N600 y N800).

Medidas de progresión y supervivencia. El tiempo libre de progresión fue significativamente superior en 24, 36 y 48 meses (N600 y N800). La SLE fue significativamente superior en 24 y 36 meses para los pacientes tratados con nilotinib 800 que permanecían en el núcleo del estudio (delta: 4,3). En cuanto a la SLP, fue significativamente superior para nilotinib 800 en 24 y 36 meses (delta: 4,3). La SG fue significativamente superior en 48 meses en los pacientes tratados con nilotinib 800 (delta: 3,4).

DASISION: dasatinib frente a imatinib. El ensayo ha producido reportes a 12, 24, 36 y 48 meses^{22,26,27}.

Tabla 2

Resumen de tasas de respuesta y supervivencia para los distintos inhibidores de la tirosina cinasa en primera línea (con respecto a las recomendaciones de la European LeukemiaNet 2013).

	Imatinib			Nilotinib 600	Nilotinib 800	Dasatinib	ELN 2013
Ensayo	IRIS	ENESTnd	DASISION	ENESTnd	ENESTnd	DASISION	
RCC 12 meses	69 %	65 %	66 %	80 %	78 %	77 %	Ph ¹ > 0 % Fallo
RMM 12 meses		27 %	28 %	55 %	51 %	46 %	> 0,1 % Óptima
RCC 24 meses		77 %	74 %	87 %	85 %	80 %	Ph ¹ > 0 % Fallo
RMM 24 meses		44 %	46 %	71 %	67 %	64 %	> 0,1 % Óptima
RMM 48 meses		56 %	60 %	76 %	73 %	74 %	
RM4,5 48 meses		23 %	21 %	40 %	37 %	31 %	
SLP o FFP		93,1 %	92,1 %	96,7 %	97,8 %	92,9 %	
SG 48 meses		93,3 %	90,2 %	94,3 %	96,7 %	90 %	
Sigue a 48 meses		87 %		88 %	92 %		

Estudios no comparables entre sí.

ELN: European LeukemiaNet; FFP: tiempo libre de progresión; RCC: respuesta citogénica completa; RM: respuesta molecular; RMM: respuesta molecular mayor; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

Es importante señalar que la definición de SLP incluye pérdida de respuesta, transformación y muerte como eventos, lo que la clasifica más como SLE²⁵.

Medidas de respuesta citogenética y molecular. Dasatinib mostró tasas de RCC significativamente superiores en 12, 18 y 24 meses. La RMM fue significativamente superior con dasatinib en 12, 24, 36 y 48 meses. La RM4 fue superior en 12, 24 y 48 meses, y significativamente superior en 36 meses. La RM4,5 fue igual en 12, significativamente superior en 24 y 36, y superior en 48 meses.

Medidas de progresión y supervivencia. Las tasas de progresión, SLE, SLF y SG fueron iguales en todos los tiempos analizados.

BELA: bosutinib frente a imatinib. El ensayo aleatorizado BELA comparó bosutinib 500 mg al día contra imatinib 400 mg al día. Se dispone de reportes a 12 meses, en los que se observó que la RCC con bosutinib no fue significativamente superior a imatinib en 12 meses (variable principal del estudio). Sin embargo, la RMM con bosutinib fue significativamente superior en 12 meses. No se analizó la RM4 ni la RM4,5. La SLP en 12 meses fue igual. Bosutinib, al fallar el objetivo primario, no logró indicación en primera línea.

Datos procedentes de metaanálisis y revisiones sistemáticas

En el trabajo de Gurion²⁸, que analizó los estudios aleatorizados con seguimiento hasta 24 meses, se demostró que los inhibidores de segunda generación (dasatinib y nilotinib) eran significativamente superiores a imatinib 400 en RCC, RMM y tasa de progresión a 12 y 18 meses, y en RMM y tasa de progresión a los 24 meses. No se vio diferencia en tasa de muertes, aunque sí en tasa de muertes por LMC (Anexo, tabla VII).

En el estudio de Mealing²⁹, publicado en 2013, se ha comunicado que dasatinib 100, nilotinib 800, nilotinib 600 e imatinib 800 eran significativamente superiores a imatinib 400 en RMM a 12 meses (Anexo, tabla VIII).

En conclusión, dasatinib y nilotinib son significativamente superiores a imatinib 400 en RCC, RMM, RM4 y RM4,5. Sin embargo, con el seguimiento del que se dispone (48 meses), solo hay evidencia de ventajas

significativas en tasa de progresión con nilotinib, aunque un metaanálisis ha demostrado ventajas en tasa de progresión con los inhibidores de segunda generación agregados. Hay ligera ventaja significativa de SLE, SLP y SG con nilotinib 800, pero no con nilotinib 600 ni con dasatinib.

TRATAMIENTO INICIAL SEGÚN EL GRUPO DE RIESGO

¿Debe ser distinto el tratamiento inicial, según sea el grupo de riesgo?

El riesgo alto se considera un signo de alarma. En las tablas IV del Anexo se dan los datos según grupo de riesgo. En la tabla II del anexo se proporcionan los datos del estudio IRIS. La tasa de RMM fue comunicada solo a 12-18 meses. Se observa que las probabilidades de RCC y RMM fueron inferiores en pacientes con AR, y que los pacientes de AR tienen menor probabilidad de SLE y SLP, aunque no de SG (aunque se usan diferentes definiciones de eventos).

En la tabla V se resumen los datos de DASISION y ENESTnd. Se observa que en bajo y alto riesgo, la RCC12, la RMM12 y la RMM24 eran mejores con dasatinib y nilotinib. Sin embargo, en pacientes de riesgo intermedio, la RCC era similar, mientras que la RMM12 y la RMM24 eran mejores con dasatinib y nilotinib. Respecto a la respuesta completa, en el ENESTnd se observa que, en la actualización a 3 y 5 años, la ventaja para nilotinib 600 era significativa en todos los grupos de riesgo.

Nuestra conclusión es que dasatinib y nilotinib son superiores en cuanto a RCC y RMM en todos los grupos de riesgo. En cuanto a la RM4,5, solo hay datos del ENESTnd, y se puede afirmar que nilotinib es ventajoso en todos los grupos de riesgo.

CONCLUSIONES (Tabla 3)

Si el objetivo del tratamiento es que el paciente tenga más probabilidades de respuesta óptima, definida por ELN 2013, el tratamiento de elección sería nilotinib 600 o dasatinib 100, indistintamente. No hay evidencia actual de que sean superiores al imatinib 400 en cuanto a supervivencia. El perfil de tolerancia global es similar, aunque cada uno de los inhibidores tiene efectos adversos más específicos.

Tabla 3

Resumen del tratamiento primera línea: evidencia de eficacia y variables de respuesta. Comparación con imatinib 400.

	Dasatinib	Nilotinib	Imatinib 800	Imatinib + IFN alfa	Imatinib + IFN alfa pegilado
RM1 3 meses	Superior ^a	Superior ^a			
RCC 12 meses	Superior ^a	Superior ^a		No superior ^a	
RMM 12 meses	Superior ^a	Superior ^a	Superior ^a	Superiora	Superior ^a
RM4	Superior ^a	Superior ^a			Superior ^a
RM4,5	Superior ^a	Superior ^a			Superior ^a
Progresión		Superior ^a			
SLF	Superior ^a				
SLE	No superior ^a	Superior ^b (N800)		No superior ^a	No superior ^a
SLP	No superior ^a	Superior ^b (N800)	No superior ^a	No superior ^a	No superior ^a
SG	No superior ^a	Superior ^b (N800)	No superior ^a	No superior ^a	No superior ^a

IFN: interferón; N800: Nilotinib 800 mg; RM: respuesta molecular; RCC: respuesta citogénica completa; RMM: respuesta molecular mayor; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de eventos; SLF: supervivencia libre de fallo; SLP: supervivencia libre de progresión.
^a Evidencia grado 1.
^b Evidencia grado 1, delta pequeña.

Imatinib 400 mg al día sería el tratamiento de elección si el objetivo es la SG o la supervivencia libre de transformación, dado que existen más datos sobre su perfil de seguridad a largo plazo.

Imatinib 800 mg al día es más eficaz que imatinib 400 en la obtención de respuestas óptimas, pero no hay evidencia actual de que sea superior al imatinib 400 en cuanto a supervivencia. El hecho de que no sea indicación autorizada en España restringe su uso a tratamiento compasivo.

La asociación de imatinib 400 mg con IFN alfa pegilado es más eficaz que imatinib 400 en la obtención de respuestas óptimas, pero no hay evidencia actual de que sea superior al imatinib 400 en cuanto a supervivencia. El hecho de que no sea indicación autorizada en España restringe su uso a tratamiento compasivo.

Si el objetivo del tratamiento es conseguir RMC (RM4 o RM4,5), para una eventual suspensión del tratamiento, los tratamientos indicados serían nilotinib o dasatinib.

ANEXO

Resultados de los inhibidores de la tirosina cinasa, según grupo de riesgo (tablas I-IV)

Tabla I

Respuestas y supervivencia con imatinib, según grupo de riesgo Sokal.

Riesgo Sokal	De Lavallade et al. ⁴		Marin et al. ⁶				Cortes et al. ¹¹		
	N	Probabilidad acumulada de RCC a los 5 años	N	Probabilidad de RCC	SLP	SG	N	RCC a 12 meses	RMM a 12 meses
Riesgo bajo	59	88 %					197	75 %	47 %
Riesgo intermedio	86	81 %					164	65 %	44 %
Riesgo bajo + riesgo intermedio			156	84 %	91 %	93 %			
Riesgo alto	59	73 %	68	62 %	70 %	72 %	115	63 %	35 %
p				p = 0,0004	p = 0,02	p = 0,02			

RCC: respuesta citogénica completa; RMM: respuesta molecular mayor; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

Tabla II

Resultados comunicados en el estudio IRIS según riesgo.

Probabilidad acumulada según riesgo		RCC			RMM			SLE			SLP			SG		
Presentación		BAJO	INT	ALTO	BAJO	INT	ALTO	BAJO	INT	ALTO	BAJO	INT	ALTO	BAJO	INT	ALTO
Follow up																
NEJM 2003	12-18 meses	76 %	67 %	49 %	66 %	45 %	38 %				94 %	92 %	91 %			
ASH 2003	30 meses	90 %	79 %	69 %							94 %	88 %	80 %			
ASH 2004	42 meses	92 %	84 %	69 %												
ASH 2005	54 meses												94 %	94 %	89 %	91 %
NEJM 2006	60 meses	89 %	82 %	69 %							97 %	92 %	83 %			
LEUKEMIA 2009	72 meses							91 %	81 %	61 %						

RCC: respuesta citogénica completa; RMM: respuesta molecular mayor; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de eventos; SLP: supervivencia libre de progresión.

Tabla III

Respuestas según grupo de riesgo para imatinib, dasatinib y nilotinib. Estudios DASISION y ENESTnd.

	Riesgo bajo				Riesgo intermedio				Riesgo alto			
	DAS	NILO	DAS + NILO	IMA	DAS	NILO	DAS + NILO	IMA	DAS	NILO	DAS + NILO	IMA
N	86	103	189	191	124	101	225	205	49	78	127	128
RCC 12 meses	94 %	86 %	89 %	76 %	78 %	78 %	78 %	75 %	78 %	74 %	75 %	55 %
p	0,001				0,59				0,001			
RMM 12 meses	56 %	41 %	48 %	30 %	45 %	51 %	47 %	27 %	31 %	41 %	37 %	16 %
P	0,0004				0,0000				0,0002			
RMM 24 meses	73 %	73 %	73 %	54 %	61 %	74 %	67 %	52 %	57 %	65 %	62 %	34 %
P	0,0000				0,0002				0,0000			
RMM 36 meses	83 %			65 %	65 %			57 %	61 %			43 %
p	No p											
RM4,5 36 meses ^a		30 %		18 %		40 %		17 %		24 %		9 %
p	0,046				0,0003				0,0099			
RM4,5 48 meses ^b		38 %		29 %		48 %		24 %		32 %		13 %
p	0,168 ^d				0,0004				0,004			
SLP 48 meses ^c		96 %		100 %		93 %		88 %		88 %		86 %

DAS: dasatinib; IMA: imatinib; NILO: nilotinib; RCC: respuesta citogénica completa; RM: respuesta molecular; RMM: respuesta molecular mayor; SLP: supervivencia libre de progresión.

Datos de DASISION y ENESTnd (brazo de NILO 300/12 h). Se comparan datos agregados. Las respuestas son acumuladas (by). Se calcula por ITT. Los sistemas de riesgo fueron Hasford en DASISION y Sokal en ENESTnd. Con una sola excepción (RCC 12 meses), las diferencias entre dasatinib/nilotinib e imatinib fueron significativas en todos los grupos de riesgo.

^a ENESTnd 3 y Clark et al., EHA 2012.

^b ENESTnd 4 y Kantarjian et al., ASH 2013.

^c ENESTnd 4 y Saglio et al., ASH 2013.

^d N800 fue superior en BR: 45 % frente a 29 % (0,0183).

Tabla IV

Respuestas según grupo de riesgo para bosutinib. Estudio BELA.

		Sokal bajo	P	Sokal intermedio	P	Sokal alto	P
RCC a 12 meses	Bosutinib	78 %	0,623	69 %	0,708	50 %	0,999
	Imatinib	75 %		67 %		50 %	
RMM a 12 meses	Bosutinib	53 %	< 0,001	31 %	0,226	33 %	0,651
	Imatinib	28 %		24 %		28 %	

RCC: respuesta citogénica completa; RMM: respuesta molecular mayor.

Resultados de los inhibidores de la tirosina cinasa de segunda generación en primera línea

Tabla V

Resultados de nilotinib en primera línea. Estudio ENESTnd.

	Nilotinib 600	Nilotinib 800	Imatinib 400	Nilotinib 600 frente a imatinib	Nilotinib 800 frente a imatinib
N	282	281	283		
RCC en 12 meses (%)	80	78	65	p < 0,0001	p = 0,0018
RMM en 12 meses (%)	55	51	27		
RM4 en 12 meses (%)	20	15	6		
RM4,5 en 12 meses (%)	11	7	1		
Fuera por toxicidad en 12 meses (%)	7	11	9		
RCC en 24 meses (%)	87	85	77	p = 0,0005	p = 0,0160
RMM en 24 meses (%)	71	67	44	p < 0,0001	p < 0,0001
RM4 en 24 meses (%)	39	33	18	2,4 (1,9-3) p < 0,0001	2,2 (1,8-2,7) p < 0,0001
RM4,5 en 24 meses (%)	25	19	9	p < 0,0001	p = 0,0006
FFP (%)	99,3	98,1	95,2	0,16 (0,04-0,71) p = 0,0059	0,25 (0,07-0,88) 0,0196
SLE en 24 meses (%)	96,4	97,8	93,6	0,53 (0,24-1,21) p = 0,1244	0,30 (0,11-0,83) 0,0141
SLP en 24 meses (%)	98	97,7	95,2	0,40 (0,14-1,13) p = 0,0736	0,33 (0,11-1,02) 0,0437
SG en 24 meses (%)	97,4	97,8	96,3	0,82 (0,34-1,97) p = 0,6485	0,54 (0,20-1,45) 0,2125
RMM en 36 meses (%)	73	70	53	< 0,0001	< 0,0001
RM4 en 36 meses (%)	50	44	26	< 0,0001	< 0,0001
RM4,5 en 36 meses (%)	32	28	15	< 0,0001	0,0003
Progresión en 36 meses (%)	3,23	2,14	6,7	0,46 (0,21-1,02) p = 0,049	0,31 (0,12-0,71) p = 0,0076
SLE (Core) (%)	95,3	97,4	93,1	0,55 (0,25-1,21) p = 0,13	0,34 (0,13-0,86) p = 0,017
SLP (Core) (%)	96,9	98,3	94,7	0,44 (0,17-1,15) p = 0,0842	0,30 (0,10-0,92) p = 0,026
SG en 36 meses (%)	95,1	97	94	0,75 (0,37-1,55) p = 0,44	0,46 (0,20-1,07) p = 0,0639
Siguen a 48 meses (%)	88	92	87		
RMM en 48 meses (%)	76	73	56	< 0,0001	< 0,0001
RM4,5 en 48 meses (%)	40	37	23	< 0,0001	0,0002
FFP (%)	96,7	97,8	93,1	0,0497	0,007
SG en 48 meses (%)	94,3	96,7	93,3	0,46	0,0498

FFP: tiempo libre de progresión; RCC: respuesta citogénica completa; RM: respuesta molecular; RMM: respuesta molecular mayor; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de eventos; SLP: supervivencia libre de progresión.

Tabla VI

Resultados de dasatinib en primera línea. Estudio DASISION.

	Dasatinib	Imatinib 400	Dasatinib frente a imatinib
N	123	123	
RCC en 12 meses (%)	77	66	0,007
RMM en 12 meses (%)	46	28	< 0,0001
RM4 en 12 meses (%)	12	5	
RM4,5 en 12 meses (%)	3	2	
Fuera por toxicidad en 12 meses (%)	6,2	4,7	
Progresión en 12 meses (%)	4,3	5,4	
Muerte en 12 meses (%)	1,6	0,4	
SLP en 12 meses (%)	96	97	
SG en 12 meses (%)	97	99	
RCC en 24 meses (%)	80	74	ns
RMM en 24 meses (%)	64	46	< 0,0001
RM4 en 24 meses (%)	28	18	
RM4,5 en 24 meses (%)	17	8	0,002
SLF en 24 meses (%)	91,2	87,8	
SLP en 24 meses (%)	93,7	92,1	
SG en 24 meses (%)	95,3	95,2	
RCC en 36 meses (%)	88	84	
RMM en 36 meses (%)	68	55	1,62 (1,3-2) p < 0,0001
RM4 en 36 meses (%)	35	22	0,00635
RM4,5 en 36 meses (%)	22	12	0,00069
Fuera por toxicidad en 36 meses (%)	13	6,5	
Progresión en 36 meses (%)	7	7	
Muerte en 36 meses (%)	6,5	7,7	
SLP en 36 meses (%)	91	90	
SG en 36 meses (%)	93,7	93,2	
RCC en 48 meses (%)			ns
RMM en 48 meses (%)	74	60	< 0,0001
RM4 en 48 meses (%)	47	35	
RM4,5 en 48 meses (%)	31	21	
SLP en 48 meses (%)	92,90 %	92,10 %	
SG en 48 meses (%)	90,00 %	90,2 %	

ns: no significativo; RCC: respuesta citogénica completa; RM: respuesta molecular; RMM: respuesta molecular mayor; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de eventos; SLF: supervivencia libre de fallo; SLP: supervivencia libre de progresión.

Estudios sistemáticos o metaanálisis de los inhibidores de la tirosina cinasa en primera línea

Tabla VII

Comparación con datos agregados de ENESTnd, DASISION, BELA y SWOG S0325.

	Gurion et al. ²⁸		
	RR	IC	
RCC a 12 meses ^a	1,16	1,09	1,23
RMM a 12 meses ^a	1,68	1,48	1,91
Progresión a 12 meses ^a	0,32	0,17	0,59
Muerte a 12 meses	0,76	0,42	1,37
RCC a 18 meses ^a	1,09	1,03	1,14
RMM a 18 meses ^a	1,43	1,29	1,58
Progresión a 18 meses ^a	0,32	0,17	0,58
Muerte a 18 meses	0,69	0,4	1,19
RCC a 24 meses ^a	1,04	0,99	1,09
RMM a 24 meses ^a	1,4	1,28	1,54
Progresión a 24 meses ^a	0,34	0,19	0,61
Muerte a 24 meses	0,73	0,46	1,17
Muerte por LMC a fin seguimiento 12-24 ^a	0,58	0,34	0,98

IC: intervalo de confianza (95 %); LMC: leucemia mieloide crónica; RCC: respuesta citogénica completa; RMM: respuesta molecular mayor; RR: riesgo relativo.
Comparación entre inhibidores de la tirosina cinasa de segunda generación e imatinib.
^a Indica significación estadística.

Tabla VIII

Comparación con datos de ENESTnd, DASISION, Dasatinib Study Group, SWOG S0325, German CML Study IV, Baccarani et al. (2009)¹⁰, Cortes et al. 2010¹¹, SPIRIT, ISTAHIT.

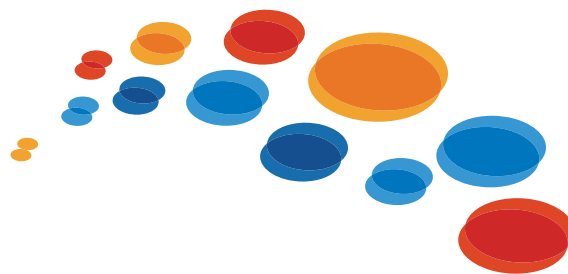
	Mealing et al. ²⁹			
	Dasatinib frente a imatinib	Nilotinib 800 frente a imatinib	Nilo 600 frente a imatinib	Imatinib 800 frente a imatinib 400
RCC a 6 meses	2,98 (0,45-9,76)	2,77 (0,38-8,82)	3,06 (0,42-9,85)	
RCC a 12 meses	No estudiado			
RMM a 12 meses	2,09 (1,55-2,78)	2,76 (1,88-3,98)	2,87 (1,95-4,11)	1,84 (1,5-2,24)

RCC: respuesta citogénica completa; RMM: respuesta molecular mayor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872-84.
2. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010;11:1029-35.
3. Mahon FX, Etienne G. Deep molecular response in chronic myeloid leukemia: the new goal of therapy? *Clin Cancer Res* 2014;20:310-22.
4. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, Milojkovic D, Reid AG, Bua M, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:3358-63.
5. Cortes JE, Kantarjian HM, Goldberg SL, Powell BL, Giles FJ, Wetzler M, et al. High-dose imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: high rates of rapid cytogenetic and molecular responses. *J Clin Oncol* 2009;27:4754-9.
6. Marin D, Milojkovic D, Olavarria E, Khorashad JS, de Lavallade H, Reid AG, et al. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood* 2008;112:4437-44.
7. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009;23:1054-61.
8. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, Muller MC, Hanfstein B, Haferlach C, et al.; Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische K, the German CMLSG. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood* 2011;118:6760-8.
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;348:994-1004.
10. Baccarani M, Rosti G, Castagnetti F, Haznedaroglu I, Porkka K, Abruzzese E, et al. Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: a European LeukemiaNet Study. *Blood* 2009;113:4497-504.
11. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Kim DW, et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *J Clin Oncol* 2010;28:424-30.
12. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, Leitner A, Muller MC, Pletsch N, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon-alpha in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:1634-42.
13. Deininger MW, Kopecky KJ, Radich JP, Kamel-Reid S, Stock W, Paietta E, et al. Imatinib 800 mg daily induces deeper molecular responses than imatinib 400 mg daily: results of SWOG S0325, an intergroup randomized PHASE II trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2014;164:223-32.
14. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, Guerci-Bresler A, Rigal-Huguet F, Maloisel F, et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;363:2511-21.
15. Simonsson B, Gedde-Dahl T, Markevarn B, Remes K, Stentoft J, Almqvist A, et al. Combination of pegylated IFN-alpha2b with imatinib increases molecular response rates in patients with low- or intermediate-risk chronic myeloid leukemia. *Blood* 2011;118:3228-35.
16. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP, et al. International Randomized Study of Interferon and STI571 (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 Treated With Imatinib. *Blood* 2009;114:462. Abstract # 1126.

17. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30:232-8.
18. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, Shan J, Borthakur G, Thomas D, et al. Delayed achievement of cytogenetic and molecular response is associated with increased risk of progression among patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase receiving high-dose or standard-dose imatinib therapy. *Blood* 2009;113:6315-21.
19. Hanfstein B, Muller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 2012;26:2096-102.
20. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, Steegmann JL, Shah NP, Boque C, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2014;123:494-500.
21. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, Guilhot F, Niederwieser D, Rosti G, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood* 2014;123:1353-60.
22. 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;362:2251-9.
23. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol* 2011;12:841-51.
24. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, Kim DW, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia* 2012;26:2197-203.
25. Guilhot J, Baccarani M, Clark RE, Cervantes F, Guilhot F, Hochhaus A, et al. Definitions, methodological and statistical issues for phase 3 clinical trials in chronic myeloid leukemia: a proposal by the European LeukemiaNet. *Blood* 2012;119:5963-71.
26. 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;362:2260-70.
27. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012;119:1123-9.
28. Gurion R, Gafter-Gvili A, Vidal L, Leader V, Ram R, Shacham-Abulafia A, et al. Has the time for first-line treatment with second generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myelogenous leukemia already come? Systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2013;98:95-102.
29. Mealing S, Barcena L, Hawkins N, Clark J, Eaton V, Hirji I, et al. The relative efficacy of imatinib, dasatinib and nilotinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a systematic review and network meta-analysis. *Exp Hematol Oncol* 2013;2:5.



Capítulo 5

El seguimiento y la evaluación de la respuesta

Santiago Osorio Prendes

Servicio de Hematología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

Valentín García-Gutiérrez

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

ÍNDICE

- Cronograma del seguimiento: la evaluación de la respuesta y el control de toxicidades
- La respuesta según las recomendaciones de la European LeuKemiaNet y las guías de la National Comprehensive Cancer Network y la European Society for Medical Oncology
- Consideraciones acerca de la respuesta en los momentos clave
- Criterios de consenso sobre la respuesta a los inhibidores de la tirosina cinasa en la leucemia mieloide crónica-fase crónica (FC)
- Estudio de la respuesta no óptima y de la pérdida de respuesta
- Implicaciones pronósticas de los distintos tipos de fallo
- Bibliografía

CRONOGRAMA DEL SEGUIMIENTO: LA EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA Y EL CONTROL DE TOXICIDADES

La evaluación de la respuesta al tratamiento y de la aparición de toxicidades debe realizarse de manera dinámica y continuada en el tiempo. Si bien los primeros tres años tras el inicio del tratamiento son clave en el surgimiento de resistencias, recaídas y efectos adversos de la medicación^{1,2}, no se debe olvidar la posibilidad de aparición de eventos a largo plazo³,

por lo que el ritmo de la evaluación de la respuesta nunca habrá de exceder un período máximo de 6 meses.

Evaluación de la eficacia

Con la finalidad de disminuir al máximo la probabilidad de progresiones a fases avanzadas (FA), el paciente deberá alcanzar de forma progresiva las denominadas respuesta hematológica completa (RHC), respuesta citogenética completa (RCC) y respuesta molecular mayor (RMM)⁴⁻⁸. Las definiciones de dichas respuestas se muestran en la tabla 1. En la tabla 2 se señalan las evaluaciones que se han de realizar para un correcto seguimiento. En la tabla 3 se muestran los momentos en los que estas respuestas deben obtenerse. Los objetivos de respuesta al tratamiento mostrados deberán alcanzarse independientemente del fármaco de primera línea elegido. No obstante, la actitud en caso de no obtener una respuesta óptima puede diferir en función del fármaco utilizado en primera línea de tratamiento (ver capítulo 7).

Evaluación de los efectos secundarios

Para un seguimiento correcto, deberán realizarse las evaluaciones aconsejadas en la tabla 2^{9,10}. En caso de observarse toxicidades relacionadas con la medicación, habrán de seguirse las recomendaciones planteadas en el capítulo 6.

Tabla 1

Definiciones de respuestas.

Respuesta hematológica completa Leucocitos $< 10 \times 10^9/l$, ausencia de granulocitos inmaduros, basófilos $< 5 \%$, desaparición de enfermedad extramedular
Respuesta citogenética - Completa: ausencia de metafases Ph+ en cariotipo o $< 1 \%$ de núcleos <i>BCR-ABL1</i>+ en FISH - Parcial: 1-35 % metafases Ph+ en cariotipo - Menor: 36-65 % metafases Ph+ en cariotipo - Mínima: 66-95 % metafases Ph+ en cariotipo - No respuesta citogenética: $> 95 \%$ metafases Ph+ en cariotipo
Respuesta molecular - Mayor: $\leq 0,1 \%$ de transcritos <i>BCR-ABL1</i> medidos en IS - RM grado 4: $\leq 0,01 \%$ de transcritos <i>BCR-ABL1</i> medidos en IS. Incluye enfermedad indetectable en una muestra con $\geq 10\,000$ copias de <i>ABL</i> o $\geq 24\,000$ copias de <i>GUS</i> - RM grado 4,5: $\leq 0,0032 \%$ de transcritos <i>BCR-ABL1</i> medidos en IS. Incluye enfermedad indetectable en una muestra con $\geq 32\,000$ copias de <i>ABL</i> o $\geq 77\,000$ copias de <i>GUS</i> - RM grado 5: $\leq 0,001 \%$ de transcritos <i>BCR-ABL1</i> medidos en IS. Incluye enfermedad indetectable en una muestra con $\geq 100\,000$ copias de <i>ABL</i> o $\geq 240\,000$ copias de <i>GUS</i> - RM completa: clásicamente considerada como transcritos de <i>BCR-ABL1</i> no detectables en dos muestras sanguíneas consecutivas de calidad adecuada. En las últimas recomendaciones de consenso de expertos se aconseja no utilizar este término e incluir las determinaciones indetectables como RM4, RM4,5 o RM5, según las definiciones descritas en los apartados anteriores⁸ IS: escala internacional; FISH; fluorescence in situ hybridization; RM: respuesta molecular.

LA RESPUESTA SEGÚN LAS RECOMENDACIONES DE LA EUROPEAN LEUKEMIANET Y LAS GUÍAS DE LA NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK Y LA EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY

La respuesta al tratamiento es considerada como el principal factor predictivo de la evolución de la enfermedad. Para valorar dicha respuesta, las

Tabla 2

Cronograma de las evaluaciones tras el inicio del tratamiento de primera línea.

Previo inicio tratamiento	Ver capítulo 1
Quincenal hasta respuesta hematológica completa	- Hemograma y bioquímica completa - Valoración de toxicidades relacionadas con la medicación¹ - Valoración de adherencia al tratamiento
3, 6 y 12 meses	- Hemograma y bioquímica completa - Valoración de toxicidades relacionadas con la medicación¹ - Valoración de adherencia al tratamiento - Valoración de aparición de nuevas comorbilidades - Aspirado de médula ósea para estudio citogenético² - QRT-PCR para detección de <i>BCR-ABL1</i> en sangre periférica³ - Estudio mutacional en caso de indicación⁴
A partir de los 12 meses ³	- Hemograma y bioquímica completa - Valoración de toxicidades relacionadas con la medicación¹ - Valoración de adherencia al tratamiento - Valoración de aparición de nuevas comorbilidades - QRT-PCR <i>BCR-ABL</i> en sangre periférica³ - Estudio mutacional en caso de indicación⁴ QRT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa ; RCC: respuesta citogenética completa; RMM: respuesta molecular mayor. ¹ Ver capítulo 6. ² Se realizará hasta alcanzada la RCC. ³ Se realizará de forma trimestral hasta alcanzar y confirmar la RMM. En posteriores evaluaciones se realizará de forma trimestral/semestral. ⁴ En caso de respuesta no óptima (ver estudio de respuesta no óptima).

guías de la European LeukemiaNet (ELN) y la European Society for Medical Oncology (ESMO)^{9,10} han introducido los términos de respuesta óptima (el paciente se beneficia de continuar con el tratamiento, puesto que su esperanza de vida es similar a la de la población general) y fallo del tratamiento

Tabla 3

Recomendaciones de la European LeuKemiaNet 2013.

	Respuesta óptima	Alarma	Fallo
Basal	No aplicable	Alto riesgo o ACC/Ph+ en ruta mayor ¹	No aplicable
3 meses	BCR-ABL1 IS $\leq$ 10 % y/o Ph $\leq$ 35 %	BCR-ABL1 IS > 10 % y/o Ph 36-95 %	No RHC y/o Ph > 95 %
6 meses	BCR-ABL1 IS < 1 % y/o Ph 0 %	BCR-ABL1 IS 1-10 % y/o Ph 1-35 %	BCR-ABL1 IS > 10 % y/o Ph > 35 %
12 meses	BCR-ABL1 IS $\leq$ 0,1 %	BCR-ABL1 IS > 0,1-1 %	BCR-ABL1 IS > 1 % y/o Ph > 0
Después, en cualquier momento	BCR-ABL1 IS $\leq$ 0,1 %	ACC/Ph – (-7, 7q-)	Pérdida de RHC, RCC, RMM confirmada ² , ACC/Ph+, mutaciones

ACC: alteraciones citogenéticas clonales; IS: escala internacional; RCC: respuesta citogenética completa; RHC: respuesta hematológica completa; RMM: respuesta molecular mayor.

¹ Ruta mayor: trisomía 8, trisomía Ph (der(22)t(9;22)(q34;q11)), isocromosoma 17(i(17)(q10)), trisomía 19, y ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11).

² Confirmada en dos determinaciones, de las cuales al menos una con BCR-ABL1 > 1 %.

(el paciente debe recibir un tratamiento alternativo debido al riesgo de progresión a FA de la enfermedad). Entre medias, definen el término de alarma «warning», donde si bien no estaría indicado el cambio de tratamiento, debe realizarse un seguimiento estrecho, dado que el paciente presenta riesgo de encontrarse en fallo en próximas evaluaciones. En anteriores versiones de las guías de la ELN, las respuestas catalogadas de alarma se consideraban como subóptimas⁷. La principal diferencia entre estos dos conceptos es que dentro de las estrategias terapéuticas que se habían de contemplar en los respondedores subóptimos se incluía continuar con imatinib (IM), aumentar la dosis e incluso el cambio a un inhibidor de segunda generación. Sin embargo, en el actual concepto de alarma solo se recomienda monitorizar más estrechamente, tal y como se ha mencionado previamente. Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹¹ no muestran definiciones explícitas de respuesta al tratamiento, si bien el concepto de fallo puede extrapolarse tras la recomendación de cambio de tratamiento (que equivaldría a fallo) en cada momento de la reevaluación. En las tablas 3, 4 y 5 se muestran las definiciones de respuesta al tratamiento de las guías comentadas.

Si bien las tres recomendaciones coinciden en muchos aspectos, existen diferencias clave entre ellas. Las recomendaciones de los autores en puntos tan controvertidos serán las siguientes.

Tabla 4

Guía de la National Comprehensive Cancer Network sobre leucemia mieloide crónica v1-2014.

1) A los 3 meses – QRT-PCR $\leq$ 10 % o $\geq$ RCP: seguir igual – QRT-PCR PCR > 10 % o < RCP: - Si está con IM: cambiar de inhibidor o subir dosis a 800 mg - Si está con nilotinib o dasatinib: seguir igual o cambiar al otro inhibidor (no IM)
2) A los 6 meses – QRT-PCR PCR $\leq$ 10 % o $\geq$ RCP: seguir igual – QRT-PCR PCR > 10 % o < RCP: cambiar de inhibidor (no IM)
3) A los 12 meses – RCC: seguir igual – RCP: cambiar de inhibidor (no IM) (opción preferida). Alternativamente seguir igual o subir dosis de IM a 800 mg – RCg menor o no RCg: cambiar de inhibidor – Recaída citogenética: cambiar de inhibidor (no IM) (opción preferida). Alternativamente subir dosis de IM a 800 mg
4) A los 18 meses – RCC: seguir igual – RCP: cambiar de inhibidor (no IM) – Recaída citogenética: cambiar de inhibidor (no IM) IM: imatinib; QRT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa; RCC: respuesta citogenética completa; RCg: respuesta citogenética; RCP: respuesta citogenética parcial.

Tabla 5

Guía de la European Society for Medical Oncology.

	Óptimo	Alarma	Fallo
3 meses	$BCR-ABL1$ IS < 10 % y/o Ph $\leq$ 95 %		$BCR-ABL1$ IS > 10 % y/o Ph > 95 %
6 meses	$BCR-ABL1$ IS < 10 % y/o Ph $\leq$ 35 %	Ph 35-65 %	$BCR-ABL1$ IS > 10 % y/o Ph > 65 %
12 meses	$BCR-ABL1$ IS $\leq$ 1 % y/o Ph 0 %		$BCR-ABL1$ IS > 1 % y/o Ph $\geq$ 1 %
En cualquier momento		Pérdida de RMM	Pérdida de RHC, RCC, mutaciones
IS: escala internacional; RCC: respuesta citogenética completa; RHC: respuesta hematológica completa; RMM: respuesta molecular mayor.			

CONSIDERACIONES ACERCA DE LA RESPUESTA EN LOS MOMENTOS CLAVE

Acerca de la respuesta a los 3 meses

Una ratio de $BCR-ABL1$ escala internacional (IS) a los 3 meses superior al 10 % se ha relacionado con peores supervivencias libres de progresión (SLP) y supervivencia global (SG), independientemente del fármaco de primera línea utilizado, con la única excepción de un estudio en primera línea en la que en la rama de IM no se observaron dichas diferencias¹²⁻¹⁶. A pesar de estos datos, la ELN no ha considerado el no cumplir este objetivo como fallo del tratamiento por no quedar claro en el momento actual cuál sería la mejor estrategia terapéutica para estos pacientes, mientras que las guías de la NCCN y la ESMO sí lo consideran fallo. Puesto que queda claro su impacto pronóstico adverso, se ha de considerar no alcanzar una ratio $BCR-ABL1$ IS > 10 % a los 3 meses como fallo del tratamiento (evidencia 1+ A). En caso de observarse un fallo de tratamiento a los 3 meses, la mejor estrategia terapéutica es controvertida. El grupo del Hospital Hammersmith ha mostrado como esperar a los 6 meses no supondría un incremento en el porcentaje de respondedores óptimos¹⁷, mientras que en los estudios Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials-Newly Diagnosed Patients (ENESTnd) y Dasatinib versus Imatinib Study In treatment-Naive CML patients (DASISION)^{14,15} un importante porcentaje de pacientes mejoraron la respuesta a los 6 meses manteniendo el tratamiento inicial. En el momento actual no se han comunicado datos que demuestren un beneficio en el cambio de tratamiento. Si bien es lógico pensar que, en caso de comenzar tratamiento con IM, el cambio a un inhibidor de la tirosina cinasa (ITC) de segunda generación (2G) podría aportar un beneficio, los datos son aún más controvertidos en pacientes que inician tratamiento con ITC2G. Nuestra recomendación será

la de cambio de tratamiento a un ITC2G en caso de comenzar terapia con IM. En caso de inicio con un ITC2G en primera línea, debe considerarse la opción del trasplante alogénico en aquellos pacientes jóvenes con ausencia de una mutación de $BCR-ABL1$ sensible a los otros fármacos disponibles.

En caso de considerarse como meta el alcanzar una respuesta molecular profunda (RM4,5) con el objetivo de la discontinuación de tratamiento, la respuesta óptima que se ha de considerar será una ratio $BCR-ABL1$ IS $\leq$ 1 %^{13-15,18-20} (tabla suplementaria).

Respecto a la respuesta citogenética a los 3 meses, las distintas guías muestran criterios de respuesta diferentes en función de la respuesta alcanzada. Nuestra opinión es que en dicho momento se ha de confirmar que el paciente ha alcanzado algún grado de respuesta citogenética. En caso de no ser así, la respuesta será catalogada como fallo (evidencia 2A)²¹⁻²³. Una vez observada dicha respuesta citogenética, la evaluación de la respuesta se realizará en función de la respuesta molecular. En caso de existir resultados contradictorios entre las dos pruebas, deberán repetirse ambas, y en caso de continuar la discrepancia, prevalecerán los resultados citogenéticos.

Acerca de la respuesta a los 6 meses de tratamiento

Datos de ocho estudios de gran relevancia que incluyen tratamiento con hasta cuatro ITC (IM, nilotinib, dasatinib y bosutinib) en primera línea de tratamiento han mostrado que, independientemente del fármaco utilizado, no alcanzar tanto una respuesta citogenética parcial (RCP) (Ph > 35 %) como una respuesta molecular $BCR-ABL1$ IS < 10 % a los 6 meses son factores predictores de supervivencia libre de enfermedad (SLE), SLP y SG (evidencia 1+ A)^{12-16,21-25}. Basándose

Tabla suplementaria

Probabilidad de alcanzar RM4,5 según la respuesta molecular al mes 3.

	Imatinib	Nilotinib (300 mg/12 h)	Dasatinib	Bosutinib
Hammersmith ^{*,12}	Punto de corte: 0,61 % (p < 0,001)			
Hammersmith ^{**,20}			0,57 (p < 0,001)	
ENESTnd ^{**,14}	< 1 %, 1-10 %, > 10 %: 65 % frente a 24 % frente a 4 % (p = 0,001)	< 1 %, 1-10 %, > 10 %: 58 % frente a 28 % frente a 4 % (p = 0,001)		
DASISION ^{**} Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012;120:1675	< 1 %, 1-10 %, > 10 %: 43 % frente a 11 % frente a 2 % (p ≤ 0,001)		< 1 %, 1-10 %, > 10 %: 37 % frente a 14 % frente a 2 % (p ≤ 0,001)	
BELA J Clin Oncol 2012;30:3486-92	NR			NR
CML-IV ¹³	NR			
MDACC ²⁵	NR			

NR: no ha sido realizado o bien no se han mostrado los resultados.
^{*} Definición de respuesta molecular profunda: respuesta molecular completa.
^{**} Definición de respuesta molecular profunda: respuesta molecular 4,5 (RM4,5).

en estos datos, tanto las recomendaciones de la ELN como las guías de la NCCN han catalogado el no alcanzar dichas respuestas como fallo de tratamiento (mientras que las recomendaciones de la ESMO consideran dicha respuesta como alarma), definición que se adoptará igualmente en estas guías. Si bien algunos de los mencionados estudios han mostrado alcanzar RCC o su equivalente molecular (*BCR-ABL1* IS < 1 %) como factores predictores de respuesta, estos datos no son tan sólidos en todos los estudios, por lo que se definirá no obtener RCC como alarma y conseguir RCC como respuesta óptima. La mejor estrategia terapéutica en pacientes con fallo de tratamiento a los 6 meses no está aún definida debido a la falta de ensayos clínicos que evalúen el cambio de tratamiento en estos pacientes. Recientemente han sido comunicados los datos del estudio Randomized ph III Study of Imatinib Dose Optimization vs Nilotinib in CML Patients With Suboptimal Response to Imatinib (LASOR), en el que pacientes con criterios de respuesta citogenética subóptima a los 3, 6 y 12 meses (que a día de hoy serían catalogados como fallo de tratamiento) fueron aleatorizados a recibir IM 600 mg frente a nilotinib 400 mg/12 horas²⁶. Tras 6 meses de tratamiento, se observó un beneficio en RCC y RMM en la rama de nilotinib, que sin embargo no alcanzó significación estadística. No obstante, dicha ausencia de significación probablemente se ve influenciada por la posibilidad de entrecruzamiento entre

brazos para pacientes no respondedores. El estudio ENESTnd ha demostrado beneficio en pacientes tratados inicialmente con IM y con criterios de respuesta subóptima o fallo del tratamiento durante los primeros 18 meses, al cambiar a nilotinib 400 mg/12 horas. Un beneficio menor se observó en pacientes tratados inicialmente con nilotinib 300 mg/12 horas tras aumento de dosis a 400 mg/12 horas²⁷.

Nuestras recomendaciones para pacientes en fallo de tratamiento (no alcanzar RCC, *BCR-ABL1* IS > 10 %) que iniciaran tratamiento con IM coincidirán con las de la ELN, así como con las guías de la NCCN, en el sentido de cambio a ITC2G. En caso de comenzar tratamiento con ITC2G, nuestra recomendación será valorar el tratamiento con otro inhibidor o aumentar la dosis del tratamiento iniciado de forma personalizada (comorbilidades, adherencia, toxicidades o estado mutacional) (recomendación de expertos) y teniendo en cuenta que debe considerarse la opción del trasplante alogénico en aquellos pacientes jóvenes con ausencia de una mutación de *BCR-ABL1* sensible a los otros fármacos disponibles.

Acerca de la respuesta a los 12 meses

Toda respuesta inferior a RCC y/o *BCR-ABL1* IS > 1 % debe considerarse como fallo, pues existe clara evidencia de su valor pronóstico adverso tanto con IM

como con ITC2G^{15,28,29}, y así se recoge en todas las recomendaciones^{9,11} (evidencia 1++, grado de recomendación A). El valor adicional de alcanzar una RMM frente a una RCC es controvertido. La gran mayoría de los estudios que analizan su importancia no muestran diferencias en SG tanto en pacientes tratados con IM como con ITC2G^{15,22,30-33} (evidencia 1+). Solo uno muestra una cierta ventaja en SG en enfermos que alcanzan una RMM mantenida³⁴. La mayoría de los estudios no muestran disparidades en SLP^{15,22,29-33}, aunque en alguno las diferencias sí son significativas³⁴⁻³⁶. Donde sí parecen existir diferencias es en SLE, principalmente con base en una mayor estabilidad de la RCC, con menor probabilidad de perderla^{22,24,34,37-39} (evidencia 1+). Si esto es cierto para enfermos tratados con IM, en dos estudios que incluyen enfermos tratados con ITC2G en primera línea, alcanzar RMM no ofrece aparente ventaja adicional respecto a RCC, ni siquiera en cuanto a SLE o duración de la RCC^{15,32} (evidencia 1+), aunque estos resultados pueden estar condicionados por un menor tiempo de seguimiento con respecto a los estudios con IM.

Por tanto, se considerará como respuesta óptima alcanzar RMM y como alarma alcanzar RCC sin RMM, especialmente si el paciente está con IM.

Acerca de los seguimientos posteriores a los 12 meses

La pérdida de RCC debe ser considerada como fallo, ya que hay datos de mayor probabilidad de progresión a FA, y así se recomienda en todas las guías^{9,11,38}. La aparición de alteraciones citogenéticas añadidas en la clona Ph+ se estima como fallo en las recomendaciones de la ELN⁹. En la revisión de la literatura los datos son controvertidos y, aunque varios artículos muestran impacto negativo en riesgo de progresión e incluso en supervivencia, en otros no tiene impacto pronóstico como factor aislado, aunque sí lo tiene si se asocia a otros datos de aceleración^{22,40-44}. La pérdida de RMM según las recomendaciones de la ELN⁹ debe ser considerada fallo, pero tal y como está definida (pérdida de RMM confirmada en dos determinaciones, con al menos una con *BCR-ABL1* IS > 1 %) es en realidad equivalente a pérdida de RCC⁴⁵. Los datos de la literatura son limitados, pero existen dos estudios que muestran peor SLP en enfermos que pierden la RMM^{46,47} sin pérdida de RCC. **Nuestra recomendación es que, a falta de más datos, la pérdida**

de RMM sea considerada alarma, lo que coincide con las guías de la ESMO¹⁰.

Las alteraciones citogenéticas en la celularidad Ph- serán consideradas como alarma, especialmente si afectan al cromosoma 7, ya que estas son las que han mostrado más riesgo de evolución a displasia/leucemia aguda⁹. El alcanzar una respuesta de mayor profundidad a RMM podría resultar beneficioso a largo plazo para los pacientes. Si bien dicho beneficio en términos de eventos es controvertido, una publicación del grupo alemán de su estudio aleatorizado German Chronic Myeloid leukemia study-IV (CML-IV) muestra ventaja en SG de la respuesta molecular 4,5 respecto a la RCC^{48,49}. Asimismo, una reciente publicación del grupo francés revela mejoras de la SLE y de la supervivencia libre de fallo en pacientes con respuesta molecular completa (RMC) (respuesta molecular > 4,5 y enfermedad indetectable), con respecto a enfermos con RCC con o sin RMM⁵⁰. Además, las respuestas profundas pueden permitir eventualmente a los pacientes ser candidatos a estudios de discontinuación⁵¹.

Respecto a la evidencia sobre la cuestión de qué aporta el cambio de tratamiento en enfermos con RCC pero sin RMM, la información es limitada y únicamente existen datos de estudios que comparan el cambio a nilotinib con mantener IM o aumentar la dosis. En ellos, el cambio a nilotinib mostró beneficio en cuanto a obtención de RMM y respuestas moleculares de mayor profundidad, aunque con el seguimiento actual esto no se traduce en diferencias en SLP o SG⁵²⁻⁵⁵. En la actualidad existen estudios en marcha que valoran el cambio de tratamiento a dasatinib en este grupo de pacientes.

En resumen, a los 12 meses o en adelante se considerará lo siguiente:

- No alcanzar RCC o perderla, como fallo (grado de recomendación A).
- Dada la evidencia de menor estabilidad de la respuesta en pacientes que con IM alcanzan RCC pero no RMM, esta situación debe considerarse como alarma. En pacientes tratados con ITC2G, la información es más limitada, pero parece indicar que no marca diferencias pronósticas, por lo que su importancia sería más dudosa. Estos datos orientarían hacia que, en caso de no alcanzar RMM con IM, cambiar el tratamiento podría ser

razonable para profundizar la respuesta y mejorar su estabilidad, pero en caso de comenzar con ITC2G no existen datos que avalen beneficio del cambio terapéutico. En cualquier caso, esta situación (independientemente del ITC utilizado) no debe estimarse como fallo, dado que no marca diferencias en SG y tampoco de forma consistente en SLP.

- La aparición de alteraciones citogenéticas adicionales en el clon Ph+ será considerada como fallo, especialmente si se acompaña de otros datos de progresión. La aparición de alteraciones citogenéticas adicionales en el clon Ph- se considerará como alarma, especialmente si afecta al cromosoma 7.

CRITERIOS DE CONSENSO SOBRE LA RESPUESTA A INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA EN LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA-FASE CRÓNICA

Los criterios de respuesta según el consenso de autores se resumen en la tabla 6.

Recomendaciones de consenso sobre el tratamiento en función de la respuesta alcanzada:

- Respuesta óptima: continuar con el mismo esquema terapéutico.
- Fallo: ver capítulo 7.
- Alarma: monitorización estrecha. Si el criterio es por respuesta molecular, repetir la monitorización al

Tabla 6

Criterios de respuesta según consenso de autores.

	Óptimo	Alarma	Fallo
3 meses	Ph < 95 % ¹ y BCR-ABL1 IS ≤ 10 % ²		BCR-ABL1 IS > 10 % ¹ y/o Ph > 95 %
6 meses	BCR-ABL1 IS < 1 % y/o Ph = 0 %	Ph 1-35 % y/o BCR-ABL1 IS 1-10 %	BCR-ABL1 IS > 10 % y/o Ph > 35 %
12 meses	BCR-ABL1 IS < 0,1 %	BCR-ABL1 IS 0,1-1 %	BCR-ABL1 IS > 1 % y/o Ph > 0 %
Posterior a los 12 meses	RMM ³	Pérdida de RMM ¹ ACC/Ph-	Pérdida de RCC, mutaciones, ACC/Ph+

ACC: alteraciones citogenéticas clonales; IS: escala internacional; RCC: respuesta citogenética completa; RMM: respuesta molecular mayor.

¹ Recomendaciones que difieren de las de la European LeukemiaNet.

² En caso de marcarse como objetivo una respuesta molecular de 4,5 para posibilitar la discontinuación del tratamiento, la respuesta óptima será la de BCR-ABL1 IS < 1 %.

³ Respuestas de mayor profundidad parece que puedan beneficiar a largo plazo en términos de supervivencia libre de enfermedad y posibilitar la discontinuación del tratamiento.

Tabla 7

Mecanismos de resistencia.

1) Dependientes de BCR-ABL – Amplificación BCR-ABL1: muy poco frecuente – Mutaciones: sobre todo en resistencia secundaria, implicado en 40-50 % de los casos
2) Independientes de BCR-ABL 2.1. Adherencia 2.2. Interacciones medicamentosas 2.3. Evolución clonal y activación de otras vías (ras, m-Tor, STAT, p53) 2.4. Aumento de actividad de las bombas transportadoras de salida de la célula: glucoproteína-p, p-170 2.5. Disminución de actividad de la OCT-1 si IM 2.6. Secuestro sérico de IM por aumento de actividad de glucoproteína ácida alfa 2.7. Niveles plasmáticos reducidos 2.8. Polimorfismos en BIM: en pacientes asiáticos. 2.9. Sobreexpresión de cinasas de la familia Src (Lyn y Hck)
BIM: gene encoding BCL2-like 11; IM: imatinib; OCT-1: human organic cation transporter-1.

Tabla 8

Estudios que se han de realizar en caso de resistencia/fallo.

1) Historia clínica – Valorar adherencia/cumplimiento terapéutico – Valorar posibles interacciones medicamentosas – Valorar posibles factores digestivos: toma de omeprazol (interfiere con absorción de dasatinib), malabsorción
2) Pruebas complementarias – Citogenética convencional en médula ósea: hacerla en cualquier situación de fallo y en pérdida de RMM – FISH: recomendado en algunas publicaciones para descartar amplificación de <i>BCR-ABL1</i>. En la práctica es una causa de resistencia excepcional, por lo que no es una prueba imprescindible – Estudio de mutaciones: imprescindible para estudio de resistencia, especialmente secundaria, por ser la causa más frecuente (40-50 %) y porque puede ayudar a la elección terapéutica. Realizar en caso de fallo al tratamiento o pérdida de RMM. Para ver más detalles de indicaciones y técnica de estudio de mutaciones, consultar capítulo 2 – Otras limitadas a centros concretos o investigacionales: OCT-1, niveles plasmáticos, IC50 a distintos inhibidores, etc. <i>FISH: fluorescence in situ hybridization; IC50: half maximal inhibitory concentration; OCT-1: human organic cation transporter-1; RMM: respuesta molecular mayor.</i>

mes. Valorar cambio de tratamiento, especialmente si el paciente está con IM.

ESTUDIO DE LA RESPUESTA NO ÓPTIMA Y DE LA PÉRDIDA DE RESPUESTA

Los principales mecanismos de resistencia y las pruebas que se han de realizar para su correcta valoración se resumen en las tablas 7 y 8.

IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LOS DISTINTOS TIPOS DE FALLO

Hay otros aspectos que se han de considerar cuando nos enfrentamos a un fallo, por ejemplo:

- Un fallo hematológico implica peor pronóstico que un fallo citogenético o molecular.
- Una progresión hematológica en el contexto del tratamiento (incluso aunque sea en aparente fase crónica) implica muy mal pronóstico, equiparable a una FA, y debe considerarse el trasplante alogénico si es factible (capítulos 8 y 9).
- Uno de los factores pronóstico de respuesta al tratamiento de segunda línea de mayor peso es la respuesta alcanzada con el tratamiento de primera línea⁵⁶.

El seguimiento y la evaluación de la respuesta

- La monitorización de los pacientes deberá realizarse con periodicidad quincenal hasta RHC, trimestral hasta RMM y, tras alcanzarse RMM, la evaluación molecular no deberá exceder el semestre. Se realizarán monitorizaciones adicionales en función de la seguridad.
- Los objetivos deberán alcanzarse con independencia del tratamiento utilizado en primera línea. Dichos objetivos, en función del momento de la evaluación, serán: *BCR-ABL1* IS < 10 % y algún grado de respuesta citogenética a los 3 meses; RCC o *BCR-ABL1* IS < 1 % tras 6 meses de tratamiento y *BCR-ABL1* IS < 0,1 % a los 12 meses, al haber demostrado su relación con SLP y SG (1+A).
- En caso de considerarse como meta alcanzar una respuesta molecular profunda (4,5), con el objetivo de la discontinuación de tratamiento, la respuesta óptima que se ha de considerar a los 3 meses será un *BCR-ABL1* IS ≤ 1 % (1+A).
- En caso de fallo del tratamiento, son imprescindibles: el estudio citogenético para descartar evolución clonal, y la valoración de las mutaciones del dominio cinasa (1+A), de la adherencia al tratamiento (1+B) y de las interacciones farmacológicas.

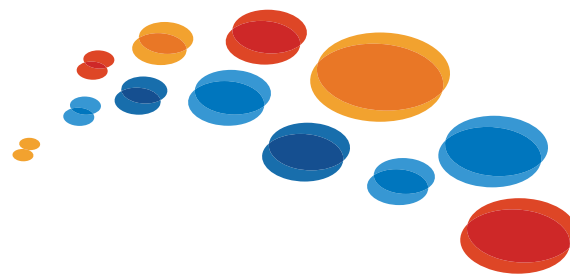
BIBLIOGRAFÍA

1. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, Kim DW, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia* 2012;26(10):2197-203.
2. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012;119(5):1123-9.
3. Steegmann JL, Cervantes F, le Coutre P, Porkka K, Saglio G. Off-target effects of BCR-ABL1 inhibitors and their potential long-term implications in patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2012;53(12):2351-61.
4. Baccarani M, Pane F, Saglio G. Monitoring treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2008;93(2):161-9.
5. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood* 2006;108(1):28-37.
6. 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.
7. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009;27(35):6041-51.
8. Cross NCP, White HE, Müller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2012;26(10):2172-5.
9. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122(6):872-84.
10. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii72-7.
11. O'Brien S, Abboud CN, Akhtari M, et al. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia, Version 1.2014. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Disponible en: <http://www.nccn.org>.
12. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30(3):232-8.
13. Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 2012;26(9):2096-102.
14. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, Guilhot F, Niederwieser D, Rosti G, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood* 2014;123(9):1353-60.
15. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, Steegmann JL, Shah NP, Boqué C, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2014;123(4):494-500.
16. Brümmendorf TH, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F, Akard L, Doshi V, et al. Assessment of early molecular response as a predictor of long-term clinical outcomes in the phase 3 BELA study [abstract]. *Blood* 2012;120(21):Abstract 69.
17. Neelakantan P, Gerrard G, Lucas C, Milojkovic D, May P, Wang L, et al. Combining BCR-ABL1 transcript levels at 3 and 6 months in chronic myeloid leukemia: implications for early intervention strategies. *Blood* 2013;121(14):2739-42.
18. Jain P, Kantarjian HM, Nazha A, Jabbour E, Quintás-Cardama A, Benjamini O, et al. Early molecular and cytogenetic response predict for significantly longer event-free survival and overall survival in patients with newly diagnosed chronic

- myeloid leukemia in chronic phase – an analysis of 4 tyrosine kinase inhibitor modalities (standard dose imatinib, high dose imatinib, dasatinib and nilotinib) [abstract]. *Blood* 2012;120(21): Abstract 70.
19. Hochhaus A, Hughes TP, Saglio G, Guilhot F, Al-Ali HK, Rosti G, et al. Outcome of patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase based on early molecular response and factors associated with early response: 4-year follow-up of data from ENESTnd (evaluating nilotinib efficacy and safety in clinical trials newly diagnosed patients) [abstract]. *Blood* 2012;120(21):Abstract 167.
 20. Marin D, Hedgley C, Clark RE, Apperley J, Foroni L, Milojkovic D, et al. Predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with first-line dasatinib. *Blood* 2012;120(2):291-4.
 21. Alvarado Y, Kantarjian H, O'Brien S, Faderl S, Borthakur G, Burger J, et al. Significance of suboptimal response to imatinib, as defined by the European LeukemiaNet, in the long-term outcome of patients with early chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer* 2009;115(16):3709-18.
 22. Marin D, Milojkovic D, Olavarria E, Khorashad JS, de Lavallade H, Reid AG, et al. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood* 2008;112(12):4437-44.
 23. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Timothy P, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (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 [abstract]. *Blood* 2009;114:Abstract 1126.
 24. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Müller MC, Kaeda JS, Foroni L, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 2010;116(19):3758-65.
 25. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Quintas-Cardama A, Faderl S, et al. The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2011;118(17):4541-6; quiz 4759.
 26. Cortes JE, De Souza CA, López JL, Ayala M, Bullorsky E, Huang X, et al. Switching to nilotinib in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) with suboptimal cytogenetic response (CyR) on imatinib: first results of the LASOR Trial. *Blood* 2013;122:95.
 27. Hughes TP, Hochhaus A, Kantarjian HM, Cervantes F, Guilhot F, Niederwieser D, et al. Safety and efficacy of switching to nilotinib 400 mg twice daily for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase with suboptimal response or failure on frontline imatinib or nilotinib 300 mg twice daily. *Haematologica* 2014.
 28. 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.
 29. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, Milojkovic D, Reid AG, Bua M, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3358-63.
 30. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, Leitner A, Müller MC, Pletsch N, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- α in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(12):1634-42.
 31. Hochhaus A, Müller MC, Radich J, Branford S, Kantarjian HM, Hanfstein B, et al. Dasatinib-associated major molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following imatinib failure: response dynamics and predictive value. *Leukemia* 2009;23(9):1628-33.
 32. Jabbour E, Kantarjian HM, O'Brien S, Shan J, Quintas-Cardama A, Garcia-Manero G, et al. Front-line therapy with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia: what is the optimal response? *J Clin Oncol* 2011;29(32):4260-5.
 33. 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.

34. Palandri F, Iacobucci I, Soverini S, Castagnetti F, Poerio A, Testoni N, et al. Treatment of Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia with imatinib: importance of a stable molecular response. *Clin Cancer Res* 2009;15(3):1059-63.
35. Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Huang X, Garcia-Manero G, Faderl S, et al. Cytogenetic and molecular responses and outcome in chronic myelogenous leukemia: need for new response definitions? *Cancer* 2008;112(4):837-45.
36. Press RD, Love Z, Tronnes AA, Yang R, Tran T, Mongoue-Tchokote S, et al. BCR-ABL mRNA levels at and after the time of a complete cytogenetic response (CCR) predict the duration of CCR in imatinib mesylate-treated patients with CML. *Blood* 2006;107(11):4250-6.
37. Cortes J, Talpaz M, O'Brien S, Jones D, Luthra R, Shan J, et al. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2005;11(9):3425-32.
38. Iacobucci I, Saglio G, Rosti G, Testoni N, Pane F, Amabile M, et al. Achieving a major molecular response at the time of a complete cytogenetic response (CCgR) predicts a better duration of CCgR in imatinib-treated chronic myeloid leukemia patients. *Clin Cancer Res* 2006;12(10):3037-42.
39. Pavlovsky C, Giere I, Moiraghi B, Pavlovsky MA, Aranguren PN, García J, et al. Molecular monitoring of imatinib in chronic myeloid leukemia patients in complete cytogenetic remission: does achievement of a stable major molecular response at any time point identify a privileged group of patients? A multicenter experience in Argentina and Uruguay. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(3):280-5.
40. Verma D, Kantarjian H, Shan J, O'Brien S, Estrov Z, Garcia-Manero G, et al. Survival outcomes for clonal evolution in chronic myeloid leukemia patients on second generation tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer* 2010;116(11):2673-81.
41. Cortes J, O'Dwyer ME. Clonal evolution in chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;18(3):671-4, x.
42. Cortes JE, Talpaz M, Giles F, O'Brien S, Rios MB, Shan J, et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003;101(10):3794-800.
43. O'Dwyer ME, Mauro MJ, Kurilik G, Mori M, Balleisen S, Olson S, et al. The impact of clonal evolution on response to imatinib mesylate (ST1571) in accelerated phase CML. *Blood* 2002;100(5):1628-33.
44. Marktel S, Marin D, Foot N, Szydlo R, Bua M, Karadimitris A, et al. Chronic myeloid leukemia in chronic phase responding to imatinib: the occurrence of additional cytogenetic abnormalities predicts disease progression. *Haematologica* 2003;88(3):260-7.
45. Osorio S, Garcia-Gutierrez V, Jimenez-Velasco A, Gomez-Casares MT, Martinez-Laperche C, Diez-Martin JL, et al. Chronic myeloid leukemia (CML): is loss of major molecular response (MMR) actually considered as treatment failure in the 2013 European LeukemiaNet (ELN) recommendations? *Blood*. e-letter. 31, January 2014.
46. Marin D, Khorashad JS, Foroni L, Milojkovic D, Szydlo R, Reid AG, et al. Does a rise in the BCR-ABL1 transcript level identify chronic phase CML patients responding to imatinib who have a high risk of cytogenetic relapse? *Br J Haematol* 2009;145(3):373-5.
47. Kantarjian HM, Shan J, Jones D, O'Brien S, Rios MB, Jabbour E, et al. Significance of increasing levels of minimal residual disease in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in complete cytogenetic response. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3659-63.
48. Hehlmann R, Müller MC, Lauseker M, Hanfstein B, Fabarius A, Schreiber A, et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV. *J Clin Oncol* 2014;32(5):415-23.
49. Falchi L, Kantarjian HM, Wang X, Verma D, Quintás-Cardama A, O'Brien S, et al. Significance of deeper molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase treated with tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2013;88(12):1024-9.
50. Etienne G, Dulucq S, Nicolini FE, Morisset S, Fort MP, Schmitt A, et al. Achieving deeper molecular response is associated with a better clinical outcome in chronic myeloid leukemia patients on imatinib front-line therapy. *Haematologica* 2014;99(3):458-64.

51. Mahon FX, Réa D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1029-35.
52. Ailawadhi S, Miller CB, Jilella AP, Koshy N, Tudor B, Akard LP, et al. Effect of nilotinib on molecular response in chronic myelogenous leukemia-chronic phase (CML-CP) patients with suboptimal molecular response to imatinib-ENABL study update. *Blood* 2011;118:2771.
53. Goh HG, Jootar S, Kim HJ, Sohn SK, Park JS, Kim SH, et al. Efficacy of nilotinib versus high dose imatinib in early chronic phase CML patients who have suboptimal molecular responses to standard-dose imatinib (RE-NICE multi center study). *Blood* 2011;118:2765.
54. Hughes TP, Lipton JH, Spector N, Leber B, Pasquini R, Clementino N, et al. Switching to nilotinib is associated with continued deeper molecular responses in CML-CP patients with minimal residual disease after 2 years on imatinib: Enestcmr 2-year follow-up results. *Blood* 2012;120(21):[abstract 0694].
55. Garcia-Gutierrez JV, Maestro B, Casado LF, Dumas MH, Massagué I, Pérez Encinas M, , et al. Switching to a second generation TKI in Chronic myeloid leukemia patients with late suboptimal response with imatinib obtained better molecular responses that the "watch and wait" approach. An experience of a multicenter registry in patients outside clinical trials. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012;120:3768.
56. Milojkovic D, Nicholson E, Apperley JF, Holyoake TL, Shepherd P, Drummond MW, et al. Early prediction of success or failure of treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2010;95(2):224-31.



Capítulo 6

Manejo de los efectos adversos de los ITC en la leucemia mieloide crónica

Asunción Echeveste Gutiérrez

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Donostia.

Luis Palomera Bernal

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Enrique Bengoechea Nerecan

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Donostia.

ÍNDICE

- Introducción
- Principios generales del manejo de los efectos adversos
- Manejo de la toxicidad hematológica
- Manejo general de los efectos adversos no hematológicos
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) son fármacos muy bien tolerados si sabemos manejarlos de modo adecuado. El conocimiento y control de los efectos adversos (EA) es crítico para la elección del fármaco más adecuado para cada paciente y para el éxito del tratamiento. En este capítulo se revisan las toxicidades más frecuentes de los ITC. La principal fuente de información son los ensayos clínicos aleatorizados¹⁻⁹, las fichas técnicas de los medicamentos¹⁰⁻¹⁴ y las revisiones¹⁵⁻¹⁷.

A un año el grado de discontinuación por EA en los ensayos clínicos en leucemia mieloide crónica en fase crónica (LMC-FC) en primera línea es bajo: entre el 4-7 % para imatinib en el Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Tris-Newly Diagnosed Patients (ENESTnd), el Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naïve CML Patients (DASISION) y el Bosutinib Efficacy and Safety in Newly Diagnosed Chronic

Myeloid Leukemia (BELA); el 5 % y el 9 % con nilotinib 300 mg y 400 mg, respectivamente; el 5 % con dasatinib 100. Las discontinuaciones por toxicidades son poco frecuentes después del primer año en primera línea. Así, con un seguimiento de cuatro años, la discontinuación por EA de nilotinib BID (dos veces al día) es del 9 %, la de dasatinib del 12 % y la de imatinib del 8 %. En segunda línea, las discontinuaciones por EA son algo mayores y alcanzan a largo plazo el 15-18 % tanto con dasatinib 100 mg QD (una vez al día) como con nilotinib 400 BID. Bosutinib no está aprobado en primera línea, y en la dosis de ensayo de 500 mg/día presentó una tasa de discontinuación por EA muy alta: del 19 % a 12 meses. Ponatinib en enfermedad resistente a otros ITC presentó una discontinuación a 12 meses por EA del 7 % en el estudio Ponatinib for Chronic Myeloid Leukemia (CML) Evaluation and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (PACE).

Las discontinuaciones a corto plazo suelen reflejar EA graves. Sin embargo, una proporción mucho mayor de pacientes experimentan EA, aunque menos graves (pocas veces llevan a la discontinuación), pero no por ello sin importancia. La cronicidad de la terapia hace que el manejo de los EA que afectan a la tolerancia, la calidad de vida del paciente y la adherencia sean críticos para el éxito del tratamiento. Los EA inesperados, llamados *off-target* o no relacionados con la diana terapéutica, son un motivo de preocupación, especialmente los cardiovasculares.

El manejo de los EA empieza por un buen estudio del paciente en el diagnóstico, en particular de las comorbilidades y de los factores de riesgo cardiovasculares (ver el capítulo 1 para más información). Otro aspecto crítico a la hora de evitar toxicidades es el control de las interacciones medicamentosas. Por ello, se ha de insistir al paciente para que informe de los tratamientos que toma y en general desaconsejarle la toma de hierbas y productos paramedicinales. Antes de iniciar el tratamiento con el ITC o antes de un cambio, se tiene que ajustar la medicación concomitante para evitar las interacciones (el capítulo 3 trata en detalle la farmacología de los ITC y las interacciones). La tabla 1 resume los EA tal como se describen en los principales ensayos en IMC-FC con seguimiento de 12 meses. En este capítulo se revisan en particular los EA asociados al tratamiento del paciente con IMC-FC en las dosis estándar. En fases avanzadas de la enfermedad, los AE no son diferentes, pero sí más frecuentes.

PRINCIPIOS GENERALES DEL MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS

Los EA de los ITC suelen aparecer al comienzo del tratamiento, la mayoría mejoran con el tiempo y, salvo excepciones o efectos todavía no conocidos, no son acumulativos ni aparecen nuevas toxicidades a largo plazo. Por ello, si un tratamiento está siendo eficaz, hay que optimizarlo al máximo, evitar cambios prematuros y no hacer disminuciones de dosis evitables.

El paciente debe ser monitorizado para los EA de la misma manera que se hace el seguimiento de la respuesta (ver el capítulo 5). En cada visita se debe realizar una historia clínica dirigida a los eventos más habituales con cada fármaco, un hemograma, bioquímica sérica completa y, si está en tratamiento con nilotinib o bosutinib, se incluirá amilasa, lipasa y lipidograma. Durante los primeros dos meses los controles serán cada dos semanas e incluirán también un electrocardiograma (ECG) y peso. A medio y largo plazo hay que monitorizar la función cardíaca y la circulación periférica. La monitorización de las toxicidades debe ser más cuidadosa todavía en la población de riesgo: edad avanzada, con comorbilidades y paciente polimedicado.

Hay que estudiar el EA en detalle y considerar que puede haber una patología previa o nueva no reconocida responsable del problema o que este puede estar relacionado con otro fármaco o deberse a una interacción farmacológica. También puede estar asociado a

una toma incorrecta del fármaco. Después de hacerlo y descartar otras causas, se ha de graduar su gravedad, ya sea mediante una graduación específica como la National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (<http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>) o en leves o serios, según la impresión clínica. Por último, se debe juzgar si existe o no relación causal con el ITC.

Los EA grado 1-2 requieren tratamiento óptimo del EA sin interrupción ni ajuste de dosis del ITC. Los EA grados 3-4 requieren interrupción del tratamiento con ITC, sobre todo si estos no son hematológicos. Cuando el EA mejora a grado 1, se puede reinstaurar el tratamiento con o sin ajuste de dosis, según la toxicidad de la que se trate o del número de ocurrencias de dicho EA. La mayoría de los EA son dependientes de la dosis. También puede requerir reinstaurarlo con medicación concomitante (corticoides, factores de crecimiento, etc.) o cambiar de ITC. Si el EA pone en peligro la seguridad del paciente, puede ser necesaria la suspensión definitiva del tratamiento, como ocurre con algunos EA cardiovasculares. Ante un EA mantenido que afecte a la calidad de vida, aunque sea grado 1-2, se debe considerar el cambio de tratamiento, pero siempre que sea posible se procurará retrasar este hasta haber alcanzado la respuesta óptima.

El manejo del EA puede precisar una reducción de dosis. No se debe reducir a niveles inferiores a los comprobados como eficaces. Es aconsejable consultar también el capítulo 3 a propósito de las interacciones farmacológicas, ajustes de dosis y posología en situaciones especiales, así como también el capítulo 10 a propósito del paciente de edad avanzada y con comorbilidades.

La intolerancia cruzada no hematológica es poco frecuente entre los diversos ITC: 2 % en pacientes que reciben nilotinib por intolerancia a imatinib y 4 % en pacientes que reciben dasatinib tras intolerancia a imatinib. Sin embargo, la intolerancia cruzada grado 3-4 hematológica es más frecuente: un 17 % de los pacientes mantienen la trombopenia 3-4 tras cruzar de imatinib a nilotinib y esta cifra es del 13 % cuando se cruza de imatinib a dasatinib¹⁸.

MANEJO DE LA TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

Los EA hematológicos son debidos tanto a la inhibición terapéutica BCR-ABL1 como a la de otras dianas

Tabla 1

Resumen de los principales EA en los distintos ensayos clínicos

AE %	1.º línea IRIS n = 553	1.º línea ENESTnd n = 282 n = 281		1.º línea DASISION n = 101 n = 101		1.º línea BELA n = 248 n = 251		2.º línea n = 321	2.º línea n = 166	3.º-4.º línea n = 288 n = 271		
No hematológico (G1-4)												
Edema superficial	56	7	8	39	9	36	11	38	NR	14	15	NR
Derame pleural	NR	NR	NR	NR	10	0	NR	NR	NR	7	4	NR
Calambres	38	24	7	6	NR	NR	2	20	NR	NR	NR	NR
Náusea	44	11	19	31	8	20	31	35	25	15	44	14
Vómitos	17	5	9	14	5	10	32	13	13	5	35	NR
Estreñimiento	8,5	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	13	NR	11	20
Diarrea	33	8	6	21	17	17	68	21	12	23	84	NR
Fatiga	35	11	9	8	8	10	11	12	20	20	22	19
Fiebre	13	NR	NR	NR	NR	NR	16	9	NR	3	21	NR
Exantema	34	31	36	11	11	17	20	15	31	11	44	40
Prurito	7	15	13	5	NR	NR	NR	NR	26	NR	NR	NR
Cefalea	31	14	21	8	12	10	10	8	18	30	16	23
Mialgia	21	10	10	10	6	12	NR	NR	NR	11	NR	17
QTc > 500 ms	NR	0	0	0	< 1	< 1	< 1	0	1	NR	< 1	NR
Laboratorio (G3-4)												
Hiperglucemia	NR	6	4	0	NR	NR	NR	NR	12	NR	NR	NR
Hiperbilirubinemia	NR	4	8	< 1	NR	NR	NR	NR	7	NR	NR	NR
Aumento ALT/AST	5	4/1	9/3	2/1	NR	NR	22/11	3/3	4/3	NR	10/5	3/2
Aumento amilasa	NR	1	1	1	NR	NR	NR	NR	NR	NR		7
Aumento lipasa	NR	6	6	3	NR	NR	9	5	18	NR	24	21
Hipofosfatemia	NR	5	5	8	NR	NR	4	15	NR	NR	31	NR
Hematológicos (G3-4)												
Anemia	3	3	3	5	10	7	16	7	11	10	8	15
Neutropenia	14	12	10	20	21	20	11	24	31	33	19	15
Trombopenia	8	10	12	9	19	10	35	14	30	22	25	35

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; NR: no relacionado.

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; NR: no relacionado.

diferentes, como Proto-oncogene tyrosine-protein Kinase SRC (SRC) y Tyrosine-protein Kinase Kit (c-KIT). Son, por lo tanto, EA esperables, muy frecuentes al inicio del tratamiento, pocas veces graves en primera línea, pero sí en segunda línea (tabla 1). Son autolimitados, y cuando se mantienen en el tiempo se ha de sospechar que hay una resistencia al ITC y proceder a un estudio medular y genético.

Aunque la neutropenia es frecuente, la neutropenia febril es rara. El sangrado también es infrecuente en primera línea. Dasatinib en segunda línea causa sangrado grave en el 6 % de los pacientes, en la mayoría de los casos asociado a la trombocitopenia. Dasatinib interfiere con la función plaquetaria, lo cual podría explicar este riesgo de sangrado. Debe tenerse precaución cuando se administra dasatinib en pacientes en tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes y muy especialmente si además tienen trombopenia. En esta situación se recomienda la suspensión de dasatinib.

Manejo. Los grados 1 y 2 no requieren modificación de dosis. La anemia grado 3-4 se maneja con transfusión o agentes eritropoyéticos y no es indicación de suspensión del ITC. La neutropenia grado 3-4 se puede manejar con Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), pero si es prolongada (por ejemplo, más de dos semanas) o recurrente en más de dos ocasiones o se asocia a infecciones, será necesario interrumpir el tratamiento y, cuando vuelva a un grado 0-1, reiniciar el fármaco en una dosis menor. Si aun así recurre con grado 3-4, se puede optar por una segunda reducción o cambiar de ITC. La trombocitopenia grado 3-4 obliga a suspender el tratamiento hasta que revierta a grado 0-1, luego se puede reiniciar en la misma dosis o reducirla si el tiempo necesario para recuperar fue de más de dos semanas. Si la trombopenia reaparece en grado 3-4 más de dos veces, se procederá a una reducción de dosis y, si aun así reaparece, entonces se puede optar por otra reducción de dosis o cambiar de ITC. Los factores de crecimiento parecen seguros y eficaces^{19,20}.

MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS NO HEMATOLÓGICOS

Efectos gastrointestinales

Náusea y vómitos. La náusea es un problema común. Así, en primera línea con imatinib y bosutinib ocurre en el 31 %, menos frecuente con dasatinib en dosis de

100 mg/día (8 %) y nilotinib en dosis de 300 mg/día (12 %). Los vómitos son menos frecuentes (5-14 %), pero pueden ser graves en el 0,5-1 %. En algunos estudios se comunica la «dispepsia». El mecanismo probablemente sea un efecto irritativo del fármaco. El cambio en el horario o el tipo de alimentación con la toma puede aliviar el problema. En casos graves debe descartarse una patología de base antes de cambiar el ITC o pautar un protector gástrico. Imatinib puede inducir una gastropatía erosiva que a veces lleva a intolerancias. Para prevenirla, debe tomarse siempre con alimentos. En relación con la toma de inhibidores bomba de protones (IBP) o antiácidos, véase el capítulo 3.

Diarrea. Es un problema común con bosutinib (68 %), imatinib (21 %) y dasatinib (17 %), pero menos frecuente con nilotinib (6-8 %). El mecanismo podría estar relacionado con la inhibición de c-kit en las células intersticiales de Cajal o con un efecto irritativo directo (bosutinib). Normalmente es de grado 1-2 y no supone ningún problema, con excepción de bosutinib. La diarrea asociada a bosutinib merece una consideración especial. Es frecuente y en un 11 % de grado 3-4. Aparece de modo precoz, en los primeros días de iniciar la toma, probablemente por un mecanismo irritativo sobre la mucosa gástrica, lleva a frecuentes interrupciones y reducciones de dosis, y a menudo necesita tomar un antidiarreico como loperamida. No es una causa frecuente de suspensión a corto plazo, pero sí puede comprometer la tolerancia a largo plazo si el problema persiste, aunque lo habitual es que el fármaco se termine tolerando. En el caso de bosutinib, es muy importante administrarlo con alimento para reducir la frecuencia de diarrea. Debe tenerse en cuenta que Tasigna®, Sprycel® e Iclusig® contienen lactosa. Por ello, estos fármacos no deben administrarse a pacientes con intolerancia a la lactosa.

Otros síntomas gastrointestinales. El estreñimiento es poco frecuente y leve, menos del 10 %, sobre todo en estudios en segunda línea. El dolor abdominal es un síntoma comunicado en un 10-15 %, de significado incierto, pues puede estar relacionado con los otros efectos gastrointestinales. Se han comunicado casos de sangrado intestinal, sobre todo con dasatinib.

Edema superficial

En su patogenia puede intervenir la inhibición de Platelet derived Growth Factor receptor (PDGFR), que es fre-

cuenta con imatinib, y menos con nilotinib y dasatinib. También está implicada la inhibición SRC, que es más específica de dasatinib y bosutinib. El edema superficial es bastante más frecuente con imatinib que con los otros ITC (tabla 1). El edema de grado 3-4 ocurre en el 1 % o menos.

Manejo. Los grados 1 no precisan tratamiento, salvo petición del paciente. El grado 2 se maneja con restricción salina y diuréticos. En el grado 3, además de dar diuréticos, se recomienda suspender el ITC hasta que vuelva a grado 2 o menos. En los grados 3 que recurren más de dos veces, se debe reducir la dosis o cambiar de ITC. En los grados 4 se ha de suspender el ITC y, cuando la toxicidad revierte a grado 2 o menos, cambiar de ITC. Además de estas recomendaciones, también se ha de considerar la calidad de vida y las preferencias del paciente.

Efectos adversos cutáneos

La frecuencia de lesiones cutáneas es alta. La tabla 1 muestra la incidencia de la forma más común de comunicarlas en los ensayos, que es el exantema. Los grados 3-4 son muy raros, excepto para ponatinib, que puede ocurrir en un 4 %. Dasatinib y bosutinib son los ITC con menos incidencia de lesiones cutáneas.

El exantema suele aparecer de modo temprano en el curso del tratamiento, ser leve y autolimitado, a veces persistente, pero casi nunca requiere suspender el tratamiento o medidas de apoyo. Otra lesión frecuente con imatinib es la hipopigmentación, que puede ser difusa o localizada y explicada por la inhibición de c-kit. El exantema asociado a nilotinib es más una perifolliculitis que un exantema eritematoso papular. El prurito es frecuente con nilotinib (tabla 1). Otros EA asociados a nilotinib son la sequedad cutánea y varias formas de alopecia. El edema palpebral es característico de imatinib.

Otras lesiones más raras son las reacciones liquenoides, la fotosensibilidad, la psoriasis, la dermatosis neutrofílica, la fragilidad cutánea, el acné, la paniculitis, el síndrome de Stevens-Johnsons y la necrosis epidérmica tóxica.

Manejo. Los grados 1-2 no requieren interrupción ni reducción de dosis, y rara vez medicación concomitante con antihistamínicos y esteroides. La buena hidratación de la piel y la protección de las quemaduras solares ayudan a mejorar los síntomas. En el grado 3 debe valorarse

una biopsia para diagnosticar correctamente la lesión, interrumpir el tratamiento hasta que regrese a grado ≤ 1 y luego reiniciar en la misma dosis de ITC o considerar una dosis menor. Puede necesitarse un tratamiento esteroideo tópico o sistémico, por ejemplo, prednisona 20-25 mg/día durante 3-4 días. Si recurre varias veces a pesar de reducir la dosis, se puede reintroducir junto a prednisona o bien optar por el cambio de ITC. El grado 4 o el síndrome de Stevens-Johnson siempre requieren una suspensión inmediata y definitiva del ITC implicado y el tratamiento urgente del cuadro. La intolerancia cruzada entre los ITC por lesión cutánea es poco frecuente.

Dolor muscular, dolor osteo-muscular, artralgias, calambres o espasmos musculares

Es un problema muy frecuente con imatinib 400 (35-50 %), normalmente leve, pero puede causar una notable molestia e interferir con la calidad de vida. Es mucho menos frecuente con los ITC de segunda generación, entre el 6-20 % (la definición del evento varía en los estudios). La patogenia no es bien conocida.

Manejo. Los suplementos de calcio, magnesio, potasio o quinina (agua tónica) pueden mejorar los calambres musculares. Si son intensos e interfieren con la actividad o la calidad de vida, se puede considerar el cambio de ITC.

Hepatotoxicidad

El aumento de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) es muy frecuente con los ITC (25-70 %) y son la primera causa de interrupciones de dosis, aunque la mayoría son leves e incluso en grados 3-4 rara vez tienen repercusión clínica. La hipertransaminemia es precoz, aparece en las primeras semanas de tratamiento y es excepcional que evolucione a una hepatitis grave después de los seis meses. Los grados 3-4 son más frecuentes con bosutinib y excepcionales con dasatinib (tabla 1). Se han descrito casos aislados de fallo hepático con todos los ITC, menos con dasatinib. La biopsia hepática en la mayoría de los casos de fallo hepático muestra una hepatitis necrótica.

Nilotinib también tiene una frecuencia alta de hiperbilirrubinemia de predominio indirecto (50-70 %, según la dosis). Es un fenómeno precoz, que se observa desde los primeros días de tratamiento. Está relacionada con la inhibición de la enzima UGT1A1. Los pacientes con

síndrome de Gilbert son especialmente sensibles a esta inhibición. La hiperbilirrubinemia indirecta aislada no refleja una auténtica hepatotoxicidad.

Manejo. Todos los pacientes en tratamiento con ITC deben monitorizarse para los test de función hepática (AST, ALT, gamma glutamil transpeptidasa [GGT], fosfatasa alcalina, bilirrubina, tiempo de protombina [TP], tiempo de trombo-plastina parcial activada [TTPa]) durante los primeros tres meses como mínimo una vez al mes. Cuando aparece un aumento de transaminasas, la monitorización ha de ser más frecuente, incluso semanal. En función de la gravedad de la elevación de las transaminasas, las recomendaciones van desde vigilar a reducir la dosis o suspender, según una valoración individualizada. En algunos casos es necesario discontinuar de modo permanente.

Ante una hipertransaminemia se ha de evaluar si puede ser un signo de fallo hepático. Una duplicación de la bilirrubina total o directa es un marcador sensible de fallo hepático precoz, sobre todo si no se asocia con valores de fosfatasa alcalina por encima del doble de lo normal. En esta situación se debe interrumpir el ITC incluso con aumentos de transaminasas discretos, y cuando se resuelva el daño hepático considerar el cambio a otro ITC. Cuando la hipertransaminemia es aislada (sin aumento de bilirrubina, salvo que sea solo bilirrubina indirecta), se puede manejarla de modo similar a otras toxicidades. Los grados 1-2 solo requerirían una vigilancia clínica y analítica más estrecha. En los grados 3-4 es necesario suspender temporalmente el ITC y monitorizar semanalmente hasta la resolución a grado ≤ 1 , para luego reiniciar con una reducción de dosis. La normalización de las transaminasas suele precisar varias semanas, aunque puede acortarse con prednisona. Si no reaparece el daño, se puede volver a la dosis estándar del ITC. Si hay recurrencias, se puede proceder a otra reducción de dosis o cambiar de ITC. Otra opción si no hay ITC alternativos es reintroducir el ITC con una pauta prolongada de corticoides (por ejemplo, prednisona 30 mg/día durante 5-7 meses). Se deben solicitar pruebas complementarias para descartar otras causas de daño hepático, especialmente la biopsia hepática en caso de daño grave. La intolerancia cruzada entre ITC es rara.

El aumento de la bilirrubina en un paciente en tratamiento con nilotinib, si no se acompaña de aumento de las transaminasas, normalmente no tiene ningún significado clínico, y en tal caso se procurará mantener el fármaco sin reducción de dosis.

Se recomienda que los pacientes en tratamiento con imatinib eviten tomar dosis de paracetamol mayores de 1200 mg al día. Esto se basa en casos de fallo hepático en pacientes que tomaban imatinib y dosis altas de paracetamol. Sin embargo, otros ITC pueden inhibir la UGT1A1 implicada en la metabolización de paracetamol. Por ello, es razonable cierta precaución con el paracetamol en todos los casos.

Derrame pleural

Es un EA muy frecuente con dasatinib y frecuente con bosutinib. Se cree que el mecanismo es inmunológico, pero también puede estar implicada la inhibición de PD-GFR y SRC. En LMC-FC en primera línea con dasatinib 100 mg/día, la frecuencia de derrame pleural en grado 1-2 es del 10 % a 12 meses sin casos de grado 3-4, con una mediana de aparición de 40 semanas. La frecuencia aumenta un 4-5 % cada año, es del 14 % a 24 meses, del 19 % a 36 meses y del 24 % a 48 meses, pero casi todos los casos de grado 1-2. En segunda línea, la frecuencia y la gravedad aumentan relacionadas con la dosis de 140 mg/día, pero es parecida a la frecuencia en primera línea si se usa la dosis de 100 mg QD. El derrame pleural a veces se asocia con derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial pulmonar (HAP).

Un estudio con análisis multivariado ha identificado los siguientes factores de riesgo: edad avanzada, enfermedad cardíaca previa, hipertensión arterial, enfermedad autoinmune, aparición de exantema cutáneo en tratamiento previo con imatinib, enfermedad avanzada y dosis altas y/o fraccionadas²¹. Un ensayo ha mostrado la posibilidad de reducir la frecuencia de derrame mediante el ajuste de dosis de dasatinib según la concentración plasmática mínima (C_{mín})²².

Manejo. El grado 1 no precisa tratamiento específico ni reducción de dosis. En el grado 2-3 se debe realizar punción, interrumpir el ITC hasta que sea de grado 1 o menos y tratar con glucocorticoides (prednisona 0,5-1 mg/kg/día) o diuréticos, según el carácter del derrame. En algunos casos puede ser necesaria una toracocentesis. Ante el primer episodio no se recomienda la reducción de dosis. Ante una segunda recurrencia en grado 2-3, se ha de valorar el cambio de ITC o continuar con el mismo, pero con reducción de dosis y a veces también con medicación concomitante. Ante un grado 4 se debe suspender el ITC y, una vez resuelto a grado 1 o menos, se iniciará un ITC alternativo.

En el 76 % de los casos, una vez resuelto, el derrame no recidiva. Por lo tanto, su aparición, si se controla, no es una contraindicación para posteriormente continuar con dasatinib. El derrame pleural no afecta negativamente a la respuesta. Ante un derrame pleural recidivante, siempre se ha de descartar una HAP subyacente.

Efectos adversos cardíacos

Prolongación del QTc. Es debido a la acción sobre hERG. Una prolongación > 500 ms puede favorecer la aparición de «torsades de pointes» y de muertes súbitas. La prolongación del QTc > 500 ms ocurre en < 1 % en los diversos estudios. Los ensayos han utilizado la corrección de Fridericia para calcular el QTc. La muerte súbita ocurrió entre el 0,4 % y el 0,9 % con nilotinib en IMC en fases avanzadas, normalmente en pacientes con factores predisponentes, y no se han comunicado casos de muerte súbita con nilotinib en el ensayo ENESTnd.

La prolongación del QTc puede estar favorecida por patología cardíaca previa, por alteraciones iónicas, como la hipopotasemia, la hipocalcemia y la hipomagnesemia, y también por interacciones medicamentosas. En el capítulo 3 se tratan las interacciones farmacológicas que pueden favorecer la prolongación del QTc y las arritmias. Es muy importante revisar toda la medicación asociada, no solo los antiarrítmicos, pues otros muchos fármacos de uso común pueden prolongar directamente el QTc o bien potenciar el efecto del ITC mediante la inhibición del CYP3A4. En el caso de nilotinib, es muy importante asegurar que el paciente tome la medicación en ayunas.

Insuficiencia cardíaca. Posiblemente causada por la inhibición de Abelson (ABL) en el cardiomiocito. Ocurre en un 4 % con dasatinib con la dosis de 140 mg/día, pero es infrecuente con la dosis de 100 mg/día y con otros ITC. Estos pacientes suelen tener patología cardíaca previa o factores predisponentes.

La patología cardíaca isquémica se describe en otro apartado de este capítulo. **El derrame pericárdico** es infrecuente y normalmente asociado al derrame pleural con dasatinib o bosutinib.

Manejo. Se debe evaluar a los pacientes respecto a sus antecedentes cardíacos y su riesgo cardiovascular previamente a iniciar el tratamiento con un ITC, ajustar el tratamiento concomitante si fuera preciso, y monitorizar y corregir los factores de riesgo presentes. Si el

EA aparece, se suspenderá temporalmente el ITC hasta su resolución con medicación concomitante y, una vez controlado, se puede reiniciar el ITC con ajuste de dosis en caso de un EA grave.

A todos los pacientes se les debe realizar un ECG basal, otro en la siguiente semana, y luego según las circunstancias clínicas. Ante la prolongación del QTcF > 480 ms, se debe interrumpir el ITC, revisar la historia cardiológica, consultar con un cardiólogo y corregir, si hace falta, los niveles de calcio, potasio y magnesio. Si existen interacciones farmacológicas, se buscará una medicación alternativa (ver el capítulo 3). Una vez corregidos los factores favorecedores y cuando el QTcF sea ≤ 450 ms, se puede reiniciar el ITC en la misma dosis y realizar ECG de control en los días siguientes. Si de nuevo se prolonga el QTcF > 480 ms o supera en 60 ms el valor basal, se debe cambiar de ITC, siempre con precaución, dado que la elevación del QTc es un efecto de clase. En caso de arritmia grave o prolongación del QTc > 550 ms sin causa asociada conocida, se cambiará de ITC desde el primer episodio. El efecto del ITC sobre el QTc está asociado al nivel plasmático; por ello, si no es posible cambiar de ITC, se puede probar una reducción de dosis.

La insuficiencia cardíaca habitualmente responde al tratamiento convencional, sin necesidad de interrumpir ni reducir la dosis. Si hace falta, se siguen las recomendaciones generales descritas antes.

Alteraciones en el metabolismo de la glucosa

Imatinib tiene un efecto hipoglucemiante²³. Debe informarse a los pacientes diabéticos de que podrían necesitar una reducción de la dosis de su medicación antidiabética. El efecto hipoglucemiante es rápido, a las pocas semanas de iniciar el fármaco, y su mecanismo no se conoce bien. También se ha comunicado un descenso de la glucosa con dasatinib.

La hiperglucemia es frecuente con nilotinib y parece relacionada con la inducción de resistencia a la insulina. La hiperglucemia grado 1-2 ocurre en el 38 % en primera línea en dosis de nilotinib de 300 mg/12 h y en el 61 % en segunda línea en dosis de 400 mg/12 h. Los grados 3-4 ocurren en el 4-6 % y el 12 %, respectivamente. Un 17,6 % de los pacientes con nilotinib y glucemia basal normal alcanzan valores de diabetes (glucosa > 126 mg/dl o hemoglobina glucosilada

[HbA_{1c}] > 6,5 %) a los tres años, frente a un 1,1 % con imatinib. Entre los pacientes con valores de prediabetes basal (glucosa 110-126 mg/dl o HbA_{1c} 5,7-6,5 %), un 26 % alcanzarán valores de diabetes a tres años con nilotinib, frente a un 16 % con imatinib. El factor predisponente a la diabetes con nilotinib es la prediabetes; otros son la edad avanzada y la hiperlipemia²⁴. La hiperglucemia también se ha descrito con ponatinib, pero está poco estudiada.

Manejo. El aumento de la glucemia es precoz, ya que ocurre en las primeras semanas del tratamiento. La mayoría de los pacientes previamente diabéticos y en tratamiento con nilotinib no precisarán cambio de medicación antidiabética ni se han comunicado casos de cetoacidosis, coma hiperosmolar, hospitalizaciones ni complicaciones vasculares²⁵. Sin embargo, es fundamental tener la glucemia bien controlada antes de iniciar nilotinib y realizar una monitorización estrecha, pues un 20-30 % precisarán un ajuste en su tratamiento antidiabético. Los pacientes prediabéticos deben ser vigilados de modo estrecho y considerar una consulta con el endocrinólogo. La hiperglucemia es un factor de riesgo cardiovascular y su importancia debe valorarse en ese contexto (ver el apartado de complicaciones vasculares). La hiperglucemia grado 1-2 no requiere interrupción ni modificación de la dosis, sino control más estricto de esta. En los grados 3-4, habría que interrumpir temporalmente el nilotinib, controlar la cifra de glucemia y cuando esté en grado ≤ 1 reinstaurar nilotinib en la misma dosis. Si las cifras de glucemia no se pudieran mantener de forma regular en un rango adecuado, habría que valorar el cambio de ITC.

Hiperlipemia

Los pacientes tratados con imatinib rara vez desarrollan hipercolesterolemia. Los pacientes en tratamiento con nilotinib tienen un aumento del colesterol total y colesterol del ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL). Es un efecto precoz que ya se observa desde el tercer mes de tratamiento y se mantiene en el tiempo²⁶. Los pacientes tratados con ponatinib pueden presentar hipertrigliceridemia. No se han descrito alteraciones lipídicas con dasatinib ni con bosutinib.

Manejo. Es recomendable realizar una cuantificación del colesterol total y LDL basal, y luego monitorizarlo. La hiperlipemia debe manejarse de acuerdo con las recomendaciones generales en función del riesgo cardiovascular. En caso de precisar tratamiento farmaco-

lógico, se evitarán aquellos que pueden interaccionar con los ITC (consultar el capítulo 3).

Hipofosfatemia

Es muy frecuente, especialmente con imatinib y nilotinib²⁷. Como consecuencia de la hipofosfatemia, también hay hiperparatiroidismo, hipocalcemia y aumento de la excreción de fosfato renal. El mecanismo puede estar relacionado con el efecto sobre el metabolismo óseo, aunque también se ha sugerido un efecto sobre los túbulos renales.

Manejo. Debe hacerse una monitorización del nivel sérico de calcio y fósforo al inicio del tratamiento cada mes, y luego cada 3-6 meses. Se ha de descartar el déficit de vitamina D y corregirlo. La hipofosfatemia grado 3 precisa tratamiento sustitutivo.

Alteraciones de la amilasa y de la lipasa

El aumento de la amilasa y sobre todo de la lipasa es relativamente frecuente con nilotinib (9 % en primera línea, 18 % en segunda), bosutinib (8,7 %) y especialmente con ponatinib (41 %), y entre un 6-9 % son de grado 3-4. Habitualmente, estas elevaciones son benignas, autolimitadas y sin repercusión clínica. Los casos de pancreatitis son excepcionales, excepto con ponatinib en dosis de 45 mg/día, que ocurre en un 7 %. Conviene saber que el aumento de la lipasa tiene un mayor valor predictivo de pancreatitis que el de la amilasa. Por ello, un aumento aislado de la amilasa normalmente no tiene significado clínico. La hipertrigliceridemia es un factor de riesgo para la pancreatitis.

Manejo. Los grados 1-2 no requieren más que vigilancia clínica y analítica más estricta. En el grado 3-4 es necesario suspender temporalmente el ITC, monitorizar semanalmente hasta la resolución a grado ≤ 1 y luego recomenzarlo en la misma dosis. En caso de recidiva del grado 3-4 o pancreatitis, debe realizarse una reducción de la dosis o cambio de ITC. Hay que solicitar pruebas de imagen para la búsqueda de causas alternativas.

Eventos arteriales y venosos

En el caso de ponatinib en tercera y cuarta líneas, la incidencia de trombosis arterial o venosa grave fue del 17 %. La enfermedad arterial obstructiva periférica (EAOP) grave se dio en el 6 % de los casos²⁸. Los eventos trombóticos arteriales y venosos han sido la causa

principal por la que el desarrollo clínico de ponatinib en primera línea se ha interrumpido. Posiblemente la inhibición de Vascular Endothelial Growth Factor receptor (VEGFR) esté asociada a este EA.

Nilotinib se asocia a más incidencia de EAOP que imatinib o dasatinib. El mecanismo no se conoce bien y se especula con un daño endotelial directo proaterogénico, además de un mecanismo indirecto mediado por el aumento de la glucosa y del colesterol. En el ensayo ENESTnd y con seguimiento de más de cuatro años, una EAOP ocurrió en el 1,4 % con nilotinib 300 BID, en el 2,1 % con nilotinib 400 BID y en el 0 % con imatinib²⁹. Proporciones similares se han visto en el ensayo ENEST1st³⁰. Frente a esta relativa baja incidencia de EAOP clínica, otro estudio sobre 179 pacientes tratados con nilotinib, la mayoría en segunda línea, encontró 11 casos de EAOP en extremidades inferiores (6,15 %). La edad media de los pacientes con EAOP fue de 62 años, la mayoría tenía al menos un factor de riesgo cardiovascular, el tiempo medio de diagnóstico de la EAOP fue de 105 semanas, y el cuadro fue clínicamente grave y precisó en la mayoría alguna intervención vascular³¹. Otro estudio ha descrito una mayor frecuencia del índice tobillo-brazo < 0,9 en pacientes tratados con nilotinib frente a imatinib³². Hasta ahora no se ha descrito la EAOP con dasatinib³³ ni con bosutinib³⁴.

Enfermedad cardíaca isquémica. En el ENESTnd con seguimiento mayor de cuatro años, se vio una complicación isquémica cardíaca en el 1,7 % con imatinib, en el 3,9 % con nilotinib 300 BID y en el 7,5 % con nilotinib 400 mg BID²⁸. Proporciones similares se han visto en el DASISION con 1,2 % para imatinib y 3,9 % con dasatinib³⁵. La mayoría de los pacientes con un evento vascular tenían uno o varios factores de riesgo cardiovasculares no adecuadamente controlados.

Otras complicaciones vasculares. En el ensayo ENESTnd también se han visto más eventos isquémicos cerebrales con nilotinib 400 BID y 300 BID que con imatinib (2,8 %, 1,4 % y 0,3 %)²⁹.

Manejo. Prevención: dados sus efectos vasculares, ponatinib es un fármaco cuyo uso por ahora se debe restringir a pacientes con mutación T315I o a aquellos en los que no se pueda usar otro ITC. Con el resto de los inhibidores, en todos los pacientes es necesario prevenir y corregir los factores de riesgo cardiovasculares. Por ello se han de monitorizar los lípidos, la glucosa,

HbA_{1c}, el tabaco, la tensión arterial y el peso, y registrar si hay historia vascular previa.

Los pacientes que vayan a recibir nilotinib deben ser evaluados vascularmente, mediante la medida del índice tobillo-brazo o, si esto no es posible, con el cuestionario de Edimburgo. Si hay basalmente una EAOP clínica o subclínica o criterios de riesgo cardiovascular muy alto, sería deseable un ITC alternativo a nilotinib. Durante el seguimiento deben evaluarse los factores de riesgo cardiovasculares y repetir cada seis meses el índice tobillo-brazo al menos durante los primeros tres años de tratamiento.

En pacientes tratados con ponatinib y EAOP se debería retirar el fármaco. En el caso de nilotinib, la decisión de interrumpir el ITC se ha de hacer individualmente en función de la gravedad de la arteriopatía, del grado de respuesta de la LMC y de las alternativas terapéuticas. Si la EAOP es grave (por ejemplo, si requiere algún tipo de intervención), se debe interrumpir. Si el paciente está en respuesta molecular (RM) 4,5, es razonable discontinuar el ITC con independencia de la gravedad de la EAOP y proceder a un seguimiento mensual de los transcritos BCR-ABL1 (ver capítulo 13 sobre la discontinuación). Si la EAOP no es grave pero no está en RM4,5, podemos optar por continuar con nilotinib en menor dosis o cambiar a otro ITC.

Existen excelentes guías para evaluar el riesgo cardiovascular, como la elaborada por la European Society of Cardiology: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/33/13/1635.full.pdf>. Dirigidas al paciente con LMC son las **Recomendaciones básicas de prevención cardiovascular en enfermos con leucemia mieloide crónica**, del Grupo Español de Leucemia Mieloide Crónica, que se pueden consultar en http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2013/comunicados/Recomendacion_%20basica_%20prevencion_cardiovascular.pdf.

En relación con la patología isquémica cardíaca o cerebral, la mejor recomendación es hacer una evaluación basal lo más completa posible (ECG, ecocardiograma). Si durante el curso del tratamiento aparece un evento vascular de estos tipos y no hay otra causa que lo justifique, lo razonable es cambiar de ITC.

Inmunosupresión e infecciones

Los ITC inhiben numerosos receptores implicados en la respuesta inmune B y T y tienen efectos inhibitorios sobre la activación y proliferación T. Estos efectos son más

intensos con dasatinib. Sin embargo, hay muy poca evidencia clínica de esta inmunosupresión. Existen publicaciones de infecciones oportunistas en pacientes tratados con dasatinib, pero hasta ahora en los grandes ensayos en LMC no se ha visto un aumento del riesgo de infecciones. Un estudio ha mostrado que los pacientes con ITC tienen una respuesta inmunológica limitada a las vacunas como influenza y neumocócica polisacárida³⁶.

También hay datos de efecto inmunoestimulador clínico con dasatinib, manifestado sobre todo por una linfocitosis large granular lymphocytes (LGL) que se asocia a buena respuesta y fenómenos autoinmunes como el derrame pleural³⁷. La linfocitosis LGL asociada a dasatinib se debe a una rápida movilización de células TCD8+ y células natural killer (NK) a 1-2 h de la toma de dasatinib. También se han descrito casos de hiperplasia folicular linfoide en pacientes con dasatinib²².

Manejo. Con la información disponible solo puede aconsejarse la vigilancia cuidadosa de las alteraciones inmunológicas, de las infecciones y de las neoplasias secundarias en todos los pacientes, pero muy especialmente en aquellos con dasatinib.

Hipertensión arterial pulmonar

Se trata de un EA descrito en una pequeña proporción de pacientes tratados con dasatinib. Es una HAP pre-capilar, se supone que relacionada con la inhibición de c-KIT, Fibroblast Growth Factor (FGF-2), Platelet derived Growth Factor (PDGF), Epidermal Growth Factor (EGF), Src y receptores ephrin-tirosina cinasa.

La incidencia comunicada es muy baja, menor del 1 %, pero dada la dificultad diagnóstica la verdadera incidencia probablemente sea mayor. La clínica de sospecha es la disnea sin causa que la justifique. El inicio de la aparición de la HAP es tardío, con una media de 34 meses. La ecografía cardíaca se suele utilizar como prueba inicial diagnóstica, pero no es suficientemente fiable. El diagnóstico de certeza se debe hacer mediante cateterismo cardíaco cuando la presión de la arteria pulmonar es mayor de 25 mmHg con una presión capilar pulmonar enclavada menor de 15 mmHg.

Manejo. Si se confirma o hay una sospecha muy fundada de HAP, se debe discontinuar permanentemente dasatinib y cambiar a otro ITC. El cuadro revierte al suspender dasatinib³⁸.

Otros efectos adversos

Disfunción hormonal y sexual. Es muy frecuente la disfunción tiroidea, tanto hipo, como hipertiroidismo³⁹. Normalmente son leves y no precisan intervención.

Manejo: estudio hormonal tiroideo basal y luego cada 6-12 meses. Los pacientes en terapia sustitutiva con levotiroxina por tiroidectomía tratados con imatinib suelen necesitar un aumento de dosis de levotiroxina (ver capítulo 3). Se han descrito otros déficits hormonales, incluidos los de hormonas sexuales, pero su estudio rutinario no parece justificado. El efecto sobre la fertilidad se describe en el capítulo 10.

Insuficiencia renal. Se ha descrito sobre todo con imatinib y su incidencia no se conoce bien, pero es rara.

La visión del paciente. La fatiga, la cefalea o los dolores son quejas frecuentes de los pacientes. Es difícil conocer la frecuencia y la relación con el tratamiento, pues son síntomas habituales en todos los pacientes oncológicos, aunque no por ello se deben subestimar. La fatiga es el principal limitante de la calidad de vida de los pacientes con LMC⁴⁰. Está comprobado que los síntomas leves son infravalorados por los médicos y, por lo tanto, poco comunicados en los ensayos clínicos⁴¹. La infravaloración de estos síntomas puede terminar en una mala adherencia.

Manejo de la toxicidad de los inhibidores de la tirosina cinasa

- Los ITC son fármacos muy bien tolerados si sabemos manejarlos de modo adecuado. El manejo empieza por la evaluación antes del inicio del tratamiento, la elección del ITC con base en la comorbilidad, el control de las interacciones medicamentosas y la estrecha monitorización de la eficacia y los EA.
- Ante una toxicidad de grado 1-2 se deben evitar las interrupciones del tratamiento, especialmente durante el primer año de tratamiento. En las toxicidades de grado 3-4 es prioritaria la seguridad, se han de realizar ajustes en el tratamiento con reducciones de dosis e interrupciones temporales, y si hace falta se cambiará de ITC. A largo plazo también los EA leves deben tenerse en cuenta para prevenir que lleven a fallos de adherencia.
- La intolerancia cruzada entre los ITC es muy infrecuente.

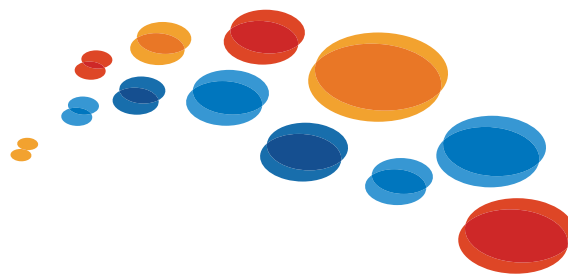
BIBLIOGRAFÍA

- 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 myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
- 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;362:2251-9.
- 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;362:2260-70.
- Cortés JE, Kim DW, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Dyagil I, Griskevicius L, et al. Bosutinib versus Imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol* 2012;30:3486-92.
- Kantarjian H, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following imatinib resistance or intolerance: 24 month follow-up results. *Blood* 2011;117:1141-5.
- Nicolini FE, Alimena G, Al-Ali HK, Turkina AT, Shern Z, Jootar S, et al. Final safety analysis of 1793 CML patients from ENACT (Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials) study in adult patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2009;94(Suppl 2):255: Abstract O630.
- Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, Réa 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;26:3204-12.
- Cortés JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SK1-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 2011;118:4567-76.
- Cortés JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013;369:1783-96.
- Ficha técnica EMA de Glivec® (Novartis). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf
- Ficha técnica EMA de Sprycel® (Bristol-Myers Squibb). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf
- Ficha técnica EMA de Tasigna® (Novartis). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf
- Ficha técnica EMA de Bosulif® (Pfizer). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf
- Ficha técnica EMA de Iclusig® (Ariad). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002695/human_med_001656.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- Jabbour E, Deininger M, Hochhaus A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2011;25:201-10.
- Breccia M, Alimena G. Occurrence and current management of side effects in chronic myeloid leukemia patients treated frontline with tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Res* 2013;37:713-20.
- Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Baccarani M. Physician's guide to the clinical management of adverse events on nilotinib therapy for the treatment of CML. *Cancer Treat Rev* 2012;38:241-8.
- Cortés JE, Hochhaus A, le Coutre PD, Rosti G, Pinilla-Ibarz J, Jabbour E, et al. Minimal cross-intolerance with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic or accelerated phase who are intolerant to imatinib. *Blood* 2011;117:5600-6.
- Cortés J, O'Brien S, Quintas A, Giles F, Shan J, Rios MB, et al. Erythropoietin is effective in improving the anemia induced by imatinib mesylate therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer* 2004;100:2396-402.

20. Jorgensen HC, Copland M, Holyoake TL. Granulocyte-colony-stimulating factor (Filgrastim) may overcome imatinib-induced neutropenia in patients with chronic-phase myelogenous leukemia. *Cancer* 2005;103:210-11.
21. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, Borthakur G, Bruzzi J, Munden R, et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol* 2007;25:3908-14.
22. Rousselot P, Molica L, Guerci-Bresler A, Nicolini FE, Etienne G, Legros L, et al. Dasatinib daily dose optimization based on residual drug levels resulted in reduced risk of pleural effusions and high molecular response rates. Final results of the randomized OPTIM dasatinib trial. *Haematologica* 2014;99(Suppl 1);237: Abstract S678.
23. Breccia M, Muscaritoli M, Aversa Z, Mandelli F, Alimena G. Imatinib mesylate may improve fasting blood glucose in diabetic Ph+ chronic myelogenous leukaemia patients responsive to treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:4653-5.
24. Rea D, Gautier JF, Breccia M, Saglio G, Hughes TP, Kantarjian HP, et al. Incidence of hyperglycemia by 3 years in patients (Pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with nilotinib (NIL) or imatinib (IM) in ENESTnd. *Blood* 2012;120: Abstract 1686.
25. Saglio G, Larson RA, Hughes TP, Issaragrisil S, Turkina AG, Marin D, et al. Efficacy and safety of nilotinib in chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) patients (pts) with type 2 diabetes in the ENESTnd trial. *Blood* 2010;116: Abstract 3430.
26. Rea D, Mirault T, Cluzeau T, Gautier JF, Guilhot F, Dombret H, et al. Early onset hypercholesterolemia induces by second generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2014;99:1197-203.
27. Osorio S, Noblejas AG, Duran A, Steegmann JL. Imatinib mesylate induces hypophosphatemia in patients with chronic myeloid leukaemia in late chronic phase, and this effect is associated with response. *Am J Hematol* 2007;82:394-5.
28. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre PD, Chuah C, Nicolini FE, et al. Ponatinib in patients (pts) with chronic myeloid leukemia (CML) and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I BCR-ABL mutation: 2-year follow-up of the PACE trial. *Blood* 2013;122: Abstract 650.
29. Saglio G, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Nakamae H, Kim DW, et al. ENESTnd update: nilotinib (NIL) vs imatinib (IM) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) and the impact of early molecular response (EMR) and Sokal risk at diagnosis on long-term outcomes. American Society of Hematology. *Blood* 2013;122: Abstract 92.
30. Giles FJ, Baccarani M, Brummendorf TH, Hellmann A, Mahon FX, Rosti G, et al. Deep molecular responses in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia receiving nilotinib as assessed within the EUTOS laboratory network in the ENEST1st study. American Society of Hematology. *Blood* 2013;122: Abstract 4030.
31. Le Coutre P, Rea D, Abruzzese E, Dombret H, Trawinska MM, Herndlhofer S, et al. Severe peripheral arterial disease during nilotinib therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1347-8.
32. Kim TD, Rea D, Schwarz M, Grille P, Nicolini FE, Rosti G, et al. Peripheral artery occlusive disease (PAOD) in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or Imatinib. *Leukemia* 2013;27(6):1316-21.
33. Le Coutre PD, Hughes TP, Mahon FX, Kim DW, Steegmann JL, Shah NP, et al. Peripheral arterial occlusive disease (PAOD) in patients receiving dasatinib: experience across multiple clinical trials. *Blood* 2013;122: Abstract 1489.
34. Cortes JE, Kantarjian H, Kuoury HJ, Brummendorf TH, Conlan MG, Wang K, et al. Long-term evaluation of vascular toxicity in patients with Ph+ leukemias treated with bosutinib. *Haematologica* 2014;99(Suppl 1):336: Abstract P900.
35. Hochhaus A, Kim DW, Shah NP, Mayer J, Rowlings P, Cortes JE, et al. Four-year (Yr) follow-up of patients (Pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) receiving dasatinib or imatinib: efficacy based on early response. *Blood* 2013;122: Abstract 653.
36. de Lavallade H, Khoder A, Hart M, Sarvaria A, Sekine T, Alsuliman A, et al. Tyrosine kinase inhibitors impair B-cell immune responses in CML through off-target inhibition of kinases important for cell signaling. *Blood* 2013;122(2):227-38.
37. Schiffer CA, Cortes JE, Saglio G, Le Coutre PD, Porkka K, Mustjoki S, et al. The association of dasatinib-induced lymphocytosis with treatment

outcome in patients with chronic myeloid leukemia (CML). *Blood* 2013;122: Abstract 2741.

38. Montani M, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125:2128-37.
39. Illouz F, Laboureaux-Soares S, Dubois S, Rohmer V, Rodien P. Tyrosine kinase inhibitors and modifications of thyroid function tests: a review. *Eur J Endocrinol* 2009;160:331-6.
40. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, Cottone F, Alimena G, Deliliers GL, et al. Chronic fatigue is the most important factor limiting health-related quality of life of chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Leukemia* 2013;27:1511-9.
41. Efficace F, Rosti G, Aaronson N, Cottone F, Angelucci E, Molica S, et al. Patient-versus physician-reporting of symptoms and health status in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2014;99:788-93.



Capítulo 7

Manejo del fallo a los inhibidores de la tirosina cinasa

Juan Carlos Hernández Boluda

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario, Valencia.

Francisco Cervantes Requena

Servicio de Hematología. Hospital Clínic, Barcelona.

ÍNDICE

- Factores que se han de considerar en la elección del tratamiento de segunda línea
- Resultados del tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa de segunda generación tras fallo a imatinib
- Seguimiento y criterios de respuesta al tratamiento de segunda línea
- Resultados del tratamiento farmacológico de tercera línea y posteriores
- Bibliografía

FACTORES QUE SE HAN DE CONSIDERAR EN LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

Los criterios de fallo al tratamiento de primera línea, las recomendaciones de cuándo cambiar de tratamiento y las evaluaciones necesarias previas al cambio se describen en el capítulo 5. Nunca se debe olvidar comprobar si la adherencia al tratamiento ha sido correcta (consultar el capítulo 10), particularmente en pacientes con buena respuesta inicial que la pierden tardíamente.

De cara a la elección del tratamiento de segunda línea, han de tenerse en cuenta las comorbilidades del paciente que puedan predisponer a la aparición de toxicidades, los efectos adversos observados con el inhibidor previo, el estudio de mutaciones de *BCR-ABL1*

y el inhibidor de la tirosina cinasa (ITC) empleado en primera línea¹.

Así, el antecedente de diabetes mellitus u otros factores de riesgo cardiovascular no controlados, pancreatitis o eventos isquémicos hace desaconsejable el uso de nilotinib, mientras que la patología cardiopulmonar de base, las enfermedades autoinmunes o la presencia de factores de riesgo de sangrado hacen menos recomendable el uso de dasatinib. A su vez, cabe tener en cuenta que la diarrea y la elevación de enzimas hepáticas son frecuentes con bosutinib, mientras que la pancreatitis, la hipertensión arterial y, especialmente, los fenómenos isquémicos lo son con ponatinib. Con todo, en la mayoría de los pacientes no se da ninguna de estas circunstancias que pueden ayudar en la toma de decisión.

En general, no se ha descrito intolerancia cruzada entre los distintos ITC, salvo quizá para la trombopenia, que en realidad refleja una pobre reserva medular y es un factor de mal pronóstico en cualquier caso. Sin embargo, en la práctica clínica hay situaciones en las que puede ser útil conocer en profundidad el perfil de toxicidad de los distintos ITC a la hora de seleccionar el tratamiento de segunda línea². Por ejemplo, en caso de hepatotoxicidad con el ITC de primera línea, sería razonable optar por dasatinib, en lugar de por nilotinib o bosutinib. Si el efecto adverso observado con el primer ITC fue derrame pleural (complicación frecuente con da-

satinib), cabría esperar un mayor riesgo de recurrencia si se usa bosutinib que el resto de ITC. Esta selección cuidadosa puede ayudar a garantizar la adherencia futura al nuevo tratamiento.

Con base en la información clínica disponible y no solo en los estudios de sensibilidad in vitro, existe un número reducido de mutaciones de *BCR-ABL1* cuya detección puede ayudar a seleccionar el ITC de segunda línea (tabla 1)¹. Sin embargo, la frecuencia de estas mutaciones en los pacientes con resistencia a imatinib en la fase crónica de la leucemia mieloide crónica (LMC) es baja, por lo que en la práctica el perfil mutacional determina la elección del tratamiento de rescate en una minoría de casos (~10-20 %).

No hay datos disponibles del resultado del tratamiento de segunda línea en caso de fracaso a nilotinib o dasatinib utilizados en primera línea, pero cabe pensar que esta situación entraña un mayor riesgo que cuando el fármaco inicial es imatinib. Los ITC de segunda generación son más potentes que imatinib y tienen además un espectro más restringido de mutaciones

resistentes, lo que supone a priori una mayor dificultad a la hora de contrarrestar los mecanismos de resistencia subyacentes. Por este motivo, debe considerarse la opción del trasplante alogénico en los pacientes jóvenes con resistencia al tratamiento de primera línea con ITC de segunda generación, en ausencia de una mutación de *BCR-ABL1* sensible a los otros fármacos disponibles.

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA DE SEGUNDA GENERACIÓN TRAS FALLO A IMATINIB

En primer lugar, se debe destacar que, en los pacientes con respuesta inadecuada a imatinib en la dosis estándar (400 mg/día), la recomendación es cambiar a un ITC de segunda generación en lugar de escalar la dosis de imatinib (nivel de evidencia 1++, recomendación A)³. La tabla 2 muestra los resultados del tratamiento con ITC de segunda generación tras fallo a imatinib^{4,6}. Ningún estudio ha comparado directamente la eficacia y la seguridad de los distintos ITC como tratamiento de segunda línea. Como puede verse, alrededor de la mitad de los pacientes obtienen una respuesta citogenética profunda, pero menos de un tercio del total mantiene el fármaco de segunda línea a largo plazo. Cabe decir, no obstante, que los resultados de estos ensayos clínicos no pueden extrapolarse directamente a la situación actual. Así, en los ensayos clínicos, una proporción significativa de los pacientes tratados con dasatinib o nilotinib tenían una enfermedad de larga evolución por la que habían recibido otros tratamientos antes de imatinib y muchos de ellos habían perdido la respuesta citogenética o hematológica a imatinib. Por el contrario, en la actualidad los pacientes han recibido de entrada imatinib

Tabla 1

Mutaciones de *BCR-ABL1* con menor sensibilidad a los distintos inhibidores de la tirosina cinasa.

Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib	Ponatinib
T315I Y253H E255K/V F359C/V	T315I/A F317L/V V299L	T315I F317L V299L	E255K/V*

*Información de los estudios in vitro. Por el momento, no se ha confirmado que confiera por sí sola resistencia al tratamiento en los ensayos clínicos. En cambio, determinadas mutaciones compuestas (E255K/T315I, E255V/F317I) sí se han asociado a resistencia clínica en pacientes.

Tabla 2

Resultados del tratamiento de segunda línea con inhibidores de la tirosina cinasa tras fracaso a imatinib*.

	Dasatinib (N = 165)	Nilotinib (N = 321)	Bosutinib (N = 288)
Seguimiento, años	6	4	4
Mismo tratamiento en último control	31 %	30 %	40 %
Tasa de RCC	50 %	44 %	49 %
SLP	49 % a 6 años	57 % a 4 años	80 % a 2 años
SG	71 % a 6 años	78 % a 4 años	91 % a 2 años

RCC: respuesta citogenética completa; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.
*Dasatinib, 100 mg/día; nilotinib, 400 mg/12 h; bosutinib, 500 mg/día.

y el cambio de tratamiento se realiza generalmente de forma más precoz. A esto han contribuido tanto el acceso rápido a los distintos ITC aprobados como la aplicación de las recomendaciones de monitorización de la respuesta, fundamentalmente en los primeros 18 meses de tratamiento. En este sentido, existe evidencia de que el cambio precoz al ITC de segunda generación en caso de respuesta inadecuada a imatinib se asocia a mejores resultados⁷.

Según la experiencia del grupo del Hammersmith⁸, los factores más determinantes para predecir la respuesta citogenética al tratamiento de rescate con ITC de segunda generación serían los siguientes: a) el grado de respuesta citogenética alcanzado con imatinib (respuesta citogenética completa [RCC], 0 puntos; 1-94 % metafases Ph+, 1 punto; ≥ 95 % metafases Ph+, 3 puntos); b) el grupo de riesgo de Sokal (bajo, 0 puntos; intermedio-alto, 0,5 puntos); y c) el antecedente de neutropenia recurrente de grado 3-4 durante el tratamiento con imatinib que obliga a reducir la dosis (no neutropenia, 0 puntos; neutropenia recurrente, 1 punto). De acuerdo con esta escala pronóstica, la probabilidad acumulada de obtener una RCC con el ITC de segunda línea sería del 100 % (bajo riesgo: $< 1,5$ puntos), del 52 % (riesgo intermedio: 1,5-2,5 puntos) y del 14 % (alto riesgo: $> 2,5$ puntos), respectivamente.

Por otro lado, varios grupos han demostrado recientemente que la detección de múltiples mutaciones de

BCR-ABL1 en el momento del cambio de fármaco a un ITC de segunda generación se asocia a una peor respuesta al tratamiento, incluso si cada una de ellas es individualmente sensible in vitro al fármaco seleccionado^{9,10}. Este hecho refleja probablemente la existencia de una mayor inestabilidad genómica en estos casos.

Por último, al igual que sucede con el tratamiento de primera línea, se ha descrito que la respuesta molecular obtenida con el ITC de segunda generación a los tres meses puede anticipar los resultados a largo plazo^{11,12}.

SEGUIMIENTO Y CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

El grupo internacional de expertos de la European LeukemiaNet ha actualizado los criterios de respuesta al tratamiento con ITC de segunda línea tras fallo a imatinib (tabla 3)¹. Las nuevas definiciones se basan en los datos clínicos con dasatinib y nilotinib, pero pueden usarse provisionalmente en caso de tratamiento con bosutinib o ponatinib. Cabe recordar que, si bien son útiles como indicadores de eficacia del tratamiento¹³, las decisiones terapéuticas deben individualizarse según las características de cada paciente, sobre todo en lo que hace referencia a la indicación de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 3

Criterios de respuesta al tratamiento de segunda línea tras fallo a imatinib según las recomendaciones de la European LeukemiaNet.

Tiempo	Respuesta óptima	Signos de alerta	Fracaso
Basal	NA	No RHC o ausencia de RCg Alto riesgo	NA
3 meses	<i>BCR-ABL</i> < 10 % y/o Ph+ < 65 %	<i>BCR-ABL</i> > 10 % y/o Ph+ 65-95 %	No RHC o Ph+ > 95 % o nuevas mutaciones
6 meses	<i>BCR-ABL</i> < 10 % y/o Ph+ < 35 %	Ph+ 35-65 %	<i>BCR-ABL</i> > 10 % y/o Ph+ > 65 % y/o nuevas mutaciones
12 meses	<i>BCR-ABL</i> < 1 % y/o RCC	<i>BCR-ABL</i> 1-10 % y/o Ph+ 1-35 %	<i>BCR-ABL</i> > 10 % y/o Ph+ > 35 % y/o nuevas mutaciones
En cualquier momento	RMM estable (<i>BCR-ABL</i> $\leq 0,1$ %)	Pérdida de RMM ACC en células Ph- (-7 o 7q-)	Pérdida de RHC o pérdida de RCC o RCP Nuevas mutaciones Pérdida confirmada* de RMM ACC en células Ph+

ACC: alteración cromosómica clonal; NA: no aplicable; RCC: respuesta citogenética completa; RCg: respuesta citogenética; RCP: respuesta citogenética parcial; RHC: respuesta hematológica completa; RMM: respuesta molecular mayor.

*Confirmada en dos estudios consecutivos, de los cuales en uno la carga de *BCR-ABL* IS es ≥ 1 %.

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE TERCERA LÍNEA Y POSTERIORES

Se ha comunicado la experiencia con bosutinib en tercera línea de tratamiento en una serie de 118 pacientes con LMC en fase crónica¹⁴. Con una mediana de seguimiento de 33 meses, la tasa de respuesta citogenética mayor (RCM) y de RCC fue del 40 % y del 32 %, respectivamente. Sin embargo, únicamente un 19 % de los pacientes continuaban con el fármaco en el último control. La supervivencia global a los dos años fue del 84 %.

En un ensayo clínico internacional de fase 2, 39 pacientes con LMC en fase crónica que habían fracasado tanto a imatinib (resistencia 85 %, intolerancia 15 %) como a dasatinib (resistencia 31 %, intolerancia 67 %, no definido 2 %) recibieron tratamiento con nilotinib¹⁵. Tras un seguimiento mediano de 12 meses, un 56 % de los pacientes continuaban con nilotinib, con una tasa de RCC del 24 % y una supervivencia libre de progresión estimada a los 18 meses del 59 %. El grupo del MD Anderson ha publicado los resultados del uso de nilotinib o dasatinib en tercera línea en una serie de 25 pacientes con LMC en fase crónica¹⁶. Seis enfermos obtuvieron una RCC (24 %), si bien esta duró más de 12 meses en solo tres casos. Más recientemente, se han publicado los resultados de un estudio multicéntrico italiano que incluyó 80 pacientes con LMC (85 % en fase crónica) tratados con nilotinib o dasatinib en tercera línea¹⁷. Con una mediana de seguimiento de 14 meses, la tasa de RCC fue del 17 %, si bien la mayoría de las respuestas fueron transitorias. Al igual que en la serie de Houston, una elevada proporción de pacientes desarrolló nuevas mutaciones de *BCR-ABL1* durante el seguimiento. Con todo, la supervivencia global y libre de evento a los 30 meses en los pacientes tratados en fase crónica fue del 98 % y del 76 %, respectivamente.

El ensayo clínico PACE evalúa los resultados de ponatinib en una serie de 257 pacientes con LMC en fase crónica tras fracaso a dos o más ITC¹⁸. Si bien el seguimiento es todavía limitado, es destacable que el 60 % de los enfermos de una población de tan alto riesgo continuaran con ponatinib en el último control. La tasa de RCC fue del 56 % y del 39 % tras dos o tres ITC, respectivamente. El 91 % de los pacientes que obtuvieron al menos un RCM la mantuvieron al año de tratamiento. De forma llamativa, se registraron mejores respuestas en los pacientes con la mutación T315I (tasa de RCC:

69 %). La supervivencia libre de progresión fue del 80 % a los 12 meses. Por tanto, ponatinib es el ITC que ha mostrado una mayor eficacia en este contexto clínico. Con todo, resulta alarmante la elevada incidencia de eventos isquémicos registrada en este estudio, principalmente arteriales (~17 % de cualquier grado), a pesar del corto seguimiento de la serie (~2 años).

Por tanto, a pesar de la heterogeneidad de los estudios anteriores, se puede concluir que en alrededor de una cuarta parte de los pacientes con LMC en fase crónica tratados con nilotinib, dasatinib o bosutinib en tercera línea es posible aún obtener respuestas citogenéticas profundas. Sin embargo, estas no suelen ser duraderas, salvo en casos de intolerancia a ITC previos o presencia de alguna mutación de *BCR-ABL1* susceptible de inhibición con el nuevo fármaco. Los resultados parecen algo mejores con ponatinib, pero su potencial toxicidad vascular es motivo de preocupación. Por todo ello, debe considerarse la opción del trasplante alogénico en los pacientes jóvenes que hayan fracasado al tratamiento con dos ITC o presenten la mutación T315I (consultar también el capítulo 8). En este último caso, la terapia con ponatinib podría utilizarse como puente para el trasplante.

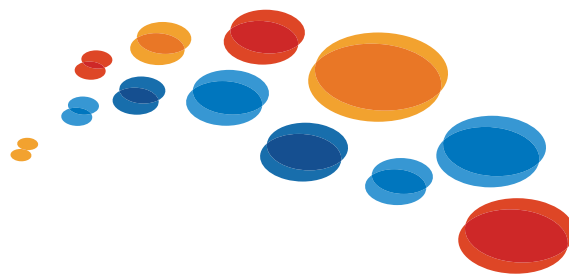
Manejo de la toxicidad de los inhibidores de la tirosinasa

- A medio plazo, alrededor de un tercio de los pacientes con LMC en fase crónica precisan cambio del ITC de primera línea debido a intolerancia o resistencia.
- La resistencia al tratamiento de primera línea comporta un elevado riesgo de progresión a fases avanzadas de la enfermedad, por lo que debe identificarse precozmente de cara a poder modificar a tiempo el tratamiento inicial.
- Los ITC de segunda generación inducen RCC en la mitad de los pacientes resistentes a imatinib. La tasa y duración de las respuestas es mejor si el tratamiento de segunda línea se inicia de forma temprana tras el fallo a imatinib.
- No hay información del resultado del tratamiento de segunda línea en caso de fracaso a nilotinib o dasatinib de entrada, pero cabe pensar que esta situación entraña un mayor riesgo que cuando el fármaco inicial es imatinib. Por este motivo, debe considerarse la opción del trasplante alogénico en ausencia de una mutación en *BCR-ABL1* sensible a los otros fármacos disponibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122(6):872-84.
2. Steegmann JL, Cervantes F, le Coutre P, Porkka K, Saglio G. Off-target effects of BCR-ABL1 inhibitors and their potential long-term implications in patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2012;53(12):2351-61.
3. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, Rousselot P, Holowiecki J, Jootar S, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood* 2007;109(12):5143-50.
4. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia* 2013;27(1):107-12.
5. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, Réa 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.
6. Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 2011;118(17):4567-76.
7. Quintas-Cardama A, Cortes JE, O'Brien S, Ravandi F, Borthakur G, Liu D, et al. Dasatinib early intervention after cytogenetic or hematologic resistance to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2009;115(13):2912-21.
8. Milojkovic D, Nicholson E, Apperley JF, Holyoake TL, Shepherd P, Drummond MW, et al. Early prediction of success or failure of treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2010;95(2):224-31.
9. Parker WT, Ho M, Scott HS, Hughes TP, Branford S. Poor response to second-line kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia patients with multiple low-level mutations, irrespective of their resistance profile. *Blood* 2012;119(10):2234-8.
10. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, Borthakur G, Ravandi F, et al. Outcome of patients with chronic myeloid leukemia with multiple ABL1 kinase domain mutations receiving tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica* 2011;96(6):918-21.
11. Branford S, Kim DW, Soverini S, Haque A, Shou Y, Woodman RC, et al. Initial molecular response at 3 months may predict both response and event-free survival at 24 months in imatinib-resistant or -intolerant patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with nilotinib. *J Clin Oncol* 2012;30(35):4323-9.
12. Kim DD, Lee H, Kamel-Reid S, Lipton JH. BCR-ABL1 transcript at 3 months predicts long-term outcomes following second generation tyrosine kinase inhibitor therapy in the patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase who failed Imatinib. *Br J Haematol* 2013;160(5):630-9.
13. Tam CS, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Borthakur G, O'Brien S, Ravandi F, et al. Failure to achieve a major cytogenetic response by 12 months defines inadequate response in patients receiving nilotinib or dasatinib as second or subsequent line therapy for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008;112(3):516-8.
14. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood* 2012;119(15):3403-12.
15. Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G, Kim DW, Bhatia R, Bosly A, et al. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia* 2010;24(7):1299-301.
16. Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, Quintas-Cardama A, Faderl S, Estrov Z, et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood* 2009;114(20):4361-8.

17. Russo Rossi A, Breccia M, Abruzzese E, Castagnetti F, Luciano L, Gozzini A, et al. Outcome of 82 chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or dasatinib after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica* 2013;98(3):399-403.
18. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013;369(19):1783-96.



Capítulo 8

Tratamiento de la leucemia mieloide crónica en la fase acelerada y blástica

Andrés Novo García

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Son Espases.

Blanca Xicoy Cirici

Servei d'Hematologia. Institut Català d'Oncologia. Hospital Germans Trias i Pujol.

Antonio García Guiñón

Servicio de Hematología Clínica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

Rolando Vallansot

Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Joan XXIII.

ÍNDICE

- Fase acelerada
- Fase blástica de la leucemia mieloide crónica
- Bibliografía

La evolución de la leucemia mieloide crónica (LMC) clásicamente cursa en dos o tres fases: la fase crónica (FC) y las fases avanzadas, que son la fase acelerada (FA) y la fase blástica (FB) (la evolución y el diagnóstico de la LMC en sus distintas fases se presenta en el capítulo 1). Aproximadamente el 85-90 % los pacientes con LMC se diagnostican en FC. Sin tratamiento, la evolución natural se caracteriza por un comportamiento más agresivo llamado FA, y finalmente se llega a la FB, caracterizada por un aumento de blastos, descrita también como crisis blástica (CB). En ocasiones, la progresión va de FC a FB sin una fase intermedia. Con los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) ha cambiado la evolución de esta enfermedad: así, con imatinib solo un 6 % de los pacientes evolucionan a FA o FB (consultar el capítulo 4 para más información sobre el tratamiento de primera línea). Aproximadamente un 10-15 % de los pacientes ya se presentan al diagnóstico en una FA o FB.

FASE ACELERADA

El manejo del paciente en FA es un reto difícil, empezando por el diagnóstico. La primera dificultad es la falta de consenso sobre los criterios por los que un paciente concreto ya presenta FA. En cualquier caso, se pueden revisar las definiciones ya bien reseñadas en el capítulo 1 de este manual. Respecto a las pruebas diagnósticas específicas de las fases avanzadas, se ha de subrayar la necesidad de la citometría para la tipificación de los blastos, la biopsia ósea para valorar el grado de infiltración, especialmente cuando hay fibrosis, y las pruebas de imagen para descartar cloromas.

Una vez establecido el diagnóstico de la FA, el promedio de supervivencia de los pacientes con LMC en la era preimatinib era menor de 18 meses y se consideraba un paso previo inevitable hacia la CB. Hoy en día, con los ITC, el curso evolutivo ha cambiado y se ha retrasado la transformación, aunque todavía no está claro en qué medida se alarga la supervivencia.

A efectos de tratamiento con ITC, es conveniente diferenciar aquellos pacientes en FA en el momento del diagnóstico de la LMC de aquellos en los cuales la FA acontece por progresión de la enfermedad durante un tratamiento con un ITC. Respecto al papel del trasplante, se recomienda consultar también el capítulo 9 de este manual.

Estudios en leucemia mieloide crónica en fase acelerada tratados con inhibidores de la tirosina cinasa

Estudios con inhibidores de la tirosina cinasa en la fase acelerada al diagnóstico

Entre las escasas publicaciones que corresponden a esta categoría, destaca el trabajo retrospectivo de Kantarjian et al.¹ sobre un total de 1569 pacientes con LMC referidos a su institución desde 1965. De ellos, 175 presentaban al diagnóstico una FA. La supervivencia a 8 años fue menor del 20 % para aquellos diagnosticados antes del año 1990, del 45 % para los que lo fueron entre 1991 y 2000, y del 75 % para los diagnosticados desde 2001. En aquellos tratados con imatinib, los factores pronósticos adversos en el análisis multivariante de supervivencia fueron la edad mayor de 70 años y el número de blastos en la médula ósea.

Los criterios diagnósticos de la FA parecen influir en la respuesta a imatinib. En un estudio² sobre 42 pacientes con LMC en FA al diagnóstico tratados con imatinib en dosis de 400-800 mg/día, se alcanzó respuesta citogenética mayor (RCM) en el 94 % de aquellos que tenían únicamente criterios hematológicos de FA, en el 75 % de aquellos solamente con criterios citogenéticos de FA y solo en el 40 % de aquellos con criterios hematológicos y citogenéticos. La supervivencia libre de progresión a los 24 meses fue del 100 %, del 92,8 % y del 58,3 %, respectivamente. Este estudio muestra que imatinib es una buena opción en los pacientes con criterios hematológicos o citogenéticos de FA, pero en caso de coexistir ambos criterios podría ser preferible iniciar tratamiento con ITC de segunda generación.

El papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) frente a los ITC fue analizado en un estudio comparativo de Jiang et al.³ entre imatinib (87 pacientes) frente a TPH alogénico (45 pacientes). Estos autores no encontraron diferencias en cuanto a supervivencia, que fue mayor del 80 % a los 6 años. En un subgrupo de alto riesgo imatinib fue claramente inferior al TPH: a los 5 años la supervivencia libre de evento, la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión fueron de 9,3 % frente a 66,7 %, de 17,7 % frente a 100 % y de 18,8 % frente a 100 %, respectivamente.

Estudios con inhibidores de la tirosina cinasa en la leucemia mieloide en fase acelerada tras tratamiento con otro inhibidor de la tirosina cinasa

Dasatinib:

El estudio START A⁴ (SRC/ABL Tyrosine kinase inhibition Activity Research) incluyó 174 pacientes con LMC en FA resistentes (n: 161) o intolerantes a imatinib (n: 13) tratados con dasatinib a 140 mg/día. La tasa de RCM fue del 85 % a los 12 meses y del 61 % a los 24 meses, la supervivencia libre de progresión fue del 64 % y del 46 %, y la supervivencia global del 83 % y del 72 %, respectivamente.

El significado de la pauta de dasatinib fue estudiado en 317 pacientes con LMC en FA resistentes/intolerantes a imatinib aleatorizados a recibir dasatinib a 140 mg/día o 70 mg/12 h⁵. Los datos de eficacia fueron iguales, con tasa de respuesta hematológica mayor (RHM) del 66 % y 68 %, RCM del 39 % y 43 %, y respuesta citogenética completa (RCC) del 32 % y 33 %. La supervivencia global a los 2 años fue del 63 % y del 72 %, respectivamente. En cuanto a la toxicidad, la rama de dosis única diaria presentó una significativa reducción de los derrames pleurales: 20 % frente a 39 %.

Nilotinib:

Nilotinib también ha sido evaluado en pacientes con LMC en FA resistentes o intolerantes a imatinib. En un estudio sobre 137 pacientes⁶ en dosis de 400 mg/12 h, el 55 % obtienen respuesta hematológica, que es completa en el 31 %, y el 32 % alcanza una RCM, la mayoría de ellos completa. El 66 % de los que alcanzan la RCM la mantienen a los 24 meses. La supervivencia global estimada a los 24 meses es del 70 % y la supervivencia libre de progresión del 33 %. La principal toxicidad fue hematológica, con neutropenia y trombopenia de grado 3-4 en el 42 %. La eficacia de nilotinib en LMC en FA con resistencia o intolerancia a imatinib también la apoya otro estudio con 11 pacientes con LMC en FA y 19 en FB. En conjunto, la supervivencia global al año fue del 64 % y la supervivencia libre de progresión del 19 %.

De notable interés es el ensayo fase II publicado por Giles et al.⁷ sobre pacientes en tratamiento con nilotinib tras fracaso a imatinib y dasatinib. Incluyó 21 en

FA. Alcanzaron una respuesta hematológica el 29%, y RCM un 12 %. La supervivencia estimada a los 12 meses es del 80 %.

Bosutinib:

Bosutinib fue evaluado en una dosis de 500 mg/día en una población de 66 pacientes con LMC en FA resistentes o intolerantes a otros ITC⁸. Según si la terapia previa fue imatinib u otro ITC, la tasa de respuestas hematológicas completas fue del 77 % frente al 50%, la tasa de RCC fue del 46 % frente al 19 %, la respuesta molecular mayor (RMM) del 54 % frente al 6 % y la respuesta molecular completa del 23 % frente al 6 %. Respecto a las toxicidades extrahematológicas, es de destacar la gastrointestinal, en especial diarreas en el 86 % (grados 3-4 el 5 %), náuseas en el 41 % (grados 3-4 el 3 %) y vómitos en el 41 % (grados 3-4 el 6 %). Las toxicidades hematológicas tampoco son desdeñables, con anemia del 100 % (grado 3-4 en el 29 %), trombopenia del 79 % (grado 3-4 en el 50%) y neutropenia del 45 % (grados 3-4 en el 20%).

Ponatinib:

Ponatinib es el único ITC con actividad frente a la mutación T315I. Los resultados del fármaco en LMC en FA son escasos. El estudio fase I sobre 81 pacientes incluyó 22 en fases avanzadas (FA, FB o leucemia linfoblástica aguda [LLA] Ph+), y 15 con la mutación T315I⁹. Los resultados de modo global (sin separar la FA de los otros grupos) fueron: RHM del 41 %, RCM del 32 %, RCC del 14 %, y RMM del 9 %. En función de la presencia de la mutación T315I o de su ausencia, la tasa de RHM fue del 29 % y del 47 %, la de RCM del 29 % y del 33 %, la de RCC del 14 % y del 13 %, y la de RMM del 29 % y del 0 %.

El PACE¹⁰ (Ponatinib Ph ALL and CML Evaluation) es un estudio fase II con ponatinib en dosis de 45 mg/día en pacientes con LMC y LLA Ph+, resistentes o intolerantes a imatinib o con la mutación T315I. Sobre un total de 449 pacientes, 65 estaban en FA y 18 tenían la mutación T315I. Con seguimiento de 24 meses, la tasa de RCM en cualquier momento fue del 34 %, y del 56 % en el subgrupo de 18 pacientes con la mutación T315I.

La razón más frecuente para la discontinuación del fármaco fue la progresión en el 18 % y los efectos adversos en el 12 %. Las toxicidades más comunes

fueron: trombocitopenia 36 %, rash 33 % y sequedad de piel 31 %. El efecto adverso grave más común fue la pancreatitis en el 5 %. En la serie total hubo una alta incidencia de eventos vasculares serios.

Recomendaciones

1. En general, las opciones terapéuticas son similares a las de la FC, aunque las posibilidades de respuesta con los ITC son menores tanto en resultados como en duración.
2. En relación con la monitorización, es recomendable seguir los criterios de la European LeukemiaNet (consultar el capítulo 5), aunque puede ser razonable aumentar la frecuencia de las evaluaciones.
3. El objetivo inicial del tratamiento será alcanzar una respuesta óptima con un ITC. En caso de conseguirse, se seguirá con este tratamiento de forma indefinida. Si no se alcanza una respuesta óptima o si se pierde, se procederá al TPH siempre que exista donante y el paciente reúna las condiciones para ello.
4. La utilización de los ITC de segunda generación en la FA inicial parece razonable, aunque no existen estudios publicados que avalen su empleo. Nilotinib y dasatinib están aprobados en la LMC en FA con intolerancia o resistencia a imatinib. Bosutinib y ponatinib lo están para la LMC en FA cuando imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran adecuados. Si existiera la mutación T315I, la opción sería ponatinib.
5. Cuando la FA aparece en el curso del tratamiento con otro ITC, se aconseja el cambio a otro inhibidor y, si es posible, proceder al trasplante. El patrón mutacional, si existe, puede ayudarnos en la elección del fármaco. Si existiera la mutación T315I, la opción sería ponatinib.
6. En todo paciente con LMC en FA potencialmente subsidiario de recibir TPH debe iniciarse una búsqueda de donante y considerar el TPH de modo individualizado, pero sin duda es de elección en la FA después del fallo de un ITC (consultar el capítulo 9). En cualquier caso, los resultados del trasplante siempre son mejores si el paciente obtiene la remisión previamente al inicio del procedimiento, por lo que el cambio de ITC está siempre indicado.
7. El tratamiento de la LMC en FA sigue siendo objeto de debate. Este hecho está claramente provocado por la escasez de publicaciones relacionadas con

esta situación clínica. Con estas limitaciones es posible resumir el manejo en:

- Pacientes con LMC en FA *de novo*:
 - Iniciar búsqueda de donante (si el paciente es candidato a ello) +
 - Imatinib 600-800 mg/día o
 - Dasatinib 140 mg/día o nilotinib 400 mg/12 h (ensayados, pero sin indicación en ficha técnica).
 - Valorar la realización del TPH después de evaluar la respuesta al ITC.
- Para pacientes con LMC en FA evolucionada tras tratamiento con ITC:
 - Iniciar búsqueda de donante (si el paciente es candidato a ello) y proceder al TPH, pero siempre precedido de un tratamiento con un ITC hasta conseguir la mejor respuesta posible.
 - La elección de un ITC sobre otro vendrá determinada por el tratamiento anterior, el estudio de mutaciones y la posible presencia de comorbilidades.

FASE BLÁSTICA DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

La FB parece tener unos hechos biológicos diferentes de la FC y de la FA. La progresión a FB se asocia a la presencia de mutaciones, además de en *ABL1*, en *p53* (24 % de las FB mieloides), *p16* (50 % de las FB linfoides) y en otros genes como *RUNX-1*, *IKZF1*, *ASXL1*, *WT1*, *TET2*, *IDH1*, *NRAS*, *KRAS* y *CBL* (3-33 % de las FB)¹¹⁻¹⁵.

La FB de la LMC se asemeja clínicamente a una leucemia aguda. Es frecuente la presencia de sudación, pérdida de peso, fiebre, dolor óseo y síndrome anémico. Existe mayor riesgo de infecciones y hemorragias. La afección extramedular suele encontrarse en la piel, los ganglios linfáticos, el bazo, el sistema nervioso central o el hueso. En el hemograma se detecta leucocitosis, anemia y trombocitopenia.

Desde la aparición de imatinib, la progresión a FB se ha reducido al 1 % o al 1,5 % por año (incidencia acumulada a los 8 años del 5 %) y la mediana de supervivencia tras el diagnóstico es de 7 y 11 meses¹⁶.

La escasa frecuencia de progresión a FB gracias al tratamiento con los ITC indica que la FB se puede

prevenir. La mayoría de los pacientes con LMC en FB que han alcanzado la curación han recibido un TPH alogénico en segunda FC¹⁷.

El factor pronóstico más desfavorable es la respuesta insatisfactoria al tratamiento inicial¹⁸⁻²⁰. Otros son la presencia de alteraciones citogenéticas adicionales (ACA) asociadas al cromosoma Philadelphia (Ph), una elevada proporción de blastos, trombocitosis, duración corta de la FC y enfermedad extramedular. Las ACA de la *major route* son las más frecuentes, y entre ellas destacan la trisomía 8, cromosoma Ph adicional, isocromosoma (17q) y la trisomía 19. Las ACA de la *minor route* indican la presencia de inestabilidad genómica y, entre ellas, destacan las alteraciones del cromosoma 3 y la pérdida del cromosoma Y²¹⁻²⁴.

Estudios en leucemia mieloide crónica en fase blástica tratada con inhibidores de la tirosina cinasa

Los estudios sobre la LMC en FB tratada con ITC se muestran en la tabla 1.

Recomendaciones para el manejo del paciente con leucemia mieloide crónica en fase blástica

1. En vista de las limitadas opciones terapéuticas, el mejor tratamiento es la prevención, evitando llegar a la FB mediante el control de la enfermedad cuando todavía está en FC o FA. Si es posible, el paciente debe ser tratado dentro de un ensayo clínico.
2. El objetivo inicial del tratamiento es el retorno a la FC o la remisión completa. La base del tratamiento inicial son los ITC solos o combinados con quimioterapia.
3. La elección del ITC depende del tratamiento previo utilizado y del tipo de CB: mieloide o linfóide. Imatinib y dasatinib están aprobados en FB. En caso de afectación del sistema nervioso central, se recomienda dasatinib por su actividad en este. Se han realizado estudios con nilotinib en FB, pero no tiene indicación. Como en otras fases, el estudio de las mutaciones y la comorbilidad del paciente pueden ser útiles para la elección del ITC.
4. En esta fase, la toxicidad de los tratamientos es alta. La presencia de citopenias puede implicar una reducción de la dosis, el cambio de tratamiento o la adición de factores de crecimiento.

Tabla 1
Estudios realizados en pacientes con crisis blástica tratados con inhibidores de la tirosina cinasa.

Referencia	Diseño del estudio	Tratamiento	N	Resultados RC % (FB mieloide/ linfoide)	12 meses, %	Mediana, meses	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Druker BJ, et al. ²⁰	Fase I (escalado de dosis-asignación sucesiva) Pacientes resistentes a imatinib	Imatinib (mg) 300-600	58 (20 CB linfoide)	12	NA	NA	IIb	B
Sawyers CL, et al. ²⁵	Fase II Un solo brazo	400-600	229 (solo CB mieloide)	16	30	6,9	IIb	B
Kantarjian HM, et al. ²⁶	Fase II Comparación con control histórico tratado con citarabina	300-1000	75 (10 CB linfoide)	16	22	6,5	IIa	B
Sureda A, et al. ²⁷	Fase II Un solo brazo	600	30	13	36	10	IIb	B
Palandri F, et al. ²⁸	Fase II Un solo brazo	600	92 (20 CB linfoide)	17	29	7	IIb	B
Talpaz M, et al. ²⁹	Fase I (escalado de dosis) Pacientes resistentes/intolerantes a imatinib	Dasatinib (mg) 50-100	33 (10 CB linfoide)	52/90	22*	6	IIb	B
Cortes J, et al. ³⁰	Fase II Un solo brazo	70-100	157 (48 CB linfoide)	35/56	49/30+	11,8 (5,3)	IIb	B
Saglio G, et al. ³¹	Fase III Pacientes resistentes a imatinib	70/12 h frente a 140/día	210 (67 CB linfoide)	25-28/40-50	34-39/ 39-46	8 (10)	Ib	A
Kantarjian H, et al. ³²	Fase I	Nilotinib (mg) Hasta 1200	33 (9 CB linfoide)	18	NA	NA	IIb	B
Giles FJ, et al. ³³	Fase II	400-600/12 h	136 (31 CB linfoide)	40	42	10	IIb	B

Tabla 1
Estudios realizados en pacientes con crisis blástica tratados con inhibidores de la tirosina cinasa (continuación).

Referencia	Diseño del estudio	Tratamiento	N	Resultados RC % (FB mieloide/ linfoide)	12 meses, %	Mediana, meses	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Nicolini, et al. ³⁴	Fase IIIb (acceso expandido)	400 mg/12 h	190 (190 CB mieloide, 133 CB linfoide)				IIb	B
Gambacorti- Passerini, et al. ⁸	Bosutinib		48	7 pacientes (hematológica) 6 pacientes (citogenética) 3 pacientes (molecular)			IIb	B
Cortes, et al. ³⁵	Fase II Pacientes resistentes o intolerantes a dasatinib o nilotinib	Ponatinib 45 mg/24 h	48 (CB o LAL Ph+ sin mutación T315I) 46 (CB o LAL Ph+ con mutación T315I) 62	MHR: 31 % (29 % CB mieloide; 40 % CB linfoide) MCyR: 23 % (19 % CB mieloide; 40 % CB linfoide) CCyR: 18 % (15 % CB mieloide; 30 % CB linfoide) MMoLR: 2 (2 %)	29	7	IIb	B

CB: crisis blástica; CCyR: respuesta citogenética completa; FB: fase blástica; MCyR: respuesta citogenética mayor; MHR: respuesta hematológica mayor; MMoLR: respuesta molecular mayor o superior; NA: no aplicable; RC: respuesta citogenética.
*A los 18 meses.
+Solo RC completa y mayor.

5. Se evaluará la respuesta de modo similar a otras fases: monitorización hematológica, citogenética y molecular.
6. Se suele asociar una quimioterapia tipo leucemia aguda mieloide para la CB mieloide y tipo linfóide para CB linfóide. Tras la quimioterapia, se debe mantener el ITC si no es posible la realización de un TPH alogénico.
7. El TPH debe recomendarse siempre que se alcance una nueva FC y si el paciente es candidato al procedimiento. El acondicionamiento será mieloablativo siempre que sea posible. La eficacia de los ITC post-TPH no está probada, aunque parece una opción razonable. El trasplante se presenta con más detalles en el capítulo 9.
8. La mayoría de los estudios realizados con ITC tienen nivel de evidencia IIB y su grado de recomendación más alto es B. Faltan estudios aleatorizados. Es necesaria una mayor evidencia para realizar recomendaciones sólidas, pero con estas limitaciones se puede resumir el manejo de la FB de la siguiente manera:
 - Búsqueda de donante en paciente candidato.
 - ITC: en primera línea imatinib 400 mg/12 h o dasatinib 140 mg/día; en segunda línea, uno no utilizado previamente. Ponatinib, si mutación T315I.
 - Asociar quimioterapia si es necesario para alcanzar la remisión.
 - TPH alogénico si se consigue un retorno a una FC en paciente candidato para el procedimiento.

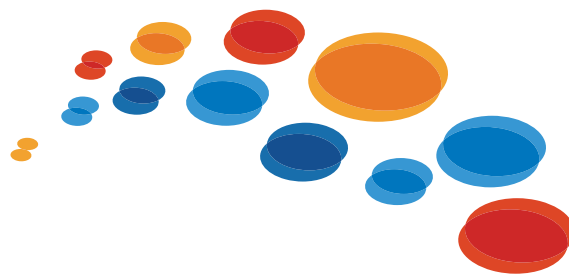
Manejo de la leucemia mieloide crónica en la fase acelerada y blástica

- El objetivo del tratamiento en la LMC en FA es alcanzar una respuesta óptima al tratamiento con ITC. En caso de conseguirse, se continuará con el ITC de forma indefinida. Si no se alcanza una respuesta adecuada o si esta se pierde, se recomendará un TPH alogénico, pero siempre de manera individual. El tratamiento de la LMC en FA sigue siendo objeto de debate, especialmente en la elección del ITC en la LMC en FA al diagnóstico.
- En todos los pacientes con FA o FB se realizará una búsqueda de donante si no hay contraindicación para el TPH.
- El pronóstico de la LMC en FB es muy malo. Por ello, se debe prevenir mediante un control óptimo de la FC y de la FA. El objetivo del tratamiento de la FB en la LMC es el retorno a la FC o la remisión completa con un ITC (asociado o no con quimioterapia), seguido de un TPH alogénico si el paciente es candidato para dicho procedimiento.
- Hay muchas cuestiones no resueltas en el manejo de estos pacientes, especialmente en la FB, como es la combinación de ITC con quimioterapia, la fuente de progenitores hematopoyéticos óptima (médula ósea frente a sangre periférica), el uso de ITC post-TPH o el papel de los más recientes ITC, como bosutinib y ponatinib. La mayoría de los estudios realizados con ITC tienen nivel de evidencia IIB, y las recomendaciones que pueden hacerse un grado B.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, Garcia-Manero G, Quintas-Cardama A, Shan J, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood* 2012;119:1981-7.
2. Rea D, Etienne G, Nicolini F, Cony-Makhoul P, Johnson-Ansah H, Legros L, et al. First-line imatinib mesylate in patients with newly diagnosed accelerated phase-chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2012;26:2254-9.
3. Jiang Q, Xu LP, Liu DH, Liu KY, Chen SS, Jiang B, et al. Imatinib mesylate versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in the accelerated phase. *Blood* 2011;117:3032-40.
4. Guilhot F, Apperley J, Kim D, Rosti G, Yuan X, Van Tornhout J, et al. Efficacy of dasatinib in patients with accelerated phase chronic myelogenous leukemia with resistance or intolerance to imatinib: 2-year follow-up data from START-A (CA180-005). *ASH* 2007.
5. Kantarjian H, Kim D, Dorlhiac-Llacer P, Pasquini R, Khoroshko N, DiPersio J, et al. Dasatinib 140 mg once daily demonstrates equivalent efficacy and improved safety compared with 70 mg twice daily in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up data from CA180-035. *ASH* 2008.
6. le Coutre PD, Giles FJ, Hochhaus A, Apperley JF, Ossenkoppele GJ, Blakesley R, et al. Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Leukemia* 2012;26:1189-94.
7. Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G, Kim DW, Bhatia R, Bosly A, et al. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia* 2010;24:1299-301.
8. Gambacorti-Passerini C, Cortes J, Khouri HJ, Baccarani M, Kantarjian HM, Chandy M et al. Safety and efficacy of bosutinib in patients with AP and BP CML and Ph+ ALL following resistance/intolerance to imatinib and others TKIs: update from Study SKI-200. *ASCO* 2010.
9. Cortes J, Kantarjian H, Shaw N, Bixby D, Mauro M, Flinn I, et al. Updated phase 1 data on ponatinib, a pan Bcr-Abl inhibitor, in CML and other hematologic malignancies. *ESH* 2011.
10. Cortes J, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1783-96.
11. Prokocimer M, Rotter V. Structure and function of p53 in normal cells and their aberrations in cancer cells: projection on the hematologic cell lineages. *Blood* 1994;84(8):2391-411.
12. Sill H, Goldman JM, Cross NCP. Homozygous deletions of the p16 tumor-suppressor gene are associated with lymphoid transformation of chronic myeloid leukemia. *Blood* 1995;85(8): 2013-6.
13. Grossmann V, Kohlmann A, Zenger M, Schindela S, Eder C, Weissmann S, et al. A deep-sequencing study of chronic myeloid leucemia patients in blast crisis (BC-CML) detects mutations in 76.9% of cases. *Leukemia* 2011;25(3):557-60.
14. Roche-Lestienne C, Deluche L, Corm S, Tigaud I, Joha S, Philippe N, et al. RUNX1 DNA-binding mutations and RUNX1-PRDM16 cryptic fusions in BCR-ABL+ leukemias are frequently associated with secondary trisomy 21 and may contribute to clonal evolution and imatinib resistance. *Blood* 2008;111(7):3735-41.
15. Mullighan CG, Miller CB, Radtke I, et al. BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros. *Nature* 2008;453(7191):110-15.
16. Hehlmann R. How I treat blast crisis. *Blood*, 2012; 120 (4): 737-47.
17. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, Phillips LA, Dalton J, Ma J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood* 2010;115(10):1880-5.
18. Cervantes F, Rozman M, Rosell J, Urbano-Ispizua A, Montserrat E, Rozman C. A study of prognostic factors in blast crisis of Philadelphia chromosomepositive chronic myelogenous leukaemia. *Br J Haematol* 1990;76(1):27-32.
19. Wadhwa J, Szydlo RM, Apperley JF, Chase A, Bua M, Marin D, et al. Factors affecting duration of survival after onset of blastic transformation of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2002;99(7):2304-9.

20. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001;344(14):1038-42.
 21. Mitelman F, Levan G, Nilsson PG, Brandt L. Nonrandom karyotypic evolution in chronic myeloid leukemia. *Int J Cancer* 1976;18(1):24-30.
 22. Alimena G, De Cuia MR, Diverio D, Gastaldi R, Nanni M. The karyotype of blastic crisis. *Cancer Genet Cytogenet* 1987;26(1):39-50.
 23. Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. *Acta Haematol* 2002;107(2):76-94.
 24. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, Müller MC, Hanfstein B, Haferlach C, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood* 2011;118(26):6760-8.
 25. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002;99(10):3530-9.
 26. Kantarjian HM, Cortes J, O'Brien S, Giles FJ, Albitar M, Rios MB, et al. Imatinib mesylate (ST1571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase. *Blood* 2002;99(10):3547-53.
 27. Sureda A, Carrasco M, de Miguel M, Martínez JA, Conde E, Sanz MA, et al. Imatinib mesylate as treatment for blastic transformation of Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia. *Haematologica* 2003;88(11):1213-20.
 28. Palandri F, Castagnetti F, Testoni N, Luatti S, Marzocchi G, Bassi S, et al.; GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up. *Haematologica* 2008;93(12):1792-6. Epub 2008 Oct 6.
 29. 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.
 30. Cortes J, Kim DW, Raffoux E, Martinelli G, Ritchie E, Roy L, et al. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. *Leukemia* 2008;22(12):2176-83. Epub 2008 Aug 28.
 31. Saglio G, Hochhaus A, Goh YT, Masszi T, Pasquini R, Maloisel F, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: efficacy and tolerability of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily. *Cancer* 2010;116(16):3852-61.
 32. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhatta K, O'Brien S, Wassmann B, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006;354(24):2542-51.
 33. Giles FJ, Kantarjian HM, le Coutre PD, Baccarani M, Mahon FX, Blakesley RE, et al. Nilotinib is effective in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase. *Leukemia* 2012;26(5):959-62. Epub 2011 Dec 13.
 34. Nicolini FE, Masszi T, Shen Z, Gallagher NJ, Jootar S, Powell BL, et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT), an open-label multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase or blast crisis. *Leuk Lymphoma* 2012;53(5):907-14. Epub 2011 Dec 5.
 35. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al.; PACE Investigators. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013;369(19):1783-96. Epub 2013 Nov 1.
- Guías NCCN-> http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#cml
 - Guías ESMO-> <http://www.esmo.org>



Capítulo 9

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en la leucemia mieloide crónica

Eduardo Olavarria López-Aróstegui

Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.

Eulogio Conde García

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

ÍNDICE

- Introducción
- Indicaciones del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en la leucemia mieloide crónica
- Resultados del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en la leucemia mieloide crónica
- Controversias en leucemia mieloide crónica y trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
- El seguimiento de la leucemia mieloide crónica postrasplante
- Tratamiento preventivo y de la recaída postrasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

El espectacular avance que ha supuesto la introducción de los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) ha cambiado la historia natural de esta enfermedad¹. Sin embargo, algunos pacientes siguen necesitando tratamientos alternativos debido al fallo de los ITC².

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es todavía el único procedimiento curativo de la LMC, pero su toxicidad y mortalidad lo han relegado a un papel secundario en el manejo de esta enfermedad. Así, la actividad trasplantadora en el

European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) se ha caracterizado desde el año 2001 por un descenso paulatino desde los 1400 trasplantes anuales de hace unos años a los menos de 400 en 2008³. Al mismo tiempo, el porcentaje de pacientes trasplantados en las fases avanzadas de la enfermedad se ha incrementado hasta superar a los trasplantados en fase crónica.

Estudios recientes confirman la validez del *score* del EBMT para predecir el riesgo de mortalidad tras el alo-TPH en pacientes con LMC. En cambio, la necesidad de realizar el alo-TPH en los primeros 12 meses desde el diagnóstico en la era de los ITC ha sido discutida por varios autores^{4,6}.

Cálculos recientes del grupo del Hospital Hammersmith (J. Apperley, ESH meeting, Estoril 2013) demuestran que alrededor del 10-12 % de los pacientes de nuevo diagnóstico serían susceptibles de tratamiento con alo-TPH. El cálculo de probabilidades teóricas sería el siguiente:

- **Primera:** si en los pacientes de nuevo diagnóstico se inicia el tratamiento con imatinib, el 60 % mantendría una respuesta citogenética completa (RCC) duradera. Del 40 % que fallan con imatinib, el 50 % se rescataría con un ITC de segunda generación y el 50 % restante (20 % del total) recibiría un ITC en tercera línea, esperándose un 40 % de RCC mantenidas, por lo que por esta vía se estima que

un 12 % de los pacientes iniciales podrían necesitar un tratamiento alternativo.

- **Segunda:** si el tratamiento inicial se realiza con un ITC de segunda generación, el 80 % permanecería en RCC mantenida y, del 20 % que falla, el 40 % podría rescatarse con un ITC de tercera generación, por lo que una vez más un 12 % del total de los pacientes necesitaría un tratamiento alternativo.
- **Tercera:** si el tratamiento se iniciara con un ITC de tercera generación, el 90 % de los pacientes podría alcanzar una RCC duradera y el 10 % restante necesitaría un tratamiento alternativo.

INDICACIONES DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

La decisión última sobre la indicación de alo-TPH en cada caso particular deberá basarse en la probabili-

dad tanto de alcanzar una respuesta adecuada y duradera con los ITC disponibles como de supervivencia prolongada tras el alo-TPH (score del EBMT: tablas 1A y 1B).

Las recomendaciones de la European Leukemia Net (ELN) limitan las indicaciones del trasplante a aquellos pacientes que se presentan como crisis blástica (CB) o que desarrollan durante el tratamiento una fase acelerada (FA) o blástica, a pacientes con resistencia asociada a la mutación T315I y a aquellos que no han respondido al menos a un inhibidor de segunda generación^{2,12}. Sin embargo, existen otras circunstancias en las que un alo-TPH podría plantearse: es el caso del paciente pediátrico en una primera fase crónica (FC) tras el diagnóstico o el de pacientes jóvenes con buen donante tras el fracaso de imatinib sin necesidad de esperar al fracaso de los ITC de segunda generación⁷. Por último, en algunos casos es razonable intentar conseguir una respuesta adecuada con un ITC de segunda generación (tras el fracaso de imatinib y de un primer ITC de segunda generación), en lugar de proceder directamente con el alo-TPH (tabla 2).

Tabla 1A

Score del European Group for Blood and Marrow Transplantation (todas las fases).

Factor	Score
Fase de la LMC	
Fase crónica	0
Fase acelerada	1
Crisis blástica	2
Edad	
< 20 años	0
20-40 años	1
> 40 años	2
Origen de los progenitores	
Donante emparentado	0
Donante no emparentado	1
Tiempo desde el diagnóstico al alo-TPH	
< 12 meses	0
> 12 meses	1
Sexo donante-receptor	
Mujer-varón	1
Varón-varón	0
Mujer-mujer	0
Varón-mujer	0
<i>alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; LMC: leucemia mieloide crónica.</i>	

Tabla 1B

Score del European Group for Blood and Marrow Transplantation (fase crónica).

Factor	Score
Edad	
< 30 años	0
30-40 años	1
> 40 años	2
Origen de los progenitores	
Donante emparentado	0
Donante no emparentado	2
Tiempo desde el diagnóstico al alo-TPH	
< 12 meses	0
> 12 meses	1
Sexo donante-receptor	
Mujer-varón	1
Varón-varón	0
Mujer-mujer	0
Varón-mujer	0
<i>alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.</i>	

Tabla 2

Recomendaciones de consenso (Grupo Español de Leucemia Mieloide Crónica) para el trasplante alogénico en la leucemia mieloide crónica: tras el fracaso secuencial de los inhibidores de la tirosina cinasa.

Indicaciones al diagnóstico
- En FC o FA solo por petición expresa del paciente y si además el EBMT score es 0-2, edad del paciente menor de 40 años, y tras reducción de la masa tumoral con ITC - En CB tras alcanzar una FC con un ITC ($\pm$ quimioterapia)
Indicaciones tras fracaso de un ITC.
Tras la mejor respuesta al ITC de segunda línea en pacientes con un donante adecuado, si cumplen alguna de las siguientes condiciones: - Score del EBMT de 0-2 y cualquiera de los siguientes: - Evolución clonal - Grupo de alto riesgo de Sokal (al diagnóstico) - No haber alcanzado ninguna respuesta citogenética a imatinib - Pérdida de RCC y RHC tras ITC de primera línea - Score del EBMT de 0-5 y cualquiera de los siguientes: - Mutaciones de BCR-ABL resistentes a ITC segunda generación - FA o CB al diagnóstico - Progresión a FA o CB durante el tratamiento con imatinib
Indicaciones tras fracaso de dos o más ITC.
Siempre que tenga donante adecuado y, si es posible (salvo contraindicaciones por toxicidad o mutaciones), tras un nuevo tratamiento con otro ITC hasta conseguir la mejor respuesta posible a un nuevo inhibidor - Fracaso de dos ITC si - Score del EBMT de 0-2 y ausencia de respuesta molecular mayor - Score del EBMT de 0-5 y cualquiera de los siguientes: - Ausencia de RCC con el ITC de tercera línea - Evolución clonal - Mutaciones de BCR-ABL1 resistentes a ITC de segunda generación - Progresión a FA o CB durante el tratamiento con ITC de segunda generación - Fracaso de imatinib y de dos ITC segunda o tercera generación, si el score del EBMT es de 0-5
<i>CB: crisis blástica; EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation; FA: fase acelerada; FC: fase crónica; ITC: inhibidores de la tirosina cinasa; RCC: respuesta citogenética completa; RHC: remisión hematológica completa.</i>

RESULTADOS DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Ver figuras 1-5.

CONTROVERSIAS EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA Y TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Cuándo iniciar la búsqueda de un donante

Un tema objeto de debate en la actualidad es el mejor momento para iniciar la búsqueda de un donante alogénico (familiar o no parentado) en los pacientes con LMC.

Dado que no hay un consenso universal, parecería razonable comenzarla tras el diagnóstico en los casos pediátricos e inmediatamente tras la aparición de una fase avanzada o tras el fracaso terapéutico con imatinib (o cualquier ITC utilizado en primera línea) en los pacientes adultos.

Leucemia mieloide crónica con mutación T315I

Los resultados del alo-TPH en pacientes en FC y FA que presentaron la mutación T315I se han comparado favorablemente con los resultados obtenidos con tratamiento con ITC¹². Sin embargo, los resultados globales son inferiores a los esperables en las distintas fases de la LMC en ausencia de la mutación.

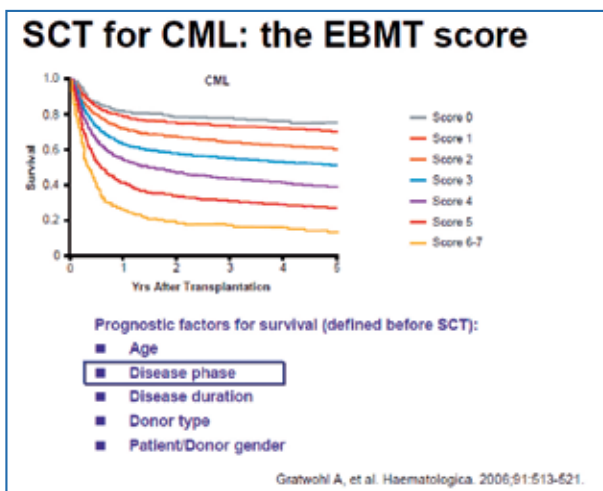


Figura 1

Score del European Group for Blood and Marrow Transplantation para pacientes con leucemia mieloide crónica⁸.

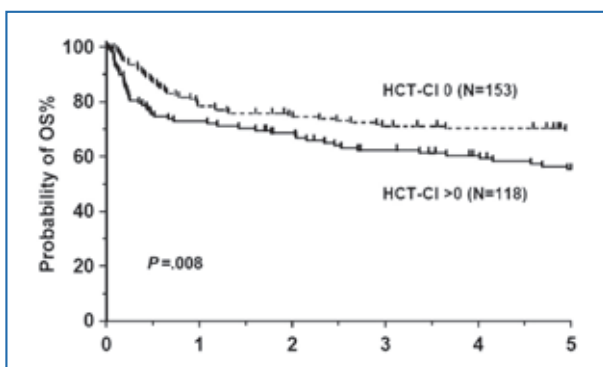


Figura 3

Resultados del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en la era de los inhibidores de la tirosina cinasa: aplicabilidad del índice de comorbilidades⁹.



Figura 2

Score del European Group for Blood and Marrow Transplantation ajustado a pacientes en primera fase crónica.

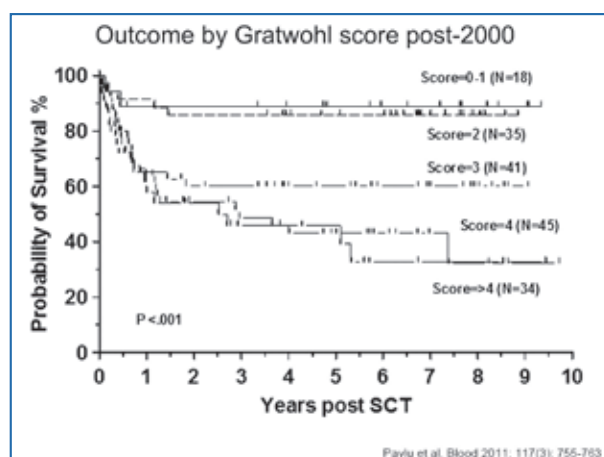


Figura 4

Resultados del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en la era de los inhibidores de la tirosina cinasa: aplicabilidad del score del European Group for Blood and Marrow Transplantation⁹.

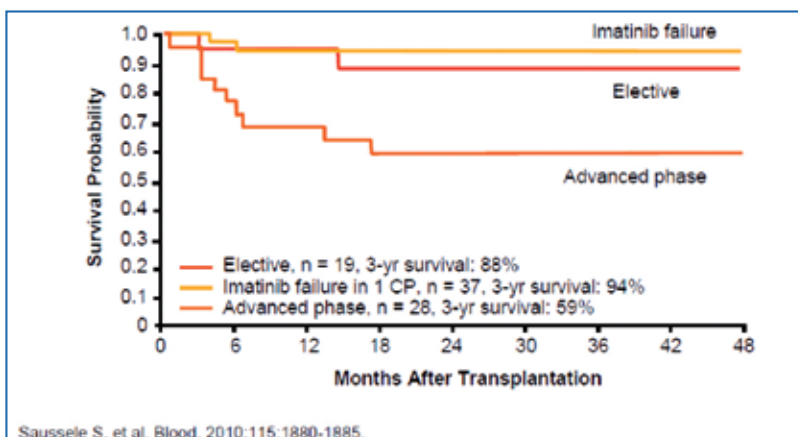


Figura 5

Resultados del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en la era de los inhibidores de la tirosina cinasa: protocolo alemán CML-IV¹¹.

El efecto del inhibidor de la tirosina cinasa antes del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

Lee et al. compararon los resultados del alo-TPH en pacientes que habían recibido imatinib frente a los que no en un estudio del Center for International Blood and Marrow Transplant Research, sin que hallaran ningún efecto perjudicial de la exposición previa a imatinib con respecto a los parámetros habituales del TPH (supervivencia global, supervivencia libre de recaída, incidencia de enfermedad injerto contra el huésped [EICH] y de recidiva), así como con respecto a la toxicidad del TPH (mortalidad relacionada con el trasplante, infecciones, fallo de implante)¹³.

El grado de respuesta antes del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

No parece haber ninguna evidencia que apoye el intentar conseguir una respuesta molecular profunda previa al alo-TPH, y se considera suficiente la obtención de una RCC (cuando sea posible). En los pacientes con progresión a FA o blástica sería suficiente la consecución de una remisión hematológica (o segunda fase crónica)¹⁴.

Acondicionamiento ablativo frente a intensidad reducida

Aunque no existe un consenso sobre el tema, el alo-trasplante en pacientes con LMC en FC puede hacerse con esquemas mieloablativos o intensidad reducida; sin embargo, en FA o CB debe realizarse con regímenes mieloablativos.

EL SEGUIMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA POSTRASPLANTE

El seguimiento de la enfermedad mínima residual (EMR) tras el alo-TPH debe realizarse utilizando la PCR cuantitativa a tiempo real (QRT-PCR), de manera similar a la monitorización de la respuesta a nivel molecular con los ITC. Sin embargo, no hay estudios que hayan validado la utilidad de la escala internacional (IS) estandarizada en la monitorización de la EMR tras alo-TPH.

En los estudios del Hospital Hammersmith y en las definiciones del EBMT y de la conferencia de consenso del National Institute of Health (NIH) en Bethesda de

2011, se define como recaída molecular la presencia de transcritos de *BCR-ABL1* con una ratio IS con respecto al gen control (*ABL1*) igual o superior a 0,02 % en tres determinaciones consecutivas separadas entre sí por al menos cuatro semanas o en dos determinaciones separadas por cuatro semanas con la segunda de las determinaciones igual o superior a 0,05 %¹⁶.

Debe hacerse una monitorización precoz de la EMR con QRT-PCR en los primeros seis meses tras el alo-TPH, seguida de una monitorización dinámica de la EMR con QRT-PCR a partir de los primeros seis meses hasta varios años tras el alo-TPH.

TRATAMIENTO PREVENTIVO Y DE LA RECAÍDA POSTRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

En la mayoría de los casos, dado que el alo-TPH se reserva a los pacientes tras el fallo de los ITC, el tratamiento de elección de la **recaída** postrasplante son las infusiones de linfocitos del donante (ILD) en dosis escaladas. Con ILD se alcanzan remisiones moleculares en el 90 % de los pacientes tratados en fases precoces de la recidiva (recaída molecular o citogenética) y en cerca del 65 % cuando la LMC se encuentra en recaída hematológica en FC. Los resultados en los pacientes que recidivan en fases avanzadas de la enfermedad (FA o CB) son poco satisfactorios.

Tanto imatinib como los ITC de segunda generación se han utilizado ampliamente para el tratamiento de pacientes que recidivan tras un alo-TPH. Sin embargo, la evidencia científica acumulada hasta ahora es muy escasa y no disponemos de estudios aleatorizados frente a la ILD. El EBMT demostró en 2003 que el uso de imatinib para el tratamiento de la recaída de la LMC en todas sus fases tras un alo-TPH en pacientes refractarios o intolerantes (por EICH activa) a la ILD es factible, seguro y resulta en una tasa de respuesta citogenética similar a la esperable en pacientes de nuevo diagnóstico¹⁵. Existen series pequeñas de pacientes tratados con ITC de primera y segunda generación con tasas de respuestas elevadas que sugieren un efecto sinérgico entre los ITC y el «efecto injerto contra leucemia» del trasplante. A pesar de todo ello, el tratamiento recomendado para la recidiva tras el alo-TPH sigue siendo la ILD.

En la actualidad, no existen datos para poder hacer recomendaciones respecto del uso de los ITC (o de las

ILD) para la **prevención** de la recaída tras el alo-TPH. En una serie de 22 pacientes, el grupo del Hospital Hammersmith demostró la seguridad y factibilidad de utilizar dosis convencionales de imatinib durante 11 meses tras un alo-TPH de intensidad reducida¹⁰. Todos los pacientes toleraron imatinib sin problemas comenzando en el día +35 postrasplante. La incidencia acumulada de RCC fue del 96 % y la incidencia acumulada de respuesta molecular mayor fue del 84 % a los 12 meses. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentó recidiva de la LMC a nivel molecular tras la suspensión del imatinib y un 70 % requirieron de ILD para alcanzar quimerismo completo del donante y la respuesta molecular mantenida.

El uso de los ITC para el tratamiento de la EMR o de la recidiva postrasplante no se puede considerar un tratamiento estándar, a pesar de que su uso se ha extendido en los últimos años. Muchos centros han utilizado ITC de segunda generación, sin que haya datos ni evidencia publicada que avalen su uso. Imatinib ha

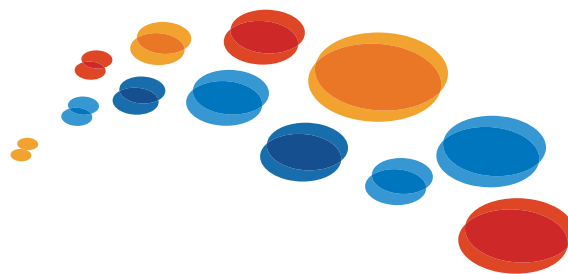
demostrado utilidad como primer tratamiento de la recidiva postrasplante o como tratamiento de rescate tras el fracaso de la ILD.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en la leucemia mieloide crónica

- El alo-TPH sigue teniendo un papel importante en el manejo de los pacientes con LMC, aunque sus indicaciones han quedado limitadas para aproximadamente un 10-12 % de pacientes resistentes, suponiendo que todos dispusieran de donante y fueran candidatos para el procedimiento.
- Las recomendaciones de la ELN establecen unas indicaciones básicas, que son la CB, la FA durante un tratamiento con ITC y el fallo a un inhibidor de segunda generación. Teniendo en cuenta el score del EBMT y las probabilidades de respuesta, es posible identificar con más precisión a los pacientes candidatos para un alo-TPH y las indicaciones de búsqueda de donante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Blood* 2007;110:2828-37.
2. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122(6):872-84.
3. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, Crawley C, Ruutu T, Corradini P, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2006;91:513-21.
4. Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M, Heimpel H, Hochhaus A, Hasford J, et al. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;109:4686-92.
5. Bornhäuser M, Kroger N, Schwerdtfeger R, Schafer-Eckart K, Sayer HG, Scheid C, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for chronic myelogenous leukaemia in the era of imatinib: a retrospective multicentre study. *Eur J Haematol* 2006;76:9-17.
6. Jabbour E, Cortes J, Kantarjian HM, Giral S, Jones D, Jones R, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with chronic myeloid leukemia and acute lymphocytic leukemia after BcrAbl kinase mutation-related imatinib failure. *Blood* 2006;108:1421-3.
7. Kantarjian H, O'Brien S, Talpaz M, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S, et al. Outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia post-imatinib mesylate failure. *Cancer* 2007;109:1556-60.
8. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 1998;352:1087-92.
9. Pavlú JP, Szydlo M, Goldman JM, Apperley JF. Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learned? *Blood* 2001;117:755-63.
10. Olavarria E, Siddique S, Griffiths MJ, Avery S, Byrne JL, Piper KP, et al. Post-transplant imatinib as a strategy to postpone the requirement for immunotherapy in patients undergoing reduced intensity allografts for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;110:4614-7.
11. Saussele S, Lauseker M, Gartwohl A, Beelen DW, Bunjes D, Schwerdtfeger R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (all SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood* 2010;115:1880-5.
12. Nicolini FE, Basak GW, Soverini S, Martinelli G, Mauro MJ, Müller MC, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T315I BCR-ABL mutated leukemias. *Blood* 2011;118(17):5697-700.
13. Lee SJ, Kukreja M, Wang T, Giral S, Szer J, Arora M, et al. Impact of prior imatinib mesylate on the outcome of hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008;112(8):3500-7.
14. Perz JB, Khorashad JS, Marin D, Apperley JF, Olavarria E. Imatinib preceding allogeneic stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2006;91(8):1145-6.
15. Kaeda J, O'Shea D, Szydlo RM, Olavarria E, Dazzi F, Marin D, et al. Serial measurement of BCR-ABL transcripts in the peripheral blood after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia: an attempt to define patients who may not require further therapy. *Blood* 2006;107(10):4171-6.
16. Olavarria E, Ottmann OG, Deininger M, Clark RE, Bandini G, Byrne J, et al. Response to imatinib in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2003;17(9):1707-12.



Capítulo 10

Manejo de situaciones especiales en el paciente con leucemia mieloide crónica

Natalia de las Heras Rodríguez

Médico Adjunto del Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial Universitario de León.

Jesús Martínez Domínguez

Médico Adjunto del Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Fe, Valencia.

ÍNDICE

- Manejo de la fertilidad y la gestación en la leucemia mieloide crónica
- La leucemia mieloide crónica en la edad pediátrica
- La leucemia mieloide crónica en la edad avanzada
- El paciente no adherente a los inhibidores de la tirosina cinasa
- La leucemia mieloide crónica en el paciente con comorbilidad

MANEJO DE LA FERTILIDAD Y LA GESTACIÓN EN LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Introducción

En la actualidad, un número cada vez mayor de pacientes jóvenes con leucemia mieloide crónica (LMC) están siendo tratados con inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) y esto lleva a considerar con mayor frecuencia la posibilidad de la concepción y el embarazo en las mujeres en edad fértil. Por tanto, los hematólogos tenemos que recomendar y actuar ante una serie de cuestiones que plantean las pacientes: ¿qué hacer ante una paciente joven con LMC que, tras obtener una respuesta óptima, quiere quedarse embarazada?; ¿puede dejar el tratamiento con ITC?; y en tal caso, ¿cómo podría afectar esto a la enfermedad?; ¿puede administrarse el fármaco durante el segundo y tercer

mes de gestación?; ¿qué hacer en caso de gestación accidental en el curso del tratamiento con el ITC?; los ITC, administrados a largo plazo, ¿van a afectar a la posibilidad de ser posteriormente fértiles del mismo modo que lo hacen la quimioterapia o el trasplante?; un varón en tratamiento ¿debe dejar este para ser padre o no es necesario? Algunas de estas preguntas, a día de hoy, continúan sin respuesta; en otras ocasiones, tras examinar individualmente cada situación, se puede hacer una recomendación. Se debe tener siempre en cuenta asegurar la salud tanto de la madre como del futuro hijo a corto y a largo plazo.

Teratogenicidad de los inhibidores de la tirosina cinasa

Respecto a la teratogenia o malformaciones que aparecen en descendientes de pacientes que tomaron ITC, uno de los estudios más informativos es el de Pye¹, que incluye a 180 mujeres expuestas a imatinib durante la gestación. Comunicaron datos de 125 embarazos: el 50 % tuvo un hijo sano, un 28 % eligió interrumpir el embarazo y un 14 % sufrió un aborto. Entre las malformaciones, en 12 de los embarazos existieron anomalías renales, anormalidades esqueléticas y onfalocele. En una revisión Cole² identifica a 217 gestantes mientras tomaban imatinib. De ellas, 171 llevaron la gestación a término, 24 tuvieron aborto espontáneo y de 62 se desconoce la evolución. De entre las 109 que desearon finalizar la gestación, 36 (33 %) tuvieron complica-

ciones, incluidos aborto espontáneo en 24, muerte fetal en 1, malformaciones en 9 y bajo peso en 2.

Efectos de los inhibidores de la tirosina cinasa sobre la fertilidad

Estudios previos han sugerido que imatinib puede tener posibles efectos sobre la reproducción tanto en el varón como en la mujer. En animales, puede inhibir el desarrollo testicular posnatal y el del espermatozoide, pero no afecta a la fertilidad en animales adultos. Hay múltiples publicaciones de descendencia no complicada de varones tomando imatinib, por lo que se cree que en ellos no aumenta el riesgo de complicaciones asociadas a la gestación ni sobre la descendencia, incluso aunque se tome durante la fecundación. En la mujer, en cambio, los ITC tienen más implicaciones en la gestación y sobre la descendencia, lo cual obliga a no prescribirlo, especialmente en el período de organogénesis³⁻⁵.

Estrategias para manejar la gestación sin inhibidores de la tirosina cinasa

Incluyen medidas de soporte en forma de leucoféresis, el empleo de interferón alfa o más excepcionalmente el uso de hidroxycarbamida⁶. Hay numerosos casos comunicados que utilizan leucoféresis y plaquetoféresis. Este tratamiento viene limitado porque muchas mujeres son incapaces de tolerar la frecuencia de las aféresis (dos veces por semana habitualmente) o por accesos venosos problemáticos, a pesar de que el número de las aféresis que se ha de practicar se reduce en el tercer trimestre. La leucoféresis pretende mantener una cifra de leucocitos por debajo de $100 \times 10^9/l$ y de plaquetas por debajo de $500 \times 10^9/l$. Si las plaquetas exceden de $1000 \times 10^9/l$, se deberá administrar heparina de bajo peso molecular o aspirina. Si la aféresis no es posible, la alternativa de elección es el interferón, pues no inhibe la síntesis de ADN ni atraviesa la barrera placentaria. A pesar de las recomendaciones de suspender el imatinib durante la gestación, hay recogidos casos con pacientes que lo han recibido en el segundo y tercer trimestre. Menos experiencia hay con los ITC de segunda generación (dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib) en la gestación. Dasatinib atraviesa la placenta y alcanza niveles considerables en el plasma fetal; cuando se administra durante el primer trimestre de gestación, puede causar hidrops fetal y bicitopenia grave en el feto⁷. El manejo de la gestación en fases avanzadas de la enfermedad presenta proble-

mas particulares y la actitud es similar a la adoptada frente a pacientes con leucemia aguda, considerando el uso de ITC y la interrupción del embarazo.

Diferentes situaciones relacionadas con la fertilidad y la gestación

1. Una paciente en edad fértil que va a recibir ITC tomará medidas de contracepción.
2. Varones en tratamiento con ITC: deberán consultar con su médico para intentar la concepción sin dejar el inhibidor, pues aunque no hay evidencia de que el imatinib afecte a la espermatogénesis ni se hayan descrito anomalías en la descendencia, hay poca bibliografía al respecto. Menor conocimiento hay con nilotinib o dasatinib.
3. Mujer diagnosticada de LMC durante el embarazo: hacer un control estrecho de la enfermedad y de la gestación, y considerar el embarazo de alto riesgo. Pueden darse varias situaciones:
 - a) Hiperleucocitaria: durante el primer trimestre se intentarán las leucoféresis. Solo si no es posible por intolerancia o mal acceso venoso, se administrará interferón alfa hasta el parto.
 - b) En el segundo y tercer trimestre se puede utilizar el interferón alfa.
4. En caso de gestación durante el tratamiento con ITC, se suspenderá este inmediatamente. Se considerará el embarazo como de alto riesgo y, en caso de decidir continuar con la gestación, se realizará un seguimiento estrecho de la LMC con PCR mensual. Siempre hay que informar del riesgo de pérdida de control de la LMC⁸. En caso de detectarse malformaciones, podría considerarse el aborto terapéutico; en caso de pérdida de respuesta molecular o citogenética y a pesar de ello se decide continuar con la gestación se recomendará abstención terapéutica en el primer trimestre, pero teniendo en cuenta que esta decisión podría aumentar el riesgo de progresión de la enfermedad. En este caso se puede plantear la leucoféresis (caso de leucocitosis importante) o interferón alfa hasta el parto. Si la paciente está en el segundo o tercer trimestre, también es razonable no esperar a la recaída hematológica y tratar con interferón en dosis bajas, por ejemplo, 5 MU 3 x semana. Después del parto, la paciente deberá reiniciar el tratamiento con ITC a la mayor brevedad y evitará la lactancia materna.
5. Pacientes en tratamiento con ITC que quieren quedarse embarazadas: la principal estrategia se

basa en la discontinuación segura del ITC⁹ (consultar también el capítulo 13). Para considerar la discontinuación hay que tener en cuenta la profundidad de la respuesta conseguida, el tiempo de permanencia en esta y el riesgo de Sokal al diagnóstico. Podría recomendarse la discontinuación en pacientes que estén más de dos años en respuesta molecular profunda, aunque incluso en los de riesgo bajo de Sokal la recaída molecular es frecuente y se debe informar de ello. Con respuesta molecular mayor (RMM) mantenida, la recaída tras la discontinuación es la norma y se debe informar a la paciente. No está claro cuál es el tiempo de lavado del inhibidor antes de intentar la concepción. Durante la discontinuación debe controlarse con PCR mensualmente.

6. ¿Hay que preservar la fertilidad en alguna paciente? Se ha de discutir en pacientes muy jóvenes con Sokal alto u otros factores de riesgo que sean subsidiarias de trasplante. Aunque no hay estudios, la estimulación ovárica para criopreservación de ovocitos se debe efectuar tras la suspensión durante dos meses del inhibidor. Se ha publicado un caso en el que la paciente de 17 años de edad y estudio hormonal normal se estimuló correctamente y falló esta técnica; mientras la paciente tomaba imatinib, tras suspenderlo durante dos meses, la segunda estimulación ovárica tuvo éxito.

Fertilidad y gestación

- El paciente con LMC en edad fértil debe ser informado sobre los efectos del tratamiento en la fertilidad y sobre los riesgos asociados a un embarazo. En la mujer se aconsejará evitar este.
- Se ha adquirido alguna experiencia con los ITC, lo cual permite hacer recomendaciones que ayuden al paciente varón o mujer que desea tener descendencia. Existen estrategias que posibilitan llevar a término la gestación con un riesgo limitado para la madre y el niño.

Bibliografía

1. Pye SM, Cortés J, Ault P, Hatfield A, Kantarjian H, Pilot R, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood* 2008;111:5505-8.
2. Cole S, Kantarjian H, Ault P, Cortes JE. Successful completion of pregnancy in patient with CML

without active intervention: a case report and review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(4):324-7.

3. Apperley J. Issues of imatinib and pregnancy outcome. *J Natl Comp Canc Netw* 2009;7:1050-8.
4. Zama AM, Mauro MJ, Druker BJ, Oktay K, Egorin MJ, Cedars MJ, et al. Will imatinib compromise reproductive capacity? *Oncologist* 2011;16:1422-7.
5. Ault P, Kantarjian H, O'Brien S, Faderl S, Beran M, Rios MB, et al. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J Clin Oncol* 2006;24:1204-8.
6. Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. *Blood* 2014;123(7):974-84.
7. Cortes J, O'Brien S, Ault P, Borthakur G, Jabour E, Bradley-Garelik B, et al. Pregnancy outcomes among patients with chronic myeloid leukemia treated with dasatinib. *Blood* 2008;112(11):1109 (abs 3230).
8. Kuwabara A, Babb A, Ibrahim A, Milojkovic D, Apperley J, Bua M, et al. Poor outcome after reintroduction of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia who interrupt therapy on account of pregnancy without having achieved an optimal response. *Blood* 2010;116:1014-6.
9. Paulovsky C, Gierie I, Van Thillo. Planned pregnancy in a chronic myeloid leukemia patient in molecular remission. *Case Rep Hematol* 2012; doi:10.1155/2012/624590.

LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Clínica y diagnóstico

La LMC es una enfermedad rara en los niños, representa menos del 3 % de todas las leucemias pediátricas y la incidencia es de un caso por millón de niños y adolescentes menores de 20 años. Solamente se han publicado dos casos por debajo de los cuatro años. No parece existir predisposición étnica o genética y es más frecuente en niñas.

Los pacientes al diagnóstico presentan una cifra de leucocitos más alta que los adultos, con una mediana de 250 000/mm³. Otros datos analíticos habituales son la anemia, la trombocitosis, la hiperuricemia y la elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH). La sintomatología

predominante es el síndrome anémico, y el dolor abdominal con esplenomegalia en todos los casos. Ocasionalmente, los pacientes presentan síntomas atribuibles a la leucostasis, como cefalea, mareos, alteraciones visuales y auditivas, y priapismo (5 %). El priapismo es una indicación de leucaféresis de urgencia y consulta con el urólogo. Un 5-10 % presenta clínica hemorrágica incluso con cifras de plaquetas normales o elevadas.

Un 95 % de los pacientes se presentan al diagnóstico en fase crónica y el resto en fases más avanzadas. Los scores pronósticos de Sokal y Hasford no son aplicables a niños por el peso que supone la edad como factor determinante para calcularlos, mientras que el European Treatment Outcome Study (EUTOS) no ha sido evaluado en esta edad.

El diagnóstico, al igual que en los adultos, debe basarse en el estudio morfológico de la sangre y la médula, y en la detección de la traslocación $t(9;22)(q34;q11)$. Al igual que en el adulto, los principales genotipos son el b3a2 y el b2a2 (p210).

Estudios de la leucemia mieloide crónica en edad pediátrica con trasplante e inhibidores de la tirosina cinasa

A) Trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH): en niños, el trasplante alogénico de progenitores (alo-TPH) está siendo reemplazado por los ITC¹⁻³. Hasta hace poco, el alo-TPH era el tratamiento de elección, al ser la única alternativa curativa, con la limitación de la disponibilidad de un donante compatible. El trasplante relacionado HLA idéntico en fase crónica resulta en una supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 61-63 % a los 3-5 años y una supervivencia global (SG) del 66-87 %. Con TPH no relacionado los resultados son ligeramente peores, con una SLE del 27 % al 55 % y una SG de 66 % al 87 %. La enfermedad injerto contra receptor (EiCR) aguda grado I/IV es de un 28-37 % en los emparentados y de un 52-80 % en los no relacionados. La EiCR crónica se presenta en un 38-44 % de los pacientes y es causa de muerte en un 24 % a 5 años. Hay pocos casos comunicados con el uso de ITC previo a la práctica del trasplante, pero con resultados esperanzadores. Al igual que ocurre en los adultos, los pacientes trasplantados en fases avanzadas de la enfermedad (acelerada, blástica o segunda fase crónica) muestran resultados bastan-

te peores. El acondicionamiento recomendado es busulfán/ciclofosfamida. Se evitará la irradiación corporal total, por los efectos secundarios a largo plazo. Hay poca experiencia con el acondicionamiento de intensidad reducida.

En una serie china de 20 pacientes sometidos a alotrasplante, la edad fue el único factor pronóstico significativo para la supervivencia, ya que los niños con edad superior a 10 años tenían el peor pronóstico ($P < 0,01$)⁴.

B) Imatinib y otros ITC. El tratamiento con ITC está desplazando al trasplante como tratamiento de elección. Un estudio fase I del Children's Oncology Group (COG)⁵ en 31 niños evaluó imatinib con dosis de 260 a 570 mg/m², estableciendo las dosis de 260 mg/m² y 340 mg/m² como equivalentes a 400 mg y 600 mg en adultos. Otro estudio en 44 pacientes⁶ con dosis de imatinib de 260 mg/m² mostró una tasa de respuesta hematológica completa (RHC) del 98 %, respuesta citogenética completa (RCC) del 61 % y respuesta molecular mayor (RMM) del 31 % al año de tratamiento, y la supervivencia libre de progresión (SLP) a los 31 meses fue del 98 %. Un 30 % presentaron una respuesta insatisfactoria a imatinib y pasaron a trasplante o cambiaron de ITC. La tolerancia a imatinib es generalmente buena y la toxicidad es menor que en los adultos. Las citopenias suelen ser manejables. La toxicidad no hematológica es, sobre todo, gastrointestinal, como náuseas, vómitos y diarreas. Los edemas, a diferencia de los adultos, son escasos (< 5 %) y poco frecuentes también la alteración de las enzimas hepáticas, las mialgias y el dolor óseo. Una de las toxicidades que se han de tener en cuenta es el retraso en el crecimiento, especialmente en los niños de edad prepuberal. En una serie de 48 niños en tratamiento con imatinib, el 78 % presentaron un retraso en el crecimiento durante un seguimiento de 34 meses⁷. Imatinib puede causar hipocalcemia e hipofosfatemia, y podría alterar la estructura ósea. Se recomienda monitorizar la estatura y estudiar el metabolismo óseo, e incluso se ha aconsejado el empleo profiláctico con fosfatos para evitar la hipofosfatemia, pero su beneficio no se ha comprobado. Las toxicidades de los ITC más preocupantes a largo plazo son la disfunción cardíaca y el retraso en el crecimiento.

Dasatinib ha sido evaluado en varios estudios^{8,9}, aunque todavía no está aprobado para niños. Un estudio fase I para pacientes previamente tratados

con imatinib evaluó dosis de 60-120 mg/m² en 17 pacientes con una RCC en 14 (82 %) y RMM en 8 (47 %). Un estudio fase II seleccionó la dosis de 60 mg/m² para los pacientes en fase crónica y la de 80 mg/m² para aquellos con fases más avanzadas. Los efectos secundarios no hematológicos fueron náusea (31 %), cefaleas (22 %), diarrea (21 %) y vómitos (17 %).

La información sobre el nilotinib es muy limitada. En un estudio de uso compasivo en 16 niños, se usó en dosis de 400 mg dos veces al día en niños con peso superior a 40 kg y 300 mg dos veces al día en menores de 40 kg. Aunque el nilotinib mostró un perfil de seguridad similar al de los adultos, se mostró poco útil en aquellos pacientes que previamente habían llevado otros ITC¹⁰. Hasta disponer de más datos, no es recomendable su uso.

La leucemia mieloide crónica en la edad pediátrica

- La LMC en niños es poco frecuente y son necesarios estudios prospectivos para poder hacer recomendaciones firmes sobre su manejo. Es aconsejable incluir estos pacientes en registros o ensayos.
- El alo-TPH continúa siendo la opción preferida en muchos centros, pero los ITC lo están sustituyendo progresivamente como la terapia de elección.
- El ITC de elección en primera línea es imatinib en una dosis de 260-340 mg/m². El perfil de toxicidad del imatinib es más benigno que en los adultos, pero se debe tener en cuenta que parece afectar al crecimiento en los niños en edad prepuberal.

Recomendaciones de tratamiento

1. No existen guías específicas para el tratamiento de los pacientes pediátricos con LMC, por lo que en general se siguen las del paciente adulto¹⁻³. El establecer un algoritmo terapéutico en niños requiere de un estudio multicéntrico con largo seguimiento. En el año 2011 se ha iniciado el registro internacional auspiciado por el I-BFM pediatric CML Working Party. En diciembre de 2011 ya se habían registrado más de 170 pacientes de 16 países. Cuando se tengan datos de este registro, quizás se puedan soportar algoritmos pediátricos y no extrapolar, como en la actualidad, los datos de adultos.
2. A día de hoy, se recomienda iniciar el tratamiento con imatinib y, si el paciente no muestra respuesta óptima, debe ser sometido a un alo-TPH tan pronto como sea posible. En caso de ausencia de donante compatible, se tratará con un ITC de segunda generación, preferiblemente dentro de un ensayo clínico.
3. La dosis recomendada de imatinib en fase crónica es de 260-300 mg/m² (dosis máxima de 400 mg), para la fase acelerada es de 400 mg/m² (dosis máxima de 600 mg), y para la fase blástica de 500 mg/m² (dosis máxima de 800 mg).
4. Para niños con dificultad para tomar los comprimidos, imatinib puede prepararse en formulaciones líquidas y administrarse recién preparadas. Los comprimidos se trituran y diluyen en agua o zumo de manzana (pH < 4,0) (50 ml para el comprimido de 100 mg o 200 ml para el de 400 mg), y en niños más pequeños se diluye en puré de manzana.

Bibliografía

1. Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ. How I treat childhood CML. *Blood* 2012;119(8):1821-30.
2. Ampatzidou M, Papadimitriou SI, Goussetis E, Panagiotou JP, Papadakis V, Polychronopoulou S. Chronic myeloid leukemia (CML) in children: classical and newer therapeutic approaches. *Pediatr Hematol Oncol* 2012;29(5):389-94.
3. Suttrop M, Eckardt L, Tauer JT, Millot F. Management of chronic myeloid leukemia in childhood. *Curr Hematol Malig Rep* 2012;7:116-24.
4. Jiang H, Hu WT, Chen J, Luo CY, Wang JM, Zhou M, et al. Therapeutic efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with chronic myelogenous leukemia. *Zhonghua Dai* 2013;15(1):19-24.
5. Champagne MA, Capdeville R, Krailo M, Qu W, Peng B, Rosamilia M, et al. Imatinib mesylate (ST1571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: results from a Children's Oncology Group phase 1 study. *Blood* 2004;104(9):2655-60.
6. Millot F, Baruchel A, Guilhot J, Petit A, Leblanc T, Bertrand Y, et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the French national phase iv trial. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2827-32.
7. Shima H, Tokuyama M, Tanizawa A. Distinct impact of imatinib on growth at prepubertal and

pubertal ages of children with chronic myeloid leukemia. J Pediatr 2011;159(4):678-81.

8. Zwann CM, Rizzari C, Mechinaud F, Lancaster DL, Lehrnbecher T, van der Velden VH, et al. Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia: results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the Innovative Therapies for Children with Cancer Consortium. J Clin Oncol 2013;31(19):2460-8.
9. Aplenc R, Blaney SM, Strauss LC, Balis FM, Shusterman S, Ingle AM, et al. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of dasatinib: a report from the children's oncology group phase I consortium. J Clin Oncol 2011;29(7):839-44.
10. Wayne A, Macedo C, Szczudo T, Woodman R. Nilotinib treatment in pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemia refractory to prior tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy; results from nilotinib compassionate use program. Blood 2008;112 Abstract 464.

LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN LA EDAD AVANZADA

Introducción

La incidencia de LMC aumenta con la edad y pasa de 0,57 en menores de 65 años a 1,91 en mayores de 65 años¹.

En la era del interferón, la edad avanzada constituía un factor pronóstico adverso, posiblemente por la toxicidad del fármaco. Sin embargo, con la aparición de los ITC, el efecto adverso de la edad en cuanto a respuestas y supervivencia desaparece². En relación con los ITC de segunda generación, cada vez hay más evidencias de eficacia y seguridad en pacientes mayores.

Tabla 1

Resumen de los ensayos con ITC en el paciente de edad avanzada.

Edad > 65 años (frente a jóvenes)	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib
Eficacia	Similar	Similar	Similar
Seguridad	Sí	Sí	Importante aplicar escalas de comorbilidad: influyen más que la edad en la aparición de efectos adversos
Efectos adversos	> toxicidad G 3-4	Ligero ↑ de alteraciones metabólicas No más eventos cardíacos	
Discontinuación	Más frecuente	Infrecuente	

ITC: inhibidores de la tirosina cinasa.

Estudios con inhibidores de la tirosina cinasa en pacientes de edad avanzada (tabla 1)

Imatinib en pacientes mayores con leucemia mieloide crónica de nuevo diagnóstico

- Grupo italiano³: 117 pacientes, de ellos 40 eran mayores de 65 años. En el subgrupo de los pacientes mayores:
 - Mayor tasa de toxicidad hematológica grado 3/4 (25 % frente a 9 %).
 - Mayor tasa de toxicidad no hematológica grado 3/4 (27,5 % frente a 10 %), sobre todo cutánea y cardiopulmonar.
 - No diferencias en cuanto a respuestas citogenéticas y molecular.
- Grupo alemán⁴: estudian la tasa de discontinuación según la edad:
 - 12 % en pacientes mayores, con 8,6 % de muertes, frente a 8,4 % de discontinuaciones y 2,4 % de muertes en jóvenes.
 - La toxicidad no hematológica más frecuente en los mayores fue el rash cutáneo, mientras que en los jóvenes fueron el edema y los síntomas neurológicos.
- Grupo español⁵: estudio ELDERGLI (< 70): ponen de manifiesto que imatinib es seguro y eficaz en mayores.
- GIMEMA⁶: 559 pacientes, 115 de los cuales eran mayores de 65 años. Estudian relación entre edad y evolución de la enfermedad:
 - No encuentran diferencias en RHC, RCC y RMM, con tasas similares de resistencia y de progresión. Sin embargo:
 - Mayor número de muertes en RHC, no relacionadas con progresión, en el grupo de los mayores.

- Censurando las muertes no relacionadas con progresión, no hubo diferencias en cuanto a SLE, supervivencia libre de fracaso (SLF), SLP ni SG entre mayores y jóvenes.
- EUTOS⁷: 2060 pacientes: identifican factores pronósticos con impacto en la RCC. Concluyen que la edad no tiene significación estadística en este modelo.

Imatinib en primera línea en pacientes mayores es tan efectivo y seguro como en jóvenes.

Imatinib en pacientes mayores con leucemia mieloide crónica en fase crónica tardía

- MDACC⁸: primer análisis de eficacia y seguridad de imatinib en mayores de 60 años. Observaron respuestas similares, con misma SG, tanto en fase crónica como en fase acelerada o crisis blástica.
- GIMEMA⁹:
 - Mayor toxicidad en pacientes mayores, tanto hematológica (43 % frente a 34 %) como no hematológica (12 % frente a 6 %)
 - No diferencias en cuanto a SLP y SG.

Ambos estudios demuestran que el efecto adverso de la edad se minimiza con imatinib.

Nilotinib en pacientes mayores con leucemia mieloide crónica de nuevo diagnóstico

ENESTnd: FIII comparando 2 dosis diferentes de nilotinib (300 y 400 mg bid) con imatinib estándar:

- Las tasas de RCC y RMM fueron *similares* en el grupo de los jóvenes y en el de los mayores.
- La incidencia de elevación de lipasa, transitoria y asintomática, así como de hiperglucemia, fueron *ligeramente superiores* en el grupo de mayores.

En pacientes mayores, Nil300 consigue mayores tasas de RCC y RMM, con mejor tolerancia (menos adverse effect (AE) y discontinuaciones) frente a Nil400¹⁰.

Nilotinib en pacientes mayores con leucemia mieloide crónica en fase crónica tardía

- Lipton 2008¹¹: subanálisis de un FII para evaluar eficacia y seguridad de nilotinib en pacientes mayores (≥ 65) resistentes o intolerantes a imatinib:
 - Discontinuación: infrecuente en ambos grupos.

- Eficacia: similar, tanto en términos de RHC, RC y SG estimada.
- Perfil de seguridad: similar, sin aumento de eventos cardíacos (IAM, prolongación intervalo Q-T corregido Fridericia [QTcF]) en los mayores.
- Estudio ENACT¹²: menos del 50 % de los pacientes mayores tratados con nilotinib experimentaron interrupción de dosis y reducciones mayores de 5 días.
 - Los pacientes mayores, tratados con nilotinib tras intolerancia o resistencia a imatinib o dasatinib, presentaron datos de eficacia y seguridad *similares* al grupo de los jóvenes.

Dasatinib en pacientes mayores con leucemia mieloide crónica de nuevo diagnóstico

DASISION: FIII comparando dasatinib frente a imatinib en primera línea:

- Un subanálisis¹³ demostró eficacia y seguridad de dasatinib según comorbilidades y edad.
- Las tasas de RCC y RMM fueron similares en jóvenes y mayores.
- El perfil de seguridad fue similar entre distintos grupos de edad en ambos brazos, excepto para la tasa de retención de fluidos en el brazo de dasatinib (13 %, 25 % y 35 %) frente a imatinib (34 %, 45 % y 67 %) para pacientes con edad < 46, 46-65 y > 65 años.

Dasatinib en pacientes mayores con leucemia mieloide en fase crónica tardía

No hay experiencia con dasatinib en pacientes mayores recogida de ensayos clínicos.

El grupo italiano¹⁴ presentó datos de un análisis retrospectivo, en 125 pacientes mayores (> 60) tratados con dasatinib tras intolerancia o resistencia a imatinib:

- En análisis multivariante, la fase de la enfermedad y el performance scoring (PS) fueron los únicos factores con impacto pronóstico en la RCC.
- Los factores pronósticos que afectaron negativamente la SLE fueron la resistencia primaria, el PS y la dosis menor de 100 mg/día.
- **Importancia de las escalas de comorbilidad:** asociación entre índices de Charlson y Adult Comorbidity Evaluation (ACE-27) con reducciones y discontinuaciones de dasatinib^{15,16}: a *mayor score, mayor riesgo* de toxicidad hematológica grado 3/4.

Los datos recogidos demuestran que dasatinib puede ser seguro y efectivo en pacientes mayores pretratados.

El paciente de edad avanzada con leucemia mieloide crónica

- En la era de los ITC, la edad avanzada ya no constituye un factor predictivo adverso para la respuesta.
- Todos los ITC son seguros en esta población, aunque es de esperar mayor toxicidad, sobre todo por la presencia de comorbilidades. En estos pacientes se debe realizar un seguimiento más estrecho para detectar las toxicidades.
- La elección del tratamiento vendrá determinada por la comorbilidad y no por la edad biológica.

Bibliografía

1. Michor F, Iwasa Y, Nowak MA. The age incidence of chronic myeloid leukemia can be explained by a one-mutation model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:14931-4.
2. Berger U, Maywald O, Pfirrmann M, Lahaye T, Hochhaus A, Reiter A, et al.; German CML-Study Group. Gender aspects in chronic myeloid leukemia: long-term results from randomized studies. *Leukemia* 2005;19:984-9.
3. Latagliata R, Breccia M, Carmosino I, Cannella L, De Cuia R, Diverio D, et al. "Real-life" results of front-line treatment with imatinib in older patients (≥ 65 years) with newly diagnosed chronic myelogenous leukemia. *Leuk Res* 2010;34:1472-5.
4. Pletsch N, Lauseker M, Saussele S, Leitner A, Jung-Munkwitz S, Müller MC, et al. Therapy with imatinib in elderly CML patients (≥ 65 years) is well tolerated but cytogenetic and molecular remissions seem to be achieved later compared to younger patients. *Haematologica* 2009;94:253, abstr 0625.
5. Sánchez-Guijo FM, Durán S, Galende J, Boqué C, Nieto JB, Balanzat J, et al. Evaluation of tolerability and efficacy of imatinib mesylate in elderly patients with chronic phase CML: ELDERGLI study. *Leuk Res* 2011;35:1184-7.
6. Gugliotta G, Castagnetti F, Palandri F, Breccia M, Intermesoli T, Capucci A, et al. Frontline imatinib treatment of chronic myeloid leukemia: no impact of age on outcome, a survey by the GIMEMA CML Working Party. *Blood* 2011;117:5591-9.
7. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011;118:686-92.
8. Cortes J, Talpaz M, O'Brien S, Giles F, Beth Rios M, Shan J, et al. Effects of age on prognosis with imatinib mesylate therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 2003;98:1105-13.
9. Rosti G, Iacobucci I, Bassi S, Castagnetti F, Amabile M, Cilloni D, et al. Impact of age on the outcome of patients with chronic myeloid leukemia in late chronic phase: results of a phase II study of the GIMEMA CML Working Party. *Haematologica* 2007;92:101-5.
10. Larson RA, Bunworasate U, Turkina AG, Goldberg SL, Dorlhiac-Ilacer P, Lopez JL, et al. Nilotinib shows safety and efficacy in older patients (≥ 65 years) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase comparable with that in younger patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from ENESTnd. *Blood* 2011;abstract 3768.
11. Lipton JH, le Coutre PD, Wang J. Nilotinib in elderly chronic myeloid leukemia patients in chronic phase with imatinib resistance or intolerance: efficacy and safety analysis. *Blood* 2008;112:3233.
12. le Coutre PD, Turkina A, Kim DW. Efficacy and safety of nilotinib in elderly patients with imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia in chronic phase: a subanalysis of the ENACT (Expanding nilotinib access in clinical trials) study. *Blood* 2009;114:3286.
13. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM. Safety and efficacy of dasatinib vs imatinib by baseline comorbidity in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: analysis of the DASISION trial. *Blood* 2010;116:abstract 3421.
14. Latagliata R, Breccia M, Castagnetti F, Stagno F, Luciano L, Gozzini A, et al. Dasatinib is safe and effective in unselected chronic myeloid leukaemia elderly patients resistant/intolerant to imatinib. *Leuk Res* 2011;35:1164-9.
15. Breccia M, Latagliata R, Stagno F, Luciano L, Gozzini A, Castagnetti F, et al. Charlson comorbidity index and adult comorbidity

evaluation-27 scores might predict treatment compliance and development of pleural effusions in elderly patients with chronic myeloid leukemia treated with second-line dasatinib. *Haematologica* 2011;96:1457-61.

16. Breccia M, Alimena G. Management options for refractory chronic myeloid leukemia: considerations for the elderly. *Drugs Aging* 2013;30:467-77.

EL PACIENTE NO ADHERENTE A LOS INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA

Adherencia se define como grado en que el comportamiento de una persona (tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida) se corresponde con las recomendaciones del prestador de asistencia sanitaria.

La aparición de los ITC ha revolucionado el tratamiento de la LMC, pero la mayor autonomía del paciente en el manejo de su enfermedad también ha supuesto la existencia de desvíos potenciales del régimen prescrito, dejando la evidencia de una adherencia subóptima. La proporción de pacientes con LMC que no son adherentes al tratamiento varía entre un 30 % y un 47 %.

Factores que influyen en la adherencia a imatinib

Los estudios en la LMC han detectado numerosos factores que influyen en la adherencia^{1,3}, en general en común con otras patologías tratadas con fármacos orales de modo crónico:

1. Factores predisponentes:
 - Características del paciente:
 - No clara relación con edad y sexo.
 - Calidad de vida/mal estado funcional.
 - El tiempo entre el diagnóstico y la primera prescripción.
 - Características de la enfermedad:
 - Alta carga prescripcional.
 - Tiempo desde el diagnóstico (la adherencia a ITC disminuye con el tiempo).
 - Enfermedades concomitantes.
 - Riesgo de embarazo.
 - Características del tratamiento:
 - Tamaño, forma, color y sabor del fármaco.
 - Precio para el paciente.
 - Efectos secundarios.
 - Dosis y duración del tratamiento.
- Características del médico:
 - Mayor adherencia a mayor experiencia del médico, mayor número de pacientes que maneje con LMC y mayor duración de la primera visita.
2. Factores que afectan a la relación médico-paciente:
 - Importante explicar con detalle las desventajas de la no adherencia.
 - Cuanta más «fe» tenga el paciente en el médico y en el tratamiento, mayor adherencia.
3. Experiencia del paciente: cuatro factores que explican la no adherencia:
 - Satisfacción con el tratamiento (tratar los efectos adversos).
 - Estilo de vida (situaciones sociales: vacaciones, cenas, viajes, consumo de alcohol, etc.).
 - No adherencia no intencional (sobredosis, olvidos, etc.).
 - Estrategias de manejo conductual (establecer rutinas de ingesta, cuidadores o familiares, «pastilleros» semanales, etc.).

Implicación de la no adherencia

La adherencia a imatinib es un factor crítico a la hora de alcanzar respuestas moleculares. El estudio del Hammersmith⁴ (N: 587) mostró que los pacientes más adherentes (los que toman > 90 % de la medicación prescrita) tenían mayor probabilidad de alcanzar RMM (95 % frente a 28 %; $P < 0,001$) y RMC (44 % frente a 0; $P = 0,002$). En este estudio se demostró que, cuando la adherencia era del 80 %, ningún paciente alcanzaba RMM; de los pacientes con adherencia menor del 90 %, ninguno alcanzaba la RMC.

Además de conseguir mejores respuestas moleculares, son de esperar otros beneficios en los pacientes adherentes en cuanto a calidad de vida, disminución de visitas al hospital y disminución de costes, con una mejor utilización de los recursos sanitarios.

Los estudios sobre la adherencia entre nilotinib y dasatinib en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib muestran datos inconsistentes y contradictorios. Sin embargo, la diferente posología de imatinib (4 comprimidos una vez al día), nilotinib (2 comprimidos dos veces al día) y dasatinib (2 comprimidos una vez al día) parece afectar mínimamente a la adherencia al tratamiento⁵.

La medida de la adherencia

Para conocer el grado de adherencia no basta con un interrogatorio. Es deseable medir la adherencia, pues hay una tendencia a sobrestimarla tanto por los profesionales como por los pacientes. Sin embargo, no se dispone de un método que podamos considerar de referencia, sino que cada uno de los métodos disponibles tiene ventajas e inconvenientes. Los métodos de medida de la adherencia son: a) la medida directa: no aplicable para uso rutinario; b) la deducción de la adherencia a partir de medidas farmacocinéticas: sujeta a las variaciones en el metabolismo; c) los cuestionarios de pacientes: método simple y barato, pero el error aumenta cuando el tiempo entre las visitas se alarga; d) el recuento de los comprimidos o cápsulas: método sencillo, pero manipulable por el paciente; e) el registro en programas de farmacia: método objetivo y sencillo, que solo requiere de un único punto de dispensación; f) los dispositivos electrónicos de monitorización: sistema efectivo, pero muy caro.

La escala de adherencia a la medicación de Morisky es un método sencillo y rápido (4 u 8 preguntas), que permite detectar qué pacientes podrían ser malos adherentes y puede usarse como complemento al recuento de comprimidos para agilizar la detección de pacientes de riesgo. Además de las medidas regulares, siempre se debe examinar la adherencia en los pacientes que no alcanzan los objetivos propuestos de respuesta.

Recomendaciones para mejorar la adherencia

- Instaurar un programa para detectar la no adherencia, generalmente a través de la farmacia clínica hospitalaria.
- Educar al paciente, familiar o cuidador. Explicar detenidamente la importancia de ser adherente.
- Conocer las razones del paciente; preguntarle directamente los motivos por los que no es adherente. Investigar si el motivo es intencional o no intencional.
- Mejorar la organización del tratamiento: por ejemplo, adaptar la pauta del tratamiento a los hábitos del paciente o reducir el número de tomas si es posible. Buscar métodos que le ayuden a recordar la toma.
- Tratar pronto los efectos adversos. Se debe tener en cuenta que incluso efectos adversos grado 1 o 2, pero mantenidos, pueden afectar negativamente a la adherencia.

- Promover el acercamiento en la atención al paciente, especialmente aumentando las visitas de seguimiento, haciendo una atención multidisciplinar (psicólogos, farmacéuticos, enfermeras) y facilitando la comunicación entre clínicos y pacientes.

La adherencia a los inhibidores de la tirosina cinasa en la leucemia mieloide crónica

- La adherencia al tratamiento es crítica para alcanzar y mantener una respuesta óptima en la LMC. La no adherencia a los ITC es muy frecuente y causa principal de una respuesta no óptima. Desde la primera visita y durante el seguimiento se ha de detectar la presencia de factores de riesgo para la no adherencia, informar al paciente de su importancia, medir la adherencia y tomar las medidas para corregir una mala adherencia.
- Los factores que influyen en la no adherencia son múltiples, lo cual obliga a un manejo multidisciplinario. No obstante, no se debe olvidar que entre las causas de la no adherencia destacan las toxicidades leves, pero mantenidas, y entre los factores que más la refuerzan están la información y la facilidad para la comunicación con el equipo sanitario.

Bibliografía

1. Gater A, Heron L, Abetz-Webb L, Coombs J, Simmons J, Guilhot F, et al. Adherence to oral tyrosine kinase inhibitor therapies in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2012;36:817-25.
2. Eliasson L, Clifford S, Barber N, Marin D. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. *Leuk Res* 2011;35:626-30.
3. Jabbour EJ, Kantarjian H, Eliasson L, Cornelison AM, Marin D. Patient adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2012;87:667-691.
4. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010;28:2381-8.
5. Santoleri F, Sorice P, Lasala R, Rizzo RC, Costantini A. Patient adherence and persistence with imatinib,

nilotinib, dasatinib in clinical practice. PLoS One 2013;8(2):e56813.

LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN EL PACIENTE CON COMORBILIDAD

La comorbilidad se refiere a dos conceptos: la presencia de uno o más trastornos (o enfermedades), además de la enfermedad o trastorno primario; y el efecto de estos trastornos o enfermedades adicionales. Las comorbilidades juegan un papel importante en términos de SG y en la elección de la mejor estrategia terapéutica adaptada al paciente en cualquier patología oncológica. Es recomendable estar familiarizado con alguna escala de comorbilidad. Las principales para medir comorbilidades utilizadas en el paciente hematológico son el índice de Charlson (CCI), el CCI modificado (Sorró) y el índice de Lee: específica para valorar funcionalidad.

De todas formas, las comorbilidades rara vez suponen una contraindicación absoluta para un agente específico en la LMC. Tanto nilotinib como dasatinib han demostrado ser bien tolerados comparados con imatinib en sus estudios fase III. Sin embargo, nilotinib y dasatinib difieren en sus perfiles de toxicidad, lo que puede desaconsejar el uso de uno u otro en determinados pacientes^{1,2}. Por ejemplo, si precisamos usar nilotinib en un paciente diabético o dasatinib en un paciente con historia de problemas pulmonares, hay que hacerlo cuidadosamente, vigilando de forma más estrecha al paciente (tabla 2).

En relación con la prevención del riesgo de patología vascular, se recomienda las «Recomendaciones

básicas de prevención cardiovascular en enfermos con Leucemia Mieloide Crónica» del Grupo Español de Leucemia Mieloide Crónica, que se pueden consultar en http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2013/comunicados/Recomendacion_%20basica_%20prevencion_cardiovascular.pdf.

Estas recomendaciones identifican cuatro grupos de riesgo, dependiendo de la presencia o no de cinco factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, dislipemia, antecedentes de enfermedad vascular, diabetes e hipertensión. En los pacientes de riesgo muy alto (diabetes mellitus con daño microvascular o enfermedad cardiovascular diagnosticada) se desaconsejará el uso de nilotinib. En el paciente de riesgo alto (dos factores de riesgo no controlados) se debe valorar el riesgo-beneficio de nilotinib. En todos los casos se han de tomar medidas para prevenir o corregir los factores de riesgo cardiovascular y realizar regularmente alguna evaluación del estado circulatorio arterial periférico, por ejemplo, con el cuestionario de Edimburgo, y en situaciones de sospecha un índice tobillo-brazo.

La comorbilidad en el paciente con leucemia mieloide crónica

- El paciente con comorbilidad está más expuesto a sufrir efectos adversos asociados a la medicación.
- Hay que tener en cuenta la comorbilidad y el perfil de seguridad de los ITC para la elección del tratamiento más seguro y para diseñar el plan de seguimiento individualizado.

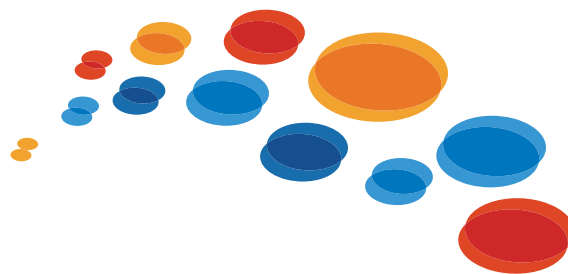
Tabla 2

Principales comorbilidades a tener en cuenta en la elección de nilotinib o dasatinib.

Usar con precaución en caso de:	
Nilotinib	Dasatinib
• Diabetes mellitus mal controlada • Historia de pancreatitis sintomática grave • Síndrome de Gilbert³ • Hepatopatía • Cardiopatía; alargamiento del QT • Enfermedad vascular o microvascular o dos factores de riesgo cardiovasculares^{4,5} o factores de riesgo cardiovascular	• Coagulopatías • Defectos de agregación primaria o secundaria • Historia de sangrados graves del tracto gastrointestinal • Enfermedad pulmonar (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma), pleural o pericárdica • Alargamiento del QT • Cardiopatías • Tratamientos con inmunosupresores. Alteraciones inmunológicas³ • Hipertensión arterial pulmonar⁶ • Hipertensión arterial grave

Bibliografía

1. Breccia M, Alimena G. The role of comorbidities in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2013;37: 729-30.
2. Cortes J, Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. *Blood* 2012;120(7):1390-7.
3. Steegmann JL, Cervantes F, le Coutre P, Porkka K, Saglio G. Off-target effects of BCR-ABL1 inhibitors and their potential long-term implications in patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2012;53:2351-61.
4. Breccia M, Efficace F, Alimena G. Progressive arterial occlusive disease (PAOD) and pulmonary arterial hypertension (PAH) as new adverse events of second generation TKIs in CML treatment: who's afraid of the big bad wolf? *Leuk Res* 2012;36:813-4.
5. Kim TD, Rea D, Schwarz M, Grille P, Nicolini FE, Rosti G, et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia* 2013;27:1316-21.
6. Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125:2128-37.



Capítulo 11

Análisis del coste-efectividad. La calidad de vida

Concepción Boqué Genovard

Servicio de Hematología Clínica. Hospital Duran y Reynals. Instituto Catalán de Oncología. L'Hospitalet. Barcelona.

Santiago del Castillo Álvarez

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

ÍNDICE

- Análisis del coste-efectividad y del impacto presupuestario de los inhibidores de la tirosina cinasa
- La calidad de vida en los tratamientos con inhibidores de la tirosina cinasa

ANÁLISIS DEL COSTE-EFECTIVIDAD Y DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO DE LOS INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA

Introducción

El alto coste de los nuevos medicamentos para el cáncer, y en concreto para la leucemia mieloide crónica (LMC), está siendo cuestionado en editoriales de revistas médicas. Dados los resultados de eficacia y del impacto en la calidad de vida de los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC), los expertos médicos se preguntan cómo definir el beneficio clínico y cómo se determina un precio justo o moralmente justificable para una enfermedad oncológica como la leucemia^{1,2}.

Coste del tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa

El coste económico de los tratamientos con ITC es elevado por diversas razones. En primer lugar, por

que su precio es elevado (tabla 1) y, en segundo lugar, porque los pacientes deben realizar una estrecha monitorización de la respuesta durante toda la vida. Por el momento el tratamiento tiene una duración indefinida y debe darse siempre, al menos hasta que los estudios de discontinuación permitan seleccionar pacientes para la suspensión del fármaco.

Estudios de coste-efectividad de los inhibidores de la tirosina cinasa

Los estudios farmacoeconómicos demostraron claramente que imatinib era coste-efectivo con respecto a interferón e hidroxurea por su gran eficacia clínica^{3,4}.

Pero cuando realmente han sido importantes los estudios de coste-efectividad ha sido en el momento de la aprobación de los ITC de segunda generación como primera opción de tratamiento para la LMC en fase crónica (FC). Realmente, los ITC de segunda generación han tenido un gran impacto en las variables de eficacia a corto plazo y se espera que se traduzca en una mayor supervivencia global, dato que por el momento no se ha demostrado. El beneficio clínico que aportan estos nuevos inhibidores debe probarse.

Tabla 1

Coste del tratamiento/día y coste del tratamiento completo x 12 meses (solo incluye el coste del fármaco).

Costes de imatinib, nilotinib y dasatinib			
	Dasatinib 50 mg comp.	Nilotinib 150 mg 112 cap.	Imatinib 100 mg, 400 mg comp.
Precio unitario (PVL + IVA)	57,06 € comp. 50 mg	25,13 €/cap. 150 mg	19,71 € cap. 100 mg 78,80 € cap. 400 mg
Posología	100 mg/día v.o.	300 mg/12 h v.o.	400, 600 o 800 mg/día v.o.
Coste del tratamiento por día	114,12 €	100,52 €	78,80, 118,22, 157,6 €
Coste de 12 meses de tratamiento	41 653,8 €	36 689,8 €	28 762 € = 400 mg 43 150 € = 600 mg 57 524 € = 800 mg
Coste incremental respecto a imatinib	Frente a imatinib 400 mg: 18 198,90 €	Frente a imatinib 400 mg: 7927,80 €	
	Frente a imatinib 600 mg: (-3810,60) €	Frente a imatinib 600 mg: (-7942) €	
	Frente a imatinib 800 mg: (-10 663,10) €	Frente a imatinib 800 mg: (-22 338) €	

PVL: precio venta del laboratorio; v.o.: vía oral.
Cálculos realizados a partir del coste de adquisición del fármaco durante un año y administrado en dosis plenas (no se han tenido en cuenta los posibles aumentos de dosis ni las reducciones de ninguno de los tres fármacos).
Son precios de venta del laboratorio.
No se ha incluido la reducción del 7 % del Real Decreto 2010 ni ajustes de precio que puedan acordar los laboratorios por política comercial.

El coste-eficacia relaciona las diferencias de precio con las diferencias de eficacia entre dos tratamientos mediante una simple ecuación:

$$\text{Coste-eficacia incremental de tratamiento A frente a B} = \frac{\text{Coste adicional de tratamiento A frente a B}}{\text{Eficacia adicional de A frente a B}}$$

El NNT o *number needed to treat* es el número necesario de pacientes que hay que tratar para producir una unidad adicional de eficacia, orienta sobre la eficacia del fármaco y, además, sobre la cantidad de recursos necesarios que se han de invertir para conseguir un resultado positivo en un paciente.

$$\text{NNT} = \frac{100}{A-B}$$

Resultados de un ensayo clínico:

A: Porcentaje de pacientes del grupo tratado con el nuevo fármaco con resultados de eficacia (brazo experimental).

B: Porcentaje de pacientes del grupo tratado con placebo o con el fármaco de referencia con resultados de eficacia (brazo control).

El coste-eficacia y el NNT se obtienen de los resultados de los ensayos clínicos, siempre y cuando la medida de eficacia venga expresada en forma de una variable categórica.

En la tabla 2 se muestran el coste-efectividad incremental (CEI) y el NNT de los tratamientos de nilotinib y dasatinib utilizando variables subrogadas de supervivencia, como son la respuesta citogenética completa (RCC) y la respuesta molecular mayor (RMM) a 12 meses en comparación con imatinib.

Se observa que para nilotinib sería necesario tratar a 5 pacientes para que uno de ellos consiguiera una RCC adicional a los 12 meses y a 7 para obtener una RMM adicional a los 12 meses. Para dasatinib es necesario tratar 10 pacientes para lograr que uno consiga una RCC a los 12 meses y a 6 para que uno obtenga una RMM a los 12 meses. En cuanto al CEI, se muestra que el coste adicional por cada paciente que obtiene una respuesta con nilotinib es de 39 639 euros y con dasatinib es de 109 193 euros.

Tabla 2

Coste-eficacia incremental/número necesario de pacientes a tratar. Variables binarias.

	Variable evaluada	Comparador	NNT (IC 95 %)	Coste incremental frente a imatinib en diferentes dosis (€)	CEI (IC 95 %)	
					Coste adicional por cada paciente que obtiene una respuesta	También compatible con
Nilotinib frente a imatinib ENESTnd (nilotinib 300 mg/12 h)	Tasa de RMM a 12 meses	Imatinib 400 mg/día (podía aumentarse hasta 800 mg/día)	5 (4 a 7)	400 mg 7927,80 600 mg (-7942) 800 mg (-22 338)	39 639 €	31 711,2 – 55 494,6
					-32 302,5 €	(-25 842) – (-45 223,5)
					-104 171 €	(-83 336,8) – (-14 583,9)
	Tasa de RCC a 12 meses		7 (5 a 13)		55 494,6 €	39 639 – 103 061,4
Dasatinib frente a imatinib DASISION (dasatinib 100 mg/24 h)	Tasa de RCC confirmada a 12 meses		10 (6 a 34)	400 mg 18 198,90 600 mg 3810,60 800 mg (-10 663,10)	-45 223,5 €	(-323 02,5) – (-83 986,5)
					-145 839 €	(-104 171) – (-270 845)
					181 989 €	109 193,4 – 618 762,6
					38 106 €	22 863,6 – 129 560,4
					-105 631 €	(-63 378,6) – (-35 914,5)
	Tasa de RMM a 12 meses		6 (4 a 11)		109 193,4 €	72 795,6 – 200 187,9
					22 863,6 €	15 242,4 – 41 916,6
					-63 378,6 €	(-42 252,4) – (-116 194)

CEI: coste-eficacia incremental; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario de pacientes a tratar; RCC: respuesta citogenética completa; RMM: respuesta molecular mayor.
 Datos extraídos de: http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveidors_professionals/medicaments_farmacia/PHF_MHDA/arxius_informes/informe_LMC_format_CAMHDA.pdf

Estudios de farmacoeconomía: coste-efectividad/utilidad y beneficio clínico

Definir «valor» en asuntos médicos es una cuestión de importancia capital. El coste económico de un tratamiento se ha modificado por el cálculo del coste-efectividad, en el que entran conceptos cualitativos y culturales que apuntan a un nuevo paradigma que es el precio basado en valor (*value-based pricing*)⁵.

Por el momento, el criterio para recomendar la adopción o el rechazo de un tratamiento o la intervención sanitaria en función del CEI no está definido. El coste-utilidad se diferencia del coste-efectividad porque integra cantidad y calidad de vida. Actualmente el criterio que se utiliza para medir objetivamente el valor que se concede al beneficio clínico son los años ganados en calidad de vida (AVAC). En España, el valor umbral coste utilidad es de 30 000 euros/AVAC⁶, en la línea de los 100 000 dólares/AVAC de Estados Unidos y de las 30 000 libras/AVAC del National Institute for Health and Clinical Excellence.

Al margen de los estudios de farmacoeconomía realizados por las propias compañías^{7,8}, en la literatura encontramos diversos artículos que revisan los costes asociados al uso de ITC para la LMC. Una revisión de estos (tabla 3) muestra estudios muy dispares en cuanto a las variables que describen. Dos de ellos describen y evalúan la utilización de recursos y costes asociados al uso de ITC para el manejo de la LMC resistente a imatinib^{9,10}. Un trabajo realizado en Suecia evaluó el coste-efectividad a partir de los datos de los ensayos aleatorizados de dasatinib frente a imatinib 800 mg en pacientes en FC resistentes a imatinib, mostrando la superioridad de dasatinib con respecto a imatinib 800 mg evaluado mediante los AVAC¹¹. En la LMC en FC en primera línea, el trabajo de Taylor estima los costes basándose en la posible evolución de la enfermedad con los tres fármacos aprobados para la primera línea¹², y el estudio de Ovanfors estima los AVAC y compara los costes de nilotinib o imatinib utilizados en primera línea mediante el modelo de Markov¹³. Recientemente se ha publicado un análisis del impacto presupuestario tras comercialización de nilotinib en primera línea realizado en nuestro país

Tabla 3

Revisión de la literatura sobre los costes asociados al uso de los inhibidores de la tirosina cinasa.

Autor	Tratamiento	Fase de la enfermedad	Modelo	Datos de efectividad	Resultados
Simons ⁹	DS, NL	Desconocida	No relevante	Desconocidos	No
Szabo ¹⁰	DS, IM	FC, FA y FB	No relevante	Desconocidos	Costes más elevados si no hay respuesta
Ghatnekar ¹¹	DS frente a IM 800	Pacientes en FC resistentes a IM	Modelo de Markow	Del ensayo aleatorizado DS frente a IM 800	DS es CE 6880 € x AVAC
Taylor ¹²	DS, NL e IM	Pacientes de nuevo diagnóstico	Basado en la evolución de la enfermedad	DASISION y ENESTnd	AVAC DS: 12 238 libras IM: 11 506 libras NL: 12 016 libras
Ovanfors ¹³	NL 600 frente a IM 400	Pacientes de nuevo diagnóstico	Modelo de Markow	De los estudios ENESTnd e IRIS	AVAC 22 914
Giménez García ¹⁴	NL 600	Pacientes tratados de nuevo diagnóstico con NL	Modelo de impacto presupuestario	Valoración de expertos sobre resultados de ensayos y de la práctica clínica	Ahorro de -248 € el 1.º año -768 € el 2.º año -802 € el 3.º año

AVAC: años ganados en calidad de vida; CE: coste-efectividad; DS: dasatinib; FA: fase acelerada; FB: fase blástica; FC: fase crónica; IM: imatinib; NL: nilotinib.

empleando un modelo farmacoeconómico de costes directos bajo la perspectiva del Sistema Nacional de Salud y utilizando los datos epidemiológicos publicados de los ensayos ENESTnd y DASISION, y la opinión de expertos sobre el manejo clínico de la patología. Este estudio mostró que el tratamiento con nilotinib ahorraría el primer año 248 euros, el segundo año 768 euros y el tercer año 802 euros¹⁴.

Finalmente en 2012 se publica el dictamen del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)¹⁵ que concluye por un lado que las variables de respuesta citogenética completa y respuesta molecular mayor a los 12 meses son buenas variables subrogadas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Y, por otro, tras un análisis complejo y riguroso de los datos de la literatura sobre efectividad clínica y de coste efectividad no se puede concluir que exista una clara superioridad de ninguno de los ITC dado que su utilización suele realizarse de forma secuencial tras el fracaso de cada uno de ellos, lo que conforma distintas secuencias de tratamiento para pacientes en fase crónica que limitan decir cuál de ellos tiene una mejor perfil coste efectividad.

En resumen, los ITC de segunda generación nilotinib y dasatinib en pacientes de nuevo diagnóstico ofrecen una ventaja en las variables de eficacia clínica de respuesta citogenética y molecular con respecto a imatinib.

Comparaciones indirectas entre nilotinib y dasatinib no muestran diferencias para las variables de RCC o RMM a 12 o 24 meses de seguimiento.

No existen diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global entre los tres fármacos aprobados.

La utilización de nilotinib y dasatinib en segunda línea es coste-efectiva, comparada con imatinib en dosis alta.

La utilización de nilotinib y dasatinib en primera línea es coste-efectiva, comparada con imatinib en la mayoría de los escenarios, si se consideran los precios actuales y si el umbral de AVAC está entre 20 000 y 30 000 euros.

Si bien no se pueden establecer comparaciones entre nilotinib y dasatinib, el coste incremental y el NNT ofrecen mejores resultados para nilotinib que para dasatinib en los estudios que los comparan con imatinib cuando se utilizan en primera línea y a los precios de compra actuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of large group CML experts. *Blood* 2013;121(22):4439-42.
2. Kantarjian H, Fojo T, Mathison M, Zwelling LA. Cancer drugs in the United States: Justum Pretium-The just price. *J Clin Oncol* 2013;31(28):3600-4.
3. Dalziel K, Round A, Garside R, Stein K. Cost effectiveness of imatinib compared with interferon-alpha or hydroxycarbamide for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia. *Pharmacoeconomics* 2005;23(5):515-26.
4. Reed SD, Anstrom KJ, Ludmer JA, Glendenning GA, Schulman KA. Cost-effectiveness of imatinib versus interferon- α plus low-dose cytarabine for patients newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2004;101(11):2574-83.
5. Faden RR, Chalkidou K. Determining the value of drugs-the evolving British experience. *NEJM* 2011;362(14):1289-91.
6. Sacristán JA, Oliva J, del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit* 2002;16(4):334-43.
7. Novartis. Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia (CML). Unpublished Industry Submission 2011.
8. Bristol-Myers Squibb. Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia (CML). Unpublished Industry Submission 2011.
9. Simons WR, Mc Lean R, Cairns J. Comparative Cost for Required Monitoring to detect Adverse Events or Laboratory Abnormalities: Dasatinib versus Nilotinib. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009. Abstract 4524.
10. Szabo SM, Levy AR, Davis C, Holyoake TL, Cortes J. A multinational study of health state preference values associated with chronic myelogenous leukemia. *Value Health* 2007;13(1):103-11.
11. Ghatnekar O, Hjalte F, Tattaylor M. Cost-effectiveness of dasatinib versus high dose imatinib in patients with chronic myeloid leukemia (CML), resistant to standard dose imatinib. A Swedish model application. *Acta Oncol* 2010;49:851-8.
12. Taylor M, Lewis L, Patton T, et al. A disease model to predict the long-term outcomes associated with treatments for chronic myelogenous leukemia (CML). *Blood* (ASH annual meeting abstracts) 2010. Abstract 4480.
13. Ovarfors A, Stephens J, Snedecor SJ, et al. Cost effectiveness of nilotinib versus imatinib as first line treatment for newly diagnosed chronic phase (CML-CP): Swedish perspective. 2011 ASCO Meeting Abstracts. *J Clin Oncol* 2011; 29 (suppl; abstr 6572).
14. Giménez García E, Portero A, Boqué C, Echeveste A, Paz R, Castillo S, et al. Análisis del impacto presupuestario tras la comercialización de nilotinib en el tratamiento de primera línea en pacientes con leucemia mieloide crónica de nuevo diagnóstico en España. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles* 2014;11:5-14.
15. Pavey T, Hoyle M, Ciani O, Crathorne L, Jones-Hughes T, Cooper C, et al. Dasatinib, nilotinib, and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia: Systematic reviews and economic analyses. *Health Technol Assess* 2012;16(42):iii-iv, 1-277

LA CALIDAD DE VIDA EN LOS TRATAMIENTOS CON INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA

La introducción de los ITC en el tratamiento de la LMC no solamente ha influido drásticamente en el pronóstico de la enfermedad, sino también en la calidad de vida, al mejorarla de un modo evidente¹. No obstante, la consecución de una calidad de vida óptima en estos pacientes es todavía un reto.

En los ensayos clínicos, particularmente en oncología, los investigadores ponen énfasis en los efectos secundarios graves o que amenazan la vida de los pacientes, pero los de baja intensidad se suelen considerar como el precio que hay que pagar por prolongar la supervivencia². Sin embargo, en la LMC estos efectos a largo plazo inciden negativamente en un menor cumplimiento de los tratamientos, lo que, a su vez, se ha erigido como la mayor amenaza para el control de la enfermedad³. Toxicidad y calidad de vida están íntimamente relacionadas y se reconocen como factores que influyen en el mal cumplimiento intencional del tratamiento⁴.

Después de 12 años de exitosos tratamientos de la LMC con ITC, algunos de los médicos que cuidan a estos pacientes valoran que la enfermedad permite unas expectativas vitales similares a las de la población general con un mínimo impacto sobre la calidad de vida en función del beneficio vital obtenido, pero,

sin embargo, no todos los pacientes lo perciben exactamente así.

El cansancio crónico es el síntoma más frecuente comunicado en tratamientos de larga duración con imatinib y constituye el mayor factor limitante de la calidad de vida⁵, pero no es el único. El grupo de pacientes más jóvenes es el que siente más limitada su calidad de vida, incluso si evoluciona favorablemente con el tratamiento. Los motivos para ello se relacionan con la necesidad de mantener una actividad vital más alta, el miedo al futuro, la constante amenaza de la pérdida de respuesta, las revisiones médicas constantes que les recuerdan su condición de enfermos y las toxicidades mantenidas, aunque sean leves. En las mujeres jóvenes se añade la limitación para la gestación. En cambio, los pacientes de más de 60 años muestran un perfil de calidad de vida similar al de la población general^{6,7}.

La tabla 1 recoge estudios que analizan el problema, cuya característica más frecuente en las conclusiones es la necesidad de implementar este tipo de estudios en el futuro.

Los estudios que exploran el cambio de ITC para controlar toxicidades leves muestran en general una mejora en estas, pero a costa de generar otras toxicidades, lo que obliga a ser cautos con estas indicaciones de cambio cuando la toxicidad leve previa es razonablemente tolerada, sobre todo si no se observa que interfiera con el cumplimiento⁸.

Tabla 1

Revisión bibliográfica y niveles de evidencia sobre calidad de vida en LMC.

Artículo	Terapias	Nivel de evidencia (SIGN)	Conclusiones
Hahn ¹	IFN + AraC frente a imatinib	2+	Mejor calidad de vida con imatinib
Efficace ⁷	Imatinib frente a controles sanos	2-	Peor calidad de vida en jóvenes y mujeres, sin diferencias en mayores de 60 años
Efficace ⁶	IFN, TMO, ITC	1+	Necesidad de monitorizar y documentar la calidad de vida y los efectos secundarios
Phillips ¹⁰	Imatinib, nilotinib y dasatinib frente a controles sanos	2+	Peor calidad de vida «física» que en controles, sin cambio «mental». Necesidad de documentar la calidad de vida
Efficace ⁵	Imatinib	3	El cansancio crónico es el mayor efecto limitante de la calidad de vida

AraC: arabinosilcitosina; IFN: interferón; ITC: inhibidores de la tirosina cinasa; TMO: trasplante de médula ósea.

En este contexto, y con el objetivo de mejorar la calidad de vida y la adherencia al tratamiento, se precisaría:

- Monitorización de la calidad de vida mediante cuestionarios de calidad de vida específicamente adaptados a pacientes con LMC^{9,10}.
- Prestar especial atención a las toxicidades, redefiniendo lo que se considera intolerancia^{11,12}.
- Aumentar el grado de información y de soporte social que se da a estos pacientes¹³, especialmente en los grupos de edad más jóvenes y en las mujeres. A la mujer que desee quedar embarazada debemos ofrecerle una opción que le permita planificarlo con seguridad (consultar el capítulo 10).

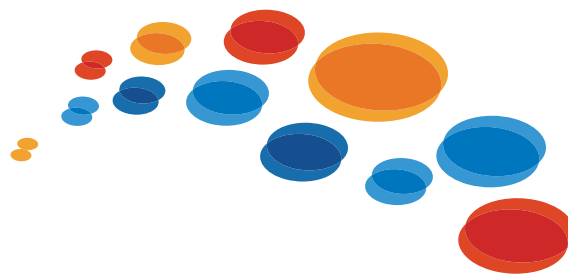
Obviamente, el impulso de esfuerzos para conseguir la curación completa de la enfermedad en ausencia de tratamiento sería la mejor solución del problema.

La calidad de vida en el paciente con leucemia mieloide crónica

- La calidad de vida se perfila como un hecho importante para conseguir el mejor cumplimiento del tratamiento y mejorar la respuesta, por lo que, en el futuro, puede constituir una herramienta para la toma de decisiones.
- Existen evidencias de que imatinib mejora la calidad de vida sobre tratamientos previos.
- Las toxicidades crónicas parecen influir en la calidad de vida y se ha observado la influencia del cansancio como factor limitante de la calidad de vida.
- No hay datos definitivos que comparen la calidad de vida con diferentes ITC, por lo que la toma de decisiones con base en la calidad de vida debe sopesarse cuidadosamente en estos momentos.
- Se deben definir cuestionarios específicos para la LMC que proporcionen datos objetivos y estandarizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, Hudgens SA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. *J Clin Oncol* 2003;21(11): 2138-46.
2. Larson RA. CML: live long and prosper. *Blood* 2011;118(17):4499-500.
3. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Szydlo R, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood* 2011;117(14):3733-6.
4. Efficace F, Rosti G, Cottone F, Breccia M, Castagnetti F, Iurlo A, et al. Profiling chronic myeloid leukemia patients reporting intentional and unintentional non-adherence to lifelong therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Res* 2014;38(3):294-8.
5. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, Cottone F, Alimena G, Deliliers GL, et al. Chronic fatigue is the most important factor limiting health-related quality of life of chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Leukemia* 2013;27(7):1511-9.
6. Efficace F, Cocks K, Breccia M, Sprangers M, Meyers CA, Vignetti M, et al. Time for a new era in the evaluation of targeted therapies for patients with chronic myeloid leukemia: inclusion of quality of life and other patient-reported outcomes. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;81(2):123-35.
7. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, Alimena G, Rosti G, Cottone F, et al. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. *Blood* 2011;118(17): 4554-60.
8. Cortés JE, Lipton JH, Miller CB, Ailawadhi S, Akard LP, Pinilla-Ibarz J, et al. Change in chronic low-grade nonhematologic adverse events and quality of life in adult patients with philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase switched from imatinib to nilotinib. *Blood* 2012;120(21):Abstract 3782.
9. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, Saussele S, Abel G, Caocci G, et al. International development of an EORTC questionnaire for assessing health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients: the EORTC QLQ-CML24. *Qual Life Res* 2014;23:825-36.
10. Phillips KM, Pinilla-Ibarz J, Sotomayor E, Lee MR, Jim HS, Small BJ, et al. Quality of life outcomes in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a controlled comparison. *Support Care Cancer* 2013;21(4):1097-103.
11. Pinilla-Ibarz J, Cortés J, Mauro MJ. Intolerance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2011;117:688-97.
12. Cornelissson M, Jabbour EJ, Welch MA. Managing side effects of tyrosine kinase inhibitor therapy to optimize adherence in patients with chronic myeloid leukemia: the role of the midlevel practitioner. *J Support Oncol* 2012;10(1):14-24.
13. Efficace F, Baccarani M, Rosti G, Cottone F, Castagnetti F, Breccia M, et al. Investigating factors associated with adherence behaviour in patients with chronic myeloid leukemia: an observational patient-centered outcome study. *Br J Cancer* 2012;107(6):904-9.



Capítulo 12

Los registros sanitarios en la leucemia mieloide crónica. Resultados de los registros españoles de leucemia mieloide crónica

José Manuel Puerta Puerta

UGC Hematología y Hemoterapia. Hospitales Universitarios Virgen de las Nieves y San Cecilio. Granada.

Luis Felipe Casado Montero

Servicio de Hematología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

M.^a Teresa Gómez Casares

Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

Pilar López Garrido

UGC Hematología y Hemoterapia. Hospitales Universitarios Virgen de las Nieves y San Cecilio. Granada.

ÍNDICE

- Objetivo de los registros en leucemia mieloide crónica y marco legal
- Resultados de los registros de leucemia mieloide crónica en España

OBJETIVO DE LOS REGISTROS EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA Y MARCO LEGAL

Definición de registro sanitario/epidemiológico

En epidemiología se aplica el término «registro» al conjunto de datos concernientes a todos los casos de una enfermedad particular o a otras condiciones relevantes de la salud en una población definida, de modo que los casos puedan ser relacionados con la población de base¹. Los registros definidos así se consideran poblacionales. Por otro lado, se denominan registros hospitalarios o clínicos a aquellos restringidos al ámbito de uno o varios hospitales o sistemas de atención clínica.

En los registros de enfermedades de base poblacional la información procede de todos aquellos centros, públicos y privados, en los que se diagnostican y/o tratan los pacientes con una determinada enfermedad. Su principal ventaja es la de disponer de un denominador poblacional, lo que permite calcular la incidencia de la enfermedad en su ámbito².

Si además se realiza seguimiento de los casos, también se podrán calcular la prevalencia y las tasas de supervivencia. Por esto, una de sus aportaciones básicas es la de proporcionar una visión de la magnitud o la carga atribuible de la enfermedad en el área geográfica que abarcan³.

Esta visión global constituye una exigencia para el control de los sesgos de selección en la realización de estudios epidemiológicos.

Sin embargo, la población de los registros hospitalarios se refiere a la propia institución y su información está limitada a los casos atendidos en ella, de modo que su utilidad es fundamentalmente clínica⁴. En ocasiones, los registros hospitalarios pueden estructurarse como una red, en torno a un determinado problema de salud, con la participación de diferentes hospitales que utilizan métodos de trabajo comunes. Por esto, los casos no pueden considerarse representativos de una población, al carecer de un denominador poblacional. Pero existen excepciones a dicha norma, ya que en ocasiones un sistema de información sanitaria de instituciones sanitarias se puede catalogar como poblacional, como es el caso de los registros de pacientes en tratamiento renal sustitutivo, con sida o afectos de leucemia mieloide crónica (LMC), porque en estas circunstancias se asume que todos los pacientes de la población son tratados en centros sanitarios y las estimaciones son poblacionales.

Objetivos

La utilidad de los registros ha sido ampliamente demostrada en aspectos de gran trascendencia, como la planificación sanitaria, el análisis de la utilización de las tecnologías sanitarias, la evaluación de la calidad de los servicios sanitarios y en investigación tanto clínico-epidemiológica como la referida a servicios sanitarios. En definitiva, argumentos sólidos para solicitar su implantación en nuestro sistema de salud.

Los registros no se comportan como elementos aislados, sino que suelen constituir uno de los eslabones que componen un sistema, ya sea en forma de proyecto de investigación, de un proyecto de evaluación, o de un sistema de información clínico, asistencial o gerencial.

La principal función de un registro es constituir un depósito de datos estructurados, previamente seleccionados y destinados a satisfacer diferentes necesidades de información. Su razón de ser fundamental está determinada por las preguntas que intenta responder dentro de un proyecto y por sus correspondientes objetivos que alcanzar, ya que el registro supone el más importante depósito de los datos de dicho proyecto⁵.

En el caso específico de los registros españoles de LMC, se tiene como objetivo principal dimensionar la LMC como hemopatía, hacer estudios epidemiológicos de incidencia y prevalencia de la enfermedad, descripción en cuanto a distribución etaria, género, índices pronósticos, tratamientos, respuestas clínicas y tolerancia a estos, con posibilidad de calcular tasas de supervivencia, como supervivencia global, libre de eventos, libre de progresión y transformación. La recogida estandarizada de un conjunto mínimo de datos permitirá la comparación de resultados entre pacientes del territorio nacional.

Metodología de un registro sanitario. Marco ético y legal

Es fundamental que los registros estén bien diseñados, con objetivos claros y precisos, dispongan de los recursos suficientes, evalúen sus resultados y permitan la comparación e integración con otros registros. El objetivo final es que generen información útil y no sean meras bases de datos inaccesibles o sin interés^{6,7}.

En los registros epidemiológicos es necesaria la identificación de los sujetos participantes para permitir dicho seguimiento y evitar la duplicidad de información. Esto hace obligatoria la solicitud de un consentimiento informado específico a los sujetos cuyos datos van a ser recogidos, o a sus tutores legales, con el que legitimar de forma ética y legal el registro^{8,9}.

En cuanto a las consideraciones éticas, se aplican las aceptadas generalmente en investigación con seres humanos, basadas en los principios de no-maleficencia, justicia, autonomía y beneficencia.

En cuanto a la normativa legal, las normas fundamentales serían:

- Ley Orgánica 15/99, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica.
- Instrumento de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), Oviedo, 4 de abril de 1997.
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.
- Declaración de Helsinki VI.
- Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.
- Directrices CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas), 2002.

RESULTADOS DE LOS REGISTROS DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN ESPAÑA

El Registro Español de Leucemia Mieloide Crónica (www.relmc.org)

Comienza su andadura en el año 2000 con el objetivo de registrar los pacientes tratados únicamente con fármacos de una nueva categoría, los inhibidores de la tirosina cinasa, y no se incluyen otras modalidades de tratamiento como el trasplante. Su objetivo fundamental es el seguimiento global del tratamiento, incluidos todos los fármacos que reciben los pacientes

a lo largo de la enfermedad, y valorar los cambios por intolerancia o por falta de respuesta. Este matiz dota al registro de una característica diferencial de los ensayos clínicos, donde se pierde la información de los pacientes que abandonan o son intolerantes. Otra peculiaridad del registro es que no existen directrices de tratamiento, sino que se registra la actividad real de los hematólogos que tratan esta enfermedad en España.

Participan un total de 15 centros a lo largo de varias regiones de España (Madrid, Castilla y León, Castilla-La Mancha, Aragón, Galicia y Cataluña). Cuenta con un cuaderno de recogida *on-line* con múltiples herramientas de exportación y análisis. Los datos de monitorización y registro se han recogido in situ por parte de personal externo a los distintos servicios (*data manager*), lo que le otorga una mayor calidad de los resultados. En la última actualización, un total de 578 pacientes se han registrado en el Registro Español de Leucemia Mieloide Crónica (RELMC). De ellos, 393 corresponden a pacientes en fase crónica de nuevo diagnóstico (tablas 1 y 2) y 185 a pacientes antiguos que habían recibido previamente otros tratamientos, la mayoría interféron alfa.

Durante estos años de andadura, el RELMC ha realizado múltiples comunicaciones a congresos nacionales e

Tabla 1

Características de los pacientes de nuevo diagnóstico en fase crónica.

n	393	
Intervalo diagnóstico-imatinib (mediana)	19 días (1-180)	
Sexo (varón/mujer)	236 (60 %)/157 (40 %)	
Edad (años)	53,9 años (15-90)	
Sokal Index	Bajo	144 (37 %)
	Intermedio	182 (47 %)
	Alto	47 (12 %)
Hasford Index	Bajo	175 (47 %)
	Intermedio	178 (48 %)
	Alto	20 (5 %)
Eutos Index	Bajo	311 (91 %)
	Alto	32 (9 %)
Tratamiento ITC	Imatinib solo	302 (76,8 %)
	Imatinib y dasatinib	43 (10,9 %)
	Imatinib y nilotinib	25 (6,3 %)
	Imatinib, dasatinib y nilotinib	23 (5,8 %)
Supervivencia libre de transformación	81,8 % estimada a 90 meses	
Supervivencia global	86,8 % estimada a 90 meses	
ITC: inhibidor de la tirosina cinasa.		

Tabla 2

Mejores resultados obtenidos en pacientes de nuevo diagnóstico con imatinib solo o imatinib y posteriormente con inhibidor de la tirosina cinasa de segunda generación (dasatinib o nilotinib); mediana de seguimiento, 54 meses.

Índice	n = 393	Respuesta citogenética completa		Respuesta molecular mayor	
		Imatinib	Imatinib solo o imatinib seguido de ITC 2.º G	Imatinib	Imatinib solo o imatinib seguido de ITC 2.º G
Sokal	Bajo	109/132 (82,6 %)	119/132 (90,1 %)	112/142 (78,9 %)	122/141 (86 %)
	Intermedio	142/162 (87,7 %)	150/162 (92,6 %)	130/174 (74,7 %)	145/174 (83,3 %)
	Alto	33/41 (80,5 %)	37/42 (88 %)	31/45 (68,9 %)	38/44 (86,3 %)
	p	0,347	0,590	0,368	0,652
Euro	Bajo	135/1588 (85,4 %)	144/158 (91,1 %)	138/172 (80,2 %)	147/170 (86,5 %)
	Intermedio	141/160 (88,1 %)	150/160 (93,7 %)	127/170 (74,7 %)	145/171 (84,8 %)
	Alto	8/16 (50 %)	12/17 (70,6 %)	9/19 (47,4 %)	12/18 (66,6 %)
	p	0,0001	0,005	0,006	0,085
Eutos	Bajo	240/280 (85,7 %)	257/280 (91,7 %)	232/301 (77 %)	255/300 (85 %)
	Alto	20/28 (71,4 %)	23/28 (82,1 %)	17/30 (56,7 %)	21/29 (72,4 %)
	p	0,047	0,091	0,014	0,0078
ITC: inhibidor de la tirosina cinasa.					

internacionales y publicaciones, especialmente sobre el significado de la hipofosfatemia, los índices de riesgo y la utilización de inhibidores de segunda generación, como dasatinib y nilotinib, en el tratamiento de rescate en pacientes con fallo o respuesta subóptima a imatinib¹⁰⁻¹⁵.

El Registro Andaluz de Leucemia Mieloide Crónica (www.registroandaluzlmc.es)

Nació en el año 2006 con el objetivo principal de dimensionar la LMC en Andalucía y conocer su carga atribuible en la comunidad autónoma. Confeccionado como un registro autonómico multicéntrico epidemiológico observacional y de base poblacional, presentado y aprobado por el Comité Autonómico de Ensayos Clínicos de Andalucía en 2006, su ámbito de estudio engloba a todos los pacientes mayores de 14 años diagnosticados de LMC en Andalucía, con autorización mediante firma del consentimiento informado específico, y pueden incluirse pacientes diagnosticados antes de la creación del Registro Andaluz de Leucemia Mieloide Crónica (RALMC). Está abierto a centros sanitarios tanto públicos como privados.

Cuenta con un cuaderno de recogida de datos *on-line*, coordinado por un hematólogo encargado de su correcto y seguro funcionamiento.

Actualmente participan en el RALMC 29 hospitales, 15 de ámbito comarcal, con un total de 544 pacientes incluidos, distribuidos por género en 57,5 % varones y 42,5 % mujeres (ratio V/M de 1,3/1), con una mediana de edad de 56 años (16-92). El 13,5 % de los pacientes son menores de 30 años, el 49,5 % se sitúan entre 31-65 años y un 37 % son mayores de 65 años. Se clasifican por índice pronóstico de Sokal en riesgo bajo el 43 %, riesgo intermedio el 37 % y riesgo alto el 20 % (tabla 3).

Con los 398 nuevos diagnósticos comunicados entre los años 2005-2011, se calculó la tasa de incidencia acumulada en Andalucía, con resultado de 0,87 casos por 100 000 habitantes/año (tasa ajustada a población europea estándar). La prevalencia estimada de LMC en pacientes adultos en Andalucía es de 660 pacientes a 1 de enero de 2014.

Tabla 3

Características del Registro Andaluz de Leucemia Mieloide Crónica a 1 de enero de 2014.

Número pacientes (n)	544
Varones	57,5 %
Mujeres	42,5 %
Ratio V/M	1,3/1
Mediana de edad al diagnóstico	56 años
	< 30 años: 13,5 %
	31-65 años: 49,5 %
	> 65 años: 37 %
Índice pronóstico de Sokal	Bajo: 43 %
	Intermedio: 37 %
	Alto: 20 %
Incidencia anual (tasa ajustada a población europea estándar)	0,87 casos por 100 000 habitantes/años

Se han realizado diversas comunicaciones del RALMC¹⁶⁻²¹. Entre ellas se encuentran un estudio sobre 30 pacientes tratados con inhibidores de la tirosina cinasa de segunda generación en primera línea fuera de ensayo clínico, con una mediana de seguimiento de 12 meses y 100 % de tasas de *BCR-ABL* < 10 % en el mes 3 de tratamiento (European Hematology Association 2013). Otro estudio sobre 142 pacientes tratados con imatinib en primera línea y monitorizados según las guías de la European LeukemiaNet (ELN) 2009, con un 74,6 % de respuestas óptimas, un 7 % de respuestas subóptimas y un 10 % de intolerantes al tratamiento (ELN meeting 2012).

El Registro Canario de Leucemia Mieloide Crónica (www.registrocanariolmc.com)

Comenzó a funcionar en el año 2009 como registro autonómico multicéntrico y observacional^{22,23}. Su ámbito de estudio engloba a todos los pacientes diagnosticados de LMC vivos en el momento de su apertura y que lo hayan autorizado mediante firma del consentimiento informado específico. Cuenta con un cuaderno de recogida de datos *on-line* coordinado por un hematólogo encargado de su correcto y seguro funcionamiento. Actualmente participan en el Registro Canario de Leucemia Mieloide Crónica 10 hospitales. Se han incluido hasta la fecha 225 pacientes con las siguientes características (tabla 4).

Tabla 4

Características de los pacientes del Registro Canario de Leucemia Mieloide Crónica²²⁻²³.

Varón/mujer n (%)	122 (51,7)/114 (48,3)
Edad, n = 235	54 (44-67,5)
Índice de Sokal, n = 226	0,83 (0,69-1)
Grupo pronóstico	
Bajo	108 (46,2)
Medio	98 (41,9)
Alto	28 (12,0)
Alguna vez en tratamiento con...	
Imatinib	180 (76,3)
Nilotinib	87 (36,9)
Dasatinib	29 (12,3)
Primer tratamiento ITC	
Imatinib	178 (75,7)
Nilotinib	39 (16,6)
Dasatinib	8 (3,4)
Ninguno de los tres tratamientos	10 (4,3)
Fase de la enfermedad, n = 227	
Crónica	223 (98,3)
Acelerada	4 (1,8)
Mantuvieron tratamiento INICIAL (según el primer tratamiento)	
Imatinib, n = 138	89 (64,5)
Nilotinib, n = 37	35 (94,6)
Dasatinib, n = 8	6 (75)
Progresión de la enfermedad, n = 210	11 (5,0)
Exitus, n = 227	16 (7,0)
Total de exitus relacionados con LMC	4 (1,8)
Tratamiento actual, n = 222	
Imatinib	116 (52,2)
Nilotinib	68 (30,6)
Dasatinib	21 (9,5)
Hidroxiurea	3 (1,4)
Paliativo	1 (0,05)
Ninguno	13 (5,9)
<i>ITC: inhibidor de la tirosina cinasa; LMC: leucemia mieloide crónica.</i>	

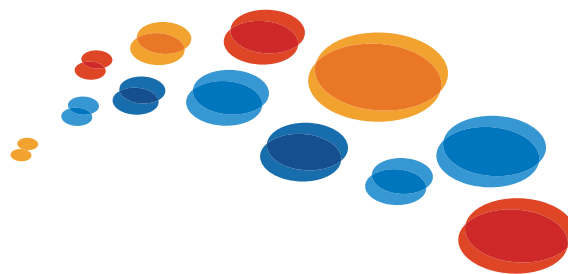
Los registros nacionales en la leucemia mieloide crónica

- Los registros son la principal fuente de información para conocer la realidad asistencial de la LMC en nuestro medio. Permiten conocer muchos aspectos que quedan fuera de los ensayos clínicos, como la efectividad de los tratamientos en el mundo real, la aplicación de las recomendaciones sobre el seguimiento y el tratamiento o la prevalencia de efectos adversos inusuales.
- Sería deseable que todos los pacientes con LMC fueran incluidos en algún registro.
- Hasta ahora, los registros españoles han actuado de forma independiente y no coordinada. Es la voluntad del GELMC aunar esfuerzos para que los distintos registros, manteniendo sus características propias, confluyan con sus datos en una plataforma común (RELMC-N), que ha visto la luz en este año, con la aprobación del CMRegistry. La reciente publicación sobre los resultados en pacientes con alarma tardía ha sido fruto de la colaboración entre registros españoles, y nos muestra que el camino que hemos emprendido es el camino a seguir²⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Last JM. A dictionary of epidemiology. New York: Oxford University Press; 1995.
2. Goldberg J, Gelfaud HM, Levy PS. Registry evaluation methods. *Epidemiol Rev* 1980;2:210-20.
3. Martínez-García C. Registros de enfermedades. Metodología y funcionamiento. *Haematologica* (Ed. Esp) 2003;87(supl 6):204-7.
4. Young JL. El Registro hospitalario de cáncer. En: Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG (eds.). Registros de cáncer. Principios y métodos. IARC Publicaciones científicas N.º 95. Lyon: IARC; 1995. p. 173-81.
5. Campillo C. Registros clínicos: recomendaciones prácticas para su creación. *Med Clin (Barc)* 2011;136(4):163-6.
6. Amenábar J. Registros sanitarios, una necesidad actual. *Nefrología* 2002;22(2): Comentario editorial.
7. Campillo C. Proyectos que fracasan en servicios de salud: una aproximación etiológica. *Gestión Clín Sanit* 2007;9:43-7.
8. Tu J, Willison DJ, Silver FL, Fang J, Richards JA, Laupacis A, et al. Impracticability of informed consent in the registry of the Canadian Stroke Network. *N Engl J Med* 2004;350:1414-21.
9. Roberts L, Wilson S. Argument for consent may invalidate research and stigmatise some patients. *BMJ* 2001;322:858.
10. Steegmann JL, Casado F. The new EUTOS score has prognostic value in the treatment of chronic myeloid leukemia (cml) outside clinical trials. *E-Letters Blood* (27 January 2012).
11. García-Gutiérrez JV, Maestro B, Casado LF, Pérez-Encinas M, Massague I, De Paz R, et al. Outcomes of chronic myeloid leukemia (CML) patients who stopped second generation tyrosine kinase inhibitors (2GTKIs) as second line treatment. Results of the CML Spanish National Registry (RELMC). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012;120:abstract 3764.
12. García-Gutiérrez JV, Maestro B, Casado LF, Pérez-Encinas M, Massague I, De Paz R, et al. Switching to a second generation TKI in chronic myeloid leukemia patients with late suboptimal response with imatinib obtained better molecular responses that the «watch and wait» approach. An experience of a multicenter registry in patients outside clinical trials. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012;120:abstract 3768.
13. Casado LF, Maestro B, García-Gutiérrez JV, Dumas MH, Massague I, Giraldo P, et al. A good adherence to ELN 09 recommendations in chronic myeloid leukemia (cml) treatment with imatinib, is associated with better outcomes in patients treated outside clinical trials. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010;116:abstract 1237.
14. Casado LF, Massague I, Giraldo P, Pérez-Encinas M, De Paz R, Martínez-López J, et al. Survival and response outcomes to different treatment schedules in CML patients starting therapy with imatinib. Results from the CML Spanish Registry (RELMC). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010;116:abstract 1237.
15. Casado LF, Massague I, Giraldo P, Pérez-Encinas M, De Paz R, Martínez-López J, et al. D. Hypophosphatemia during imatinib treatment of newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients is associated with better response. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009;114:abstract 1121.
16. Puerta JM, Molina JR, Jiménez Velasco A, López P, Arbelo E, Ruiz C, et al. La LMC en el paciente anciano. Estudio clínico epidemiológico de 149 pacientes del Grupo Andaluz de LMC entre 2005 y 2011. LV Reunión Nacional de la SEHH. Libro de publicaciones del congreso. Octubre de 2013.
17. Puerta JM, Molina JR, Arbelo E, López P, Jiménez Velasco A, Ruiz C, et al. Estudio epidemiológico de la leucemia mieloide crónica en Andalucía. Tasa de incidencia acumulada en el periodo 2005-2011 del Registro Andaluz de LMC (RALMC). LV Reunión Nacional de la SEHH. Libro de publicaciones del congreso. Octubre de 2013.
18. Puerta JM, Molina JR, Ruiz C, Jiménez Velasco A, López P, Sola R, et al. Evaluation of second-generation tyrosine kinase inhibitors efficacy and safety in novo CML-CP therapy. Results of 29 patients outside of clinical trials from CML Andalusian Group. 18th Congress of EHA.
19. Puerta JM, Arbelo E, Fernández A, López P, Molina JR, Ruiz C, et al. Contribution of the epidemiological and clinical registries to XXI century medicine. Results from the Andalusian Registry of Chronic Myeloid Leukemia (RALMC). 18th Congress of EHA.

20. Puerta JM, López P, Jiménez Velasco A, Portero MA, Molina JR, Montero I, et al. Results of the CML Andalusian Registry (RALMC). Current status of 162 Ph+ CML patients according to the ELN guidelines 2009 and to the provisional definition for second generation TKIs as first line treatment. ELN Frontiers Meeting Estambul. Noviembre de 2012. Cuaderno de abstracts del congreso.
21. Puerta JM, Tallón D, Biedma A, Avellaneda C, Berruga J, Requena C, et al. Experiencia en el tratamiento y monitorización de la leucemia mieloide crónica en fase crónica (LMC-FC) en los hospitales comarcales. Resultados de los hospitales San Juan de la Cruz de Úbeda y San Agustín de Linares. LIV Reunión Nacional de la SEHH. Libro de publicaciones del congreso. Octubre de 2012.
22. Luzardo H, González San Miguel JD, Herranz N, Brito G, Calvo-Villas JM, Tapia M, et al. Resultados del Registro Canario de LMC (RCLMC). LII Reunión anual de la SEHH. Haematologica (Ed. Esp). Vol. 95. Extraordinario nº 2. Octubre de 2010.
23. Luzardo H, Gonzalez San Miguel JD, Brito G, Herranz N, Navarro N, Tapia M, et al. Análisis de las respuestas moleculares en los pacientes tratados con imatinib en 1ª línea en el registro canario de LMC (RCLMC). ¿Son extrapolables los resultados de los grandes estudios internacionales a nuestros "paciente reales". Haematologica (Ed. Esp). Vol. 96. Extraordinario nº2. Octubre 2011. Poster 253.
24. Garcia-Gutierrez V, Puerta JM, Maestro B, Casado Montero LF, Muriel A, Molina Hurtado JR, Perez-Encinas M, Moreno Romero MV, Barba Sunol P, Sola Garcia R, De Paz R, Ramirez Sanchez MJ, Osorio S, Mata Vazquez MI, Martinez Lopez J, Sastre JL, de Los Angeles Portero M, Bautista G, Duran Nieto MS, Giraldo P, Jimenez Jambrina M, Burgaleta C, Ruiz Aredondo J, Penarrubia MJ, Requena MJ, Del Carmen Fernandez Valle M, Calle C, Paz Coll A, Hernandez-Rivas JA, Franco Osorio R, Cano P, Tallon Perez D, Fernandez delaMata M, Lopez Garrido P, Steegmann JL: Do Chronic Myeloid Leukemia patients with late "warning" responses benefit from "watch and wait" or switching therapy to a second generation tyrosine kinase inhibitor? Am J Hematol 2014.



Capítulo 13

Discontinuación y perspectivas terapéuticas futuras en la leucemia mieloide crónica

Fermín Sánchez-Guijo Martín

Servicio de Hematología. IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca.

María Consuelo del Cañizo Fernández-Roldán

Servicio de Hematología. IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca.

ÍNDICE

- Discontinuación del tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa. Bases fisiopatológicas y estrategias empleadas
- Tratamientos combinados: el interferón como ejemplo
- Nuevas dianas terapéuticas

DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA. BASES FISIOPATOLÓGICAS Y ESTRATEGIAS EMPLEADAS

Una de las cuestiones más debatidas en los últimos años con relación al uso de los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) es si es necesario un tratamiento ininterrumpido de la enfermedad o bien si es posible discontinuarlo. Tras los primeros años de empleo de imatinib en el tratamiento de primera línea de la LMC, se comunicaron los primeros casos de discontinuación del tratamiento motivados generalmente por diversas circunstancias, como el embarazo^{1,2}. Pronto quedó claro que aquellos pacientes que habían alcanzado una respuesta molecular profunda y mantenida eran capaces de permanecer en esta situación incluso durante más de un año sin tratamiento, mientras que los que no la habían alcanzado recaían precozmente^{1,2}. Este hecho sentó las bases para el diseño de los primeros ensayos clínicos de evaluación de la discontinuación

en un subgrupo de enfermos que alcanzan una respuesta molecular completa (RMC) de forma estable con imatinib, sobre lo que se volverá más adelante.

Se han desarrollado diversos modelos teóricos que explican la cinética de las células *stem* leucémicas (LSC, del inglés *leukemic stem cells*) en la LMC para justificar las dos fases que se observan en la reducción de los transcritos *BCR-ABL1* que experimentan los pacientes tratados con ITC: una fase inicial con una disminución rápida, seguida de una etapa con un descenso gradual de los transcritos³. En un trabajo que evaluó esta cinética en el contexto del estudio IRIS, se mostró que los modelos explicativos de esta predicen la depleción de LSC con el tratamiento continuado con ITC⁴.

Además, existen algunas evidencias que indican que en enfermos *BCR-ABL1* negativos se puede detectar ADN genómico *BCR-ABL1* positivo que posteriormente se negativiza tras el tratamiento continuado con imatinib⁵, lo que apoyaría de nuevo el hecho de que el tratamiento continuado puede «agotar», al menos en algunos pacientes, la capacidad de las LSC para mantener la enfermedad a largo plazo.

En la tabla 1 se incluyen los datos básicos de los principales estudios de discontinuación del tratamiento con ITC. El primer estudio prospectivo de discontinuación de tratamiento con un número alto de pacientes fue el STIM del grupo francés, en el que se incluyeron

Tabla 1

Principales estudios de discontinuación publicados.

Estudio	Inclusión	N.º pacientes	IFN previo	Criterio recaída	Tasa recaída	Seguimiento
STIM ⁶	Respuesta molecular indetectable > 2 años	100	51 %	PCR+ 2 veces en 1 mes con $\uparrow$ 1 log BCR-ABL	61 %	36 meses
TWISTER ⁸	Respuesta indetectable > 2 años tras > 36 meses de imatinib	40	53 %	Una muestra con pérdida de RMM (ratio > 0,1 %) o 2 muestras consecutivas con cualquier ratio	53 %	24 meses
Japonés ⁹	Al menos 6 meses con respuesta indetectable	43	58 %	BCR-ABL detectable	44 %	22 meses
Coreano ¹¹	Respuesta indetectable > 12 meses	14	0	PCR+ en 2 muestras consecutivas	71 %	23 meses
HOVON ¹²	RM 4,5 estable > 2 años	33	ns	BCR-ABL detectable	67 %	24 meses

IFN: interferón; ns: no significativo; RM: respuesta molecular; RMM: respuesta molecular mayor.

100 pacientes que habían alcanzado una RMC, definida como $BCR-ABL1$ IS $\leq 0,001$ % durante al menos dos años⁶. De estos pacientes, 61 tuvieron una recaída molecular (definida como un $BCR-ABL1$ IS > 0,001 %) tras una media de 30 meses de seguimiento. Fue un dato relevante que la mayor parte de estos pacientes (58 enfermos) recayeron en los primeros 7 meses de tratamiento. Frente a estos, 39 pacientes mantuvieron la respuesta molecular tras una media de 22 meses de seguimiento. Finalmente, la probabilidad de mantener la RMC a 12 y 36 meses tras la suspensión fue del 41 % y del 39 %, respectivamente⁷.

En otro estudio prospectivo realizado por el grupo australiano (estudio TWISTER), se suspendió el tratamiento en 40 pacientes con respuesta molecular 4,5 durante ≥ 2 años. Con una mediana de seguimiento de 42 meses tras suspender el tratamiento, 18 pacientes (45 %) no habían presentado recaída molecular, definida como pérdida de respuesta molecular mayor (RMM) o dos determinaciones positivas de $BCR-ABL1$, y la estimación de remisión libre de tratamiento a dos años fue del 47 %⁸.

Se estima que, con los criterios actuales de los diferentes ensayos, la población global de pacientes que pueden beneficiarse de los estudios de discontinuación con imatinib ronda el 10-20 %. Sin embargo, la cuestión más relevante es predecir qué enfermos mantendrán la respuesta a largo plazo tras la discontinuación. Parece evidente que en los estudios de discontinuación publicados existen dos tipos de pacientes: aquellos en

los que tras la suspensión del tratamiento existe una recaída molecular precoz (en los primeros 6 meses) y aquellos que se mantienen en respuesta molecular profunda a pesar de la suspensión del tratamiento y que, por tanto, en un futuro serían los que se beneficiarían de programas clínicos de discontinuación. Hasta ahora no existen factores predictivos fiables que permitan separar estos dos grupos de pacientes. Si bien en algunos estudios como el STIM el riesgo de Sokal elevado o el sexo masculino se relacionaron con un mayor riesgo de recaída molecular⁶, estos factores no se han mostrado relevantes en otros trabajos. Sí parece claro que la duración de la respuesta molecular profunda antes de suspender el tratamiento se asocia con una menor tasa de recaída molecular, quizá por lo que indicamos inicialmente que el tratamiento continuado con ITC produce una disminución progresiva de las células con capacidad de mantener la enfermedad a largo plazo. En el estudio japonés, además de la duración de la respuesta molecular profunda, el tratamiento previo con interferón (IFN) se asoció a una menor tasa de recurrencia molecular a los 12 meses⁹.

Se están evaluando otros factores biológicos que permitan predecir la recaída molecular tras la suspensión en el contexto de distintos ensayos clínicos de discontinuación de ITC. Entre ellos se incluye el análisis y la cuantificación de las LSC (en un estudio propuesto por el grupo español de leucemia mieloide crónica en el contexto de un ensayo multicéntrico internacional) o el estudio de poblaciones linfocitarias, especialmente la cuantificación de células NK circulantes (a mayor número de células

NK, menor tasa de recaída molecular tras la suspensión), pero no hay resultados definitivos por ahora.

Con respecto a los datos de suspensión del tratamiento con ITC en pacientes que están recibiendo un fármaco de segunda generación, los resultados son limitados, pues en la mayoría de los casos que se han comunicado los pacientes habían recibido tratamiento con imatinib. Se están desarrollando en la actualidad diversos ensayos clínicos de discontinuación en enfermos tratados de entrada con un ITC de segunda generación, pero aún no hay resultados publicados¹.

Una cuestión importante es que los criterios de reintroducción de tratamiento con ITC tras la suspensión son variables en los distintos estudios y van desde una positización del estudio molecular hasta una pérdida de la RMM. Las implicaciones de esta variabilidad no se conocen en el momento actual, pues, aunque en la mayoría de los casos la reintroducción del ITC se acompaña de una respuesta molecular profunda similar a la previa en la inmensa mayoría de los pacientes, esto no ocurre en todos los casos. Por este motivo, es fundamental mantener la discontinuación dentro de un ensayo clínico, siempre que no concurren situaciones excepcionales que puedan justificar la discontinuación del tratamiento, como el embarazo o diversas comorbilidades graves, tal y como se propone en las últimas recomendaciones de ELN¹⁰. En estos casos, debería discontinuarse únicamente a pacientes con una respuesta molecular profunda (respuesta molecular 4,5) mantenida durante al menos dos años y con un seguimiento molecular estricto, inicialmente mensual, para valorar reiniciar un tratamiento alternativo temporal hasta el momento del parto (por ejemplo, con IFN) o de forma indefinida si la discontinuación es por contraindicación de uso de ITC.

TRATAMIENTOS COMBINADOS: EL INTERFERÓN COMO EJEMPLO

De acuerdo con los datos mostrados anteriormente, la mayor parte de los pacientes deben continuar indefinidamente el tratamiento con ITC para mantener una respuesta molecular profunda. Además, a pesar de un cumplimiento terapéutico adecuado, algunos no consiguen alcanzar una respuesta molecular 4,0 o superior, especialmente aquellos que están en tratamiento con imatinib. Una de las razones posibles para justificar este hecho es que la mayor parte de las LSC son in-

sensibles a la acción de los ITC¹³. Por otra parte, hay mecanismos de resistencia que son independientes de la actividad cinasa de BCR-ABL, por lo que también aquí el tratamiento con ITC resultaría insuficiente¹³.

Entre los fármacos que de forma más exhaustiva se están evaluando en combinación con los ITC se encuentra el IFN- α . Este fármaco ha sido una pieza clave en el tratamiento de la LMC hasta la llegada de los ITC, y el interés por él ha recobrado fuerza por el hecho de que en algunos estudios la terapia previa con IFN- α en enfermos que han discontinuado el tratamiento con ITC se relaciona con una mejor supervivencia libre de tratamiento¹⁴. Entre los posibles mecanismos de acción del IFN- α en este contexto está el hecho de que es capaz de promover la diferenciación celular y la apoptosis de células progenitoras de LMC, a diferencia de los ITC, por lo que puede hacer a la LSC más sensible a la acción de estos¹⁵. Además, es bien conocido que el IFN- α puede producir una activación del sistema inmunitario actuando sobre células B y T, NK y dendríticas¹⁵, lo que es clave en el control de la LMC, como demuestra la experiencia del éxito del alotrasplante.

Se han realizado diversos estudios multicéntricos aleatorizados que han evaluado la combinación de imatinib e IFN- α con datos discordantes. Se mencionan aquí solo los principales. En primer lugar, el alemán CML-Study IV ($n = 1022$), estudio muy complejo que incluía las siguientes ramas: imatinib 400 mg/día frente a imatinib + IFN- α estándar (1,5-3 MU tres veces/semana) frente a imatinib 800 mg/día (adaptado a 600 mg, según la tolerancia) frente a imatinib + Ara-C frente a imatinib tras fallo a IFN- α ¹⁶. Las dos últimas ramas se cerraron precozmente. A los 12 meses, la tasa de RMM fue similar en las ramas de imatinib e imatinib + IFN- α (31 % frente a 35 %), mientras que fue superior en la rama de imatinib 800 mg/día (55 %), y la toxicidad fue similar en las tres. Los resultados del estudio francés SPIRIT son diferentes¹⁷. En este se evaluaban en pacientes *de novo* ($n = 636$) las siguientes ramas: imatinib 400 mg/día frente a imatinib 600 mg/día frente a imatinib + Ara-C frente a imatinib + interferón pegilado (peg-IFN)- α 2a. Esta última combinación produjo más respuestas moleculares y más rápidas que el resto. A modo de ejemplo, la tasa de RMM a los 12 meses fue del 57 % frente al 49 % en la rama de imatinib 600 y el 38 % de la rama de imatinib 400 mg/día. Sin embargo, el 45 % de los pacientes tuvo que suspender el peg-IFN- α 2a por toxicidad; cuando la dosis

se redujo de 90 μg /semana a 45 μg /semana, la tolerancia mejoró notablemente. Quizá el hecho de que el IFN empleado en los estudios francés (peg-IFN α -2a) y alemán (estándar) fuera diferente pueda desempeñar un papel en el resultado observado, aunque existen resultados discrepantes también en otros dos estudios pequeños fase II que emplearon peg-IFN α + imatinib frente a imatinib en monoterapia. El más importante de ellos es el del grupo nórdico¹⁸, en el que pacientes con Sokal intermedio o bajo que estaban en respuesta hematológica completa tras tres meses de tratamiento inicial con imatinib eran aleatorizados a continuar con imatinib o bien a una combinación de imatinib con la otra forma de peg-IFN, el peg-IFN α -2b. La tasa de RMM a los 12 meses fue significativamente superior en la rama de peg-IFN α -2b (82 % frente a 54 %). Sin embargo, el 61% de los pacientes de la rama de IFN discontinuaron por toxicidad (neutropenia y síntomas constitucionales) a la dosis recibida (50 μg /semana). Sin embargo, debe destacarse que incluso un tratamiento corto (3 meses) con peg-IFN α -2b mejoraba de forma significativa la tasa de RMM a los 12 meses. Un estudio del grupo del MD Anderson¹⁹ que comparaba también peg-IFN α -2b + imatinib frente a imatinib no encontró diferencias, fundamentalmente por la toxicidad de la rama del IFN, pues empleaban dosis muy superiores (hasta 150 μg /semana) a las del estudio nórdico o el SPIRIT.

Sin duda, es interesante el hecho de que la tasa de respuestas moleculares obtenidas con el tratamiento combinado de imatinib + IFN α es similar a la que obtienen los ITC de segunda generación en primera línea. Por este motivo se está evaluando de forma combinada el IFN α junto con ITC de segunda generación en diversos ensayos clínicos cuyos resultados están pendientes¹⁵. Alguno de los estudios está analizando también el papel que puede desempeñar el tratamiento de mantenimiento con IFN α , especialmente en su forma pegilada, que permite una dosis semanal o quincenal. Un trabajo reciente en el que se empleó peg-IFN α de mantenimiento (sin ITC) en pacientes que habían iniciado el tratamiento *de novo* con imatinib + peg-IFN α demostró un mantenimiento de la respuesta molecular en 15 de 20 pacientes tras una media de 2,4 años tras la suspensión de imatinib²⁰, lo que apoya la realización de nuevos estudios con un mayor número de pacientes.

Se están evaluando en la actualidad diversos fármacos potencialmente útiles para el tratamiento de la enferme-

dad al actuar específicamente sobre la LSC y sus vías de señalización o bien sobre las interacciones entre la LSC y el estroma que la mantiene. Estos estudios se están realizando tanto con ITC de segunda generación como con imatinib. En el apartado siguiente se verán las principales dianas sobre las que estos y otros agentes actúan con potencial terapéutico en la LMC.

NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS

Como se ha mencionado en diversas ocasiones a lo largo del capítulo, la LSC en la mayor parte de los pacientes es capaz de evadir la acción de los ITC, a pesar de un bloqueo de la actividad de BCR-ABL. Esto es en parte por la acción protectora del nicho medular leucémico, que contribuye a la activación de diversas vías de señalización independientes de BCR-ABL, bien mediante factores solubles y por las interacciones con la matriz extracelular o bien mediante el contacto con las propias células del estroma. Entre estas rutas de señalización se encuentran JAK-STAT, Hedgehog (Hh), Wnt/ β -catenina, proteína fosfatasa 2A (PP2A) o PI3K/AKT/mTOR, entre otras. A continuación se verá cómo estas vías y otros mecanismos (autofagia, eje CXCL12/CXCR4, araquidonato 5-lipooxigenasa [Alox5] o proteína PML [de *promyelocytic leukemia*]) pueden ser nuevas dianas terapéuticas en la LMC. También se describen de forma somera las bases o evidencias de la implicación de estas nuevas dianas en la LMC. Un esquema de las vías de señalización y las dianas potenciales en la LMC se indica en la figura 1.

JAK-STAT

Esta vía, que es la principal ruta de señalización para numerosas citocinas y factores de crecimiento²¹, se encuentra activada en la LMC. Más concretamente, JAK2 está fosforilado en células BCR-ABL+ y su bloqueo en células resistentes a imatinib disminuye *in vitro* su capacidad clonogénica^{22,23}. JAK-2 y otros componentes *downstream* de la vía como STAT3 y STAT5 están incrementados en líneas celulares Ph+ que están en contacto con el estroma y son resistentes a ITC. El bloqueo de JAK2, STAT3 y STAT5 reduce el efecto antiapoptótico de la activación de estas vías y es potencialmente útil en el tratamiento de la LMC¹⁴.

Se están desarrollando diversos ensayos clínicos que evalúan el papel de ruxolitinib (uno de los inhibidores de JAK2 ya aprobado en mielofibrosis) junto con ITC

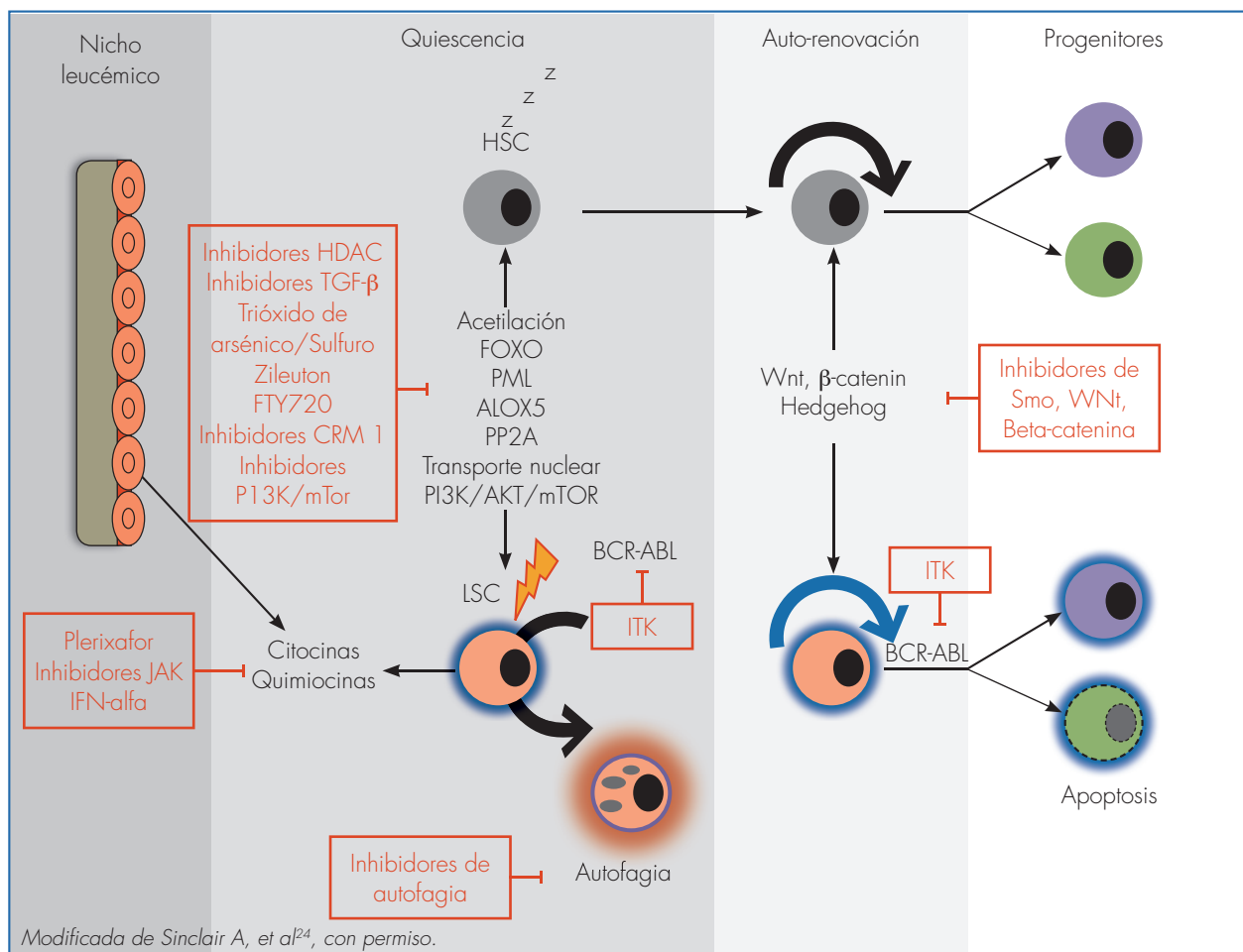


Figura 1
Nuevas dianas terapéuticas en la leucemia mieloide crónica.

en el tratamiento de la LMC¹⁴. Existen otros inhibidores de JAK2 (AG490, TG101209, ON044580) e inhibidores de STAT3 (OPB51602) potencialmente útiles en la LMC^{14,24}.

Hedgehog

Esta ruta participa activamente en la proliferación, migración y diferenciación de células progenitoras embrionarias²⁵. Diversos estudios han demostrado que la ruta Hh es esencial para el mantenimiento de la LSC en la LMC y que *smoothened* (Smo), una de las moléculas activadas tras la unión de los ligandos de Hh con el receptor patched, puede ser una nueva diana potencialmente útil en LMC. Smo está sobreexpresado en LSC y su inhibición produce depleción de los progenitores y dificultad para el desarrollo de la enfermedad en modelos murinos²⁶. Existen diversos ensayos en marcha

con inhibidores de Smo (por ejemplo, LDE225) junto con ITC, pues el tratamiento combinado se ha mostrado eficaz en modelos preclínicos²⁷. Sin embargo, algunos de los estudios con inhibidores de Smo se han suspendido debido a su toxicidad (alopecia, ageusia, rabdomiolisis).

Wnt/β-catenina

En la hematopoyesis normal esta vía de señalización está implicada en diferentes procesos que incluyen la proliferación y la autorrenovación²⁸. BCR-ABL activa directamente la vía de Wnt y la molécula efectora de la vía canónica de Wnt, que es β-catenina. Las células progenitoras de pacientes con LMC resistentes a imatinib y de aquellos que están en fases avanzadas de la enfermedad presentan sobreexpresión de β-catenina²⁹. Recientemente se ha observado que los inhibidores de

Wnt/ β -catenina y los ITC tienen una acción sinérgica en modelos preclínicos, y que bloqueando el metabolismo de las prostaglandinas con inhibidores de COX (por ejemplo, indometacina) se disminuyen los niveles de β -catenina y se produce una reducción de LSC, lo que abre nuevas opciones terapéuticas³⁰. Además, se están desarrollando diversos inhibidores directos de la vía Wnt/ β -catenina, como AV65 o PRI-724, que podrían ser útiles^{31,32}.

Proteína fosfatasa 2A

La PP2A es una proteína supresora tumoral que está infraexpresada en las LSC de pacientes con LMC³³. Los activadores de PP2A, por tanto, podrían ser efectivos en la LMC. Así, FTY720 (fingolimod), un potente activador de esta proteína, produce apoptosis y altera la capacidad clonogénica de las LSC de LMC tanto in vitro como en modelos preclínicos³⁴. Este fármaco ha sido aprobado por la Food and Drug Administration para el tratamiento de la esclerosis múltiple por sus efectos sobre el tráfico linfocitario, por lo que tiene diversos mecanismos de acción, que incluyen también la inhibición de la esfingosina 1 fosfatasa, un lípido bioactivo que interviene en la supervivencia, la migración y la proliferación celular³⁵. Aunque fingolimod no se está evaluando en la LMC, podría ser un fármaco potencialmente atractivo.

PI3K/AKT/mTOR

Este eje está implicado funcionalmente en la supervivencia celular y está mutado en numerosos tumores y hemopatías³⁶. En la LMC se ha demostrado que está disregulado por la activación de BCR-ABL y que se modifica con el tratamiento con ITC³⁷. Rapamicina es el representante inicial de este grupo de agentes³⁶. Es un fármaco ampliamente estudiado en el contexto del alotrasplante hematopoyético por su acción inmunosupresora y antitumoral³⁸. In vitro, rapamicina puede disminuir la viabilidad de células Ph+ K562³⁹. En un estudio piloto en 6 pacientes resistentes a ITC se utilizó la rapamicina y se observó una disminución del número de transcritos, pero sin obtenerse respuestas profundas⁴⁰. Se ha demostrado a nivel preclínico que otros inhibidores de la ruta como inhibidores de PI3K (GDC0941) o inhibidores duales de mTORC1/2 (KU-006394) pueden ser potencialmente útiles⁴¹. Existen también inhibidores que bloquean de forma combinada tanto PI3K como mTORC1/2 y que han mostrado

actividad in vitro y en modelos murinos de LMC; el fármaco más destacado de este grupo es NVP-BEZ235⁴¹.

Inhibidores de la autofagia

La autofagia es un proceso fisiológico que ocurre a pequeña escala en células normales y que consiste en la formación de estructuras vesiculares intracelulares de doble membrana que contienen restos de organelas citoplasmáticas deterioradas (fagolisosomas) para favorecer la supervivencia celular en condiciones de estrés⁴². La autofagia está aumentada en muchos tipos de tumores para evitar la apoptosis⁴³. En respuesta al tratamiento con ITC, las LSC de pacientes con LMC aumentan su autofagia como uno de sus mecanismos de supervivencia. Por este motivo, la adición al tratamiento estándar de fármacos que bloquean la autofagia es potencialmente atractiva en este contexto⁴⁴. Entre los fármacos que inhiben la autofagia destaca la hidroxicloroquina, un conocido fármaco antipalúdico y antirreumático. En la actualidad, hay diversos ensayos que están evaluando el tratamiento combinado de ITC con hidroxicloroquina en pacientes con enfermedad residual, por el potencial papel de este último para eliminar las LSC²⁴. También se están desarrollando otras moléculas que tienen capacidad de bloquear este proceso.

Eje CXCR4/CXCL12

El receptor CXCR4, expresado en células hematopoyéticas, y su ligando CXCL12 (también denominado SDF-1) son claves para la movilización y el anidamiento de los progenitores hematopoyéticos en el nicho medular⁴⁵. Se ha demostrado que el tratamiento con imatinib aumenta la expresión de CXCR4 en los progenitores hematopoyéticos, lo que provoca una mayor adhesión de estos al estroma medular, y por tanto una mayor protección de las LSC⁴⁶. En modelos preclínicos de LMC se ha demostrado que la adición de un inhibidor de CXCR4 (plerixafor, que está aprobado como agente movilizador hematopoyético) aumenta la sensibilidad al tratamiento con ITC⁴⁷. Se están realizando ensayos clínicos iniciales para evaluar la dosis máxima tolerada de plerixafor en pacientes con LMC antes de plantear algún ensayo de tratamiento combinado.

Araquidonato 5-lipooxigenasa

La Alox5 es una molécula clave para el mantenimiento de las LSC y es inhibida por zileuton, un fármaco apro-

bado para el asma⁴⁸. Se está evaluando en ensayos clínicos fase I la combinación de zileuton con imatinib en pacientes con LMC.

Proteína PML

La proteína PML, clave para el mantenimiento de la LSC, controla procesos de apoptosis, proliferación celular y senescencia, y está sobreexpresada en pacientes con LMC y esta sobreexpresión se relaciona con una peor respuesta al tratamiento⁴⁹.

Como es bien conocido, el trióxido de arsénico (As_2O_3) es capaz de degradar la proteína PML y, por tanto, tiene potencial terapéutico no solo en la leucemia promielocítica, sino también en la LMC⁵⁰. Por este motivo están en marcha diversos ensayos clínicos de empleo combinado de ITC (tanto imatinib como inhibidores de segunda generación) + As_2O_3 y en alguno de ellos se han obtenido resultados preliminares prometedores.

Otras dianas potenciales

Existen otras muchas dianas que podrían resultar potencialmente útiles en la LMC, algunas de las cuales ya se están evaluando junto con el tratamiento con ITC, como los inhibidores de histona deacetilasa⁵¹ vorinostat y panobinostat, cuyos resultados aún no han sido publicados. Otros fármacos potencialmente útiles son los inhibidores de HSP90⁵², los metabolitos del ácido eicosapentanoico^{53,54} o los inhibidores de CRM1⁵⁵, una carioferina que controla la exportación nuclear de ribonucleoproteínas.

Nuevos agentes que favorecen el control inmune

El ejemplo más evidente de que un adecuado control inmunitario es capaz de mantener o erradicar las LSC en pacientes con LMC son los resultados del alotrasplante de progenitores hematopoyéticos. En los últimos años se han desarrollado diversas estrategias de inmunoterapia celular basadas en la existencia de diversos

péptidos altamente expresados en células Ph+ como el péptido WT1 (*Wilms' tumor antigen 1*), PRAME y survivina, y se han realizado estudios preliminares de vacunación con células dendríticas pulsadas con estos antígenos⁵⁶. Sin embargo, los datos de mayor interés han surgido a partir del desarrollo de diversos anticuerpos monoclonales cuya función es incrementar la respuesta inmune en cáncer. Alguno de estos anticuerpos tiene acción anti-CTLA4 y otros bloquean la unión PD-1 con su ligando PDL-1⁵⁶. Estos fármacos se están evaluando en tumores sólidos (melanoma, cáncer de pulmón y carcinoma renal) con resultados favorables y aceptable tolerancia, por lo que constituyen también una herramienta que seguro será evaluada en el futuro en pacientes con LMC⁵⁷.

Discontinuación y perspectivas en la leucemia mieloide crónica

- Entre las estrategias futuras (algunas ya totalmente presentes en ensayos clínicos actuales) de abordaje terapéutico de la LMC está la discontinuación, que será posible para un número pequeño de pacientes con una respuesta molecular profunda. Los resultados de los numerosos ensayos que se están desarrollando y se desarrollarán en los próximos años ayudarán a definir qué enfermos son los más adecuados para esta estrategia, qué tratamiento previo es el más idóneo y durante cuánto tiempo ha de mantenerse para asegurar el mantenimiento de la respuesta molecular profunda tras su suspensión.
- Para el control de la enfermedad a largo plazo o bien para que la discontinuación pueda ser una realidad para un número mayor de pacientes que los que se prevé en la actualidad, seguramente sea necesaria la combinación de ITC con otros tratamientos que actúen sobre las células progenitoras leucémicas y sus interacciones con el estroma, que son claves para conseguir la erradicación de las células clonogénicas. Por último, parece que el desarrollo de fármacos que potencian la respuesta inmune antileucémica puede abrir una nueva línea de potencial desarrollo terapéutico en la LMC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Breccia M, Alimena G. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors and new approaches to target leukemic stem cells: treatment-free remission as a new goal in chronic myeloid leukemia. *Cancer Lett* 2014;347(1):22-8.
2. Mauro MJ. Striving to achieve safe, permanent treatment discontinuation in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2013;37(11):1395-403.
3. Melo JV, Ross DM. Minimal residual disease and discontinuation of therapy in chronic myeloid leukemia: can we aim at a cure? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:136-42.
4. Stein AM, Bottino D, Modur V, Branford S, Kaeda J, Goldman JM, et al. BCR-ABL transcript dynamics support the hypothesis that leukemic stem cells are reduced during imatinib treatment. *Clin Cancer Res* 2011;17(21):6812-21.
5. Sobrinho-Simoes M, Wilczek V, Score J, Cross NC, Apperley JF, Melo JV. In search of the original leukemic clone in chronic myeloid leukemia patients in complete molecular remission after stem cell transplantation or imatinib. *Blood* 2010;116(8):1329-35.
6. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, Huguet F, Nicolini F, Legros L, et al.; Intergroupe Français des Leucémies Myéloïdes Chroniques. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1029-35.
7. Mahon FX. Is going for cure in chronic myeloid leukemia possible and justifiable? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:122-8.
8. Ross DM, Branford S, Seymour JF, Schwarzer AP, Arthur C, Yeung DT, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood* 2013;122(4):515-22.
9. Takahashi N, Kyo T, Maeda Y, Sugihara T, Usuki K, Kawaguchi T, et al. Discontinuation of imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2012;97(6):903-6.
10. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122(6):872-84.
11. Yhim HY, Lee NR, Song EK, Yim CY, Jeon SY, Shin S, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia who have received front-line imatinib mesylate therapy and achieved complete molecular response. *Leuk Res* 2012;36(6):689-693.
12. Thielen N, van der Holt B, Cornelissen JJ, Verhoef GE, Gussinklo T, Biemond BJ, et al. Imatinib discontinuation in chronic phase myeloid leukaemia patients in sustained complete molecular response: a randomised trial of the Dutch-Belgian Cooperative Trial for Haemato-Oncology (HOVON). *Eur J Cancer* 2013;49(15):3242-3246.
13. Zhang H, Li S. Molecular mechanisms for survival regulation of chronic myeloid leukemia stem cells. *Protein Cell* 2013;4(3):186-196.
14. Sweet KL, Hazlehurst LA, Pinilla-Ibarz J. The one-two punch: combination treatment in chronic myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88(3):667-679.
15. Talpaz M, Hehlmann R, Quintas-Cardama A, Mercer J, Cortes J. Re-emergence of interferon-alpha in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2013;27(4):803-812.
16. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon-alpha in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(12):1634-1642.
17. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, Guerci-Bresler A, Rigal-Huguet F, Maloisel F, et al.; SPIRIT Investigators; France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques (FiLMC). et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;363(26):2511-2521.
18. Simonsson B, Gedde-Dahl T, Markevarn B, et al. Simonsson B, Gedde-Dahl T, Markevörn B, Remes K, Stentoft J, Almqvist A, et al.; Nordic CML Study Group. Combination of pegylated IFN-alpha2b with imatinib increases molecular response rates in patients with low- or intermediate-risk chronic myeloid leukemia. *Blood* 2011;118(12):3228-3235.
19. Cortes J, Quintas-Cardama A, Jones D, Ravandi F, Garcia-Manero G, Verstovsek S, et al. Immune modulation of minimal residual disease in early chronic phase chronic myelogenous leukemia: a randomized trial of frontline high-dose imatinib

- mesylate with or without pegylated interferon alpha-2b and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Cancer*. 2011;117(3):572-580.
20. Burchert A, Muller MC, Kostrewa P, Erben P, Bostel T, Liebler S, et al. Sustained molecular response with interferon alfa maintenance after induction therapy with imatinib plus interferon alfa in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(8):1429-1435.
21. Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway. *J Cell Sci*. 2004;117(Pt 8):1281-1283.
22. Samanta AK, Lin H, Sun T, Kantarjian H, Arlinghaus RB. Janus kinase 2: a critical target in chronic myelogenous leukemia. *Cancer Res*. 2006;66(13):6468-6472.
23. Xie S, Wang Y, Liu J, Sun T, Wilson MB, Smithgall TE, et al. Involvement of Jak2 tyrosine phosphorylation in Bcr-Abl transformation. *Oncogene*. 2001;20(43):6188-6195.
24. Sinclair A, Latif AL, Holyoake TL. Targeting survival pathways in chronic myeloid leukaemia stem cells. *Br J Pharmacol*. 2013;169(8):1693-1707.
25. Gupta S, Takebe N, Lorusso P. Targeting the Hedgehog pathway in cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2010;2(4):237-250.
26. Dierks C, Beigi R, Guo GR, Zirlik K, Stegert MR, Manley P, et al. Expansion of Bcr-Abl-positive leukemic stem cells is dependent on Hedgehog pathway activation. *Cancer Cell*. 2008;14(3):238-249.
27. Brechbiel J, Miller-Moslin K, Adjei AA. Crosstalk between hedgehog and other signaling pathways as a basis for combination therapies in cancer. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(6):750-759.
28. Seke Etet PF, Vecchio L, Bogne Kanga P, Nchiwan Nukenine E, Krampera M, Nwabo Kamdje AH. Normal hematopoiesis and hematologic malignancies: role of canonical Wnt signaling pathway and stromal microenvironment. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1835(1):1-10.
29. Jamieson CH, Ailles LE, Dylla SJ, Muijtjens M, Jones C, Zehnder JL, et al. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast crisis CML. *N Engl J Med*. 2004;351(7):657-667.
30. Heidel FH, Bullinger L, Feng Z, Wang Z, Neff TA, Stein L, et al. Genetic and pharmacologic inhibition of beta-catenin targets imatinib-resistant leukemia stem cells in CML. *Cell Stem Cell*. 2012;10(4):412-424.
31. Lenz HJ, Kahn M. Safely Targeting Cancer Stem Cells Via Selective Catenin Coactivator Antagonism. *Cancer Sci*. 2014 Jun 28;doi: 10.1111/cas.12471.
32. Nagao R, Ashihara E, Kimura S, Strovel JW, Yao H, Takeuchi M, et al. Growth inhibition of imatinib-resistant CML cells with the T315I mutation and hypoxia-adaptation by AV65-a novel Wnt/beta-catenin signaling inhibitor. *Cancer Lett*. 2011;312(1):91-100.
33. Perrotti D, Jamieson C, Goldman J, Skorski T. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. *J Clin Invest*. 2010;120(7):2254-2264.
34. Neviani P, Harb JG, Oaks JJ, Santhanam R, Walker CJ, Ellis JJ, et al. PP2A-activating drugs selectively eradicate TKI-resistant chronic myeloid leukemic stem cells. *J Clin Invest*. 2013;123(10):4144-4157.
35. Zhang L, Wang HD, Ji XJ, Cong ZX, Zhu JH, Zhou Y. FTY720 for cancer therapy (Review). *Oncol Rep*. 2013;30(6):2571-2578.
36. Porta C, Paglino C, Mosca A. Targeting PI3K/Akt/mTOR Signaling in Cancer. *Front Oncol*. 2014;4:64.
37. Carayol N, Vakana E, Sassano A, Kaur S, Goussetis DJ, Glaser H, et al. Critical roles for mTORC2- and rapamycin-insensitive mTORC1-complexes in growth and survival of BCR-ABL-expressing leukemic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(28):12469-12474.
38. Abouelnasr A, Roy J, Cohen S, Kiss T, Lachance S. Defining the role of sirolimus in the management of graft-versus-host disease: from prophylaxis to treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(1):12-21.
39. Li J, Xue L, Hao H, Han Y, Yang J, Luo J. Rapamycin provides a therapeutic option through inhibition of mTOR signaling in chronic myelogenous leukemia. *Oncol Rep*. 2012;27(2):461-466.
40. Sillaber C, Mayerhofer M, Böhm A, Vales A, Gruze A, Aichberger KJ, et al. Evaluation of antileukaemic effects of rapamycin in patients with imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(1):43-52.
41. Schuster K, Zheng J, Arbini AA, Zhang CC, Scaglioni PP. Selective targeting of the mTORC1/2 protein kinase complexes leads to antileukemic effects in vitro and in vivo. *Blood Cancer J*. 2011;1(9):e34.

42. Schneider JL, Cuervo AM. Autophagy and human disease: emerging themes. *Curr Opin Genet Dev.* 2014;26C:16-23.
43. Green DR, Levine B. To be or not to be? How selective autophagy and cell death govern cell fate. *Cell.* 2014;157(1):65-75.
44. Helgason GV, Mukhopadhyay A, Karvela M, Salomoni P, Calabretta B, Holyoake TL. Autophagy in chronic myeloid leukaemia: stem cell survival and implication in therapy. *Curr Cancer Drug Targets.* 2013;13(7):724-734.
45. Sharma M, Afrin F, Satija N, Tripathi RP, Gangenahalli GU. Stromal-derived factor-1/CXCR4 signaling: indispensable role in homing and engraftment of hematopoietic stem cells in bone marrow. *Stem Cells Dev.* 2011;20(6):933-946.
46. Jin L, Tabe Y, Konoplev S, Xu Y, Leysath CE, Lu H, et al. CXCR4 up-regulation by imatinib induces chronic myelogenous leukemia (CML) cell migration to bone marrow stroma and promotes survival of quiescent CML cells. *Mol Cancer Ther.* 2008;7(1):48-58.
47. Weisberg E, Azab AK, Manley PW, Kung AL, Christie AL, Bronson R, et al. Inhibition of CXCR4 in CML cells disrupts their interaction with the bone marrow microenvironment and sensitizes them to nilotinib. *Leukemia.* 2012;26(5):985-990.
48. Chen Y, Li D, Li S. The Alox5 gene is a novel therapeutic target in cancer stem cells of chronic myeloid leukemia. *Cell Cycle.* 2009;8(21):3488-3492.
49. Nakahara F, Weiss CN, Ito K. The role of PML in hematopoietic and leukemic stem cell maintenance. *Int J Hematol.* 2014;100(1):18-26.
50. Chen SJ, Zhou GB, Zhang XW, Mao JH, de The H, Chen Z. From an old remedy to a magic bullet: molecular mechanisms underlying the therapeutic effects of arsenic in fighting leukemia. *Blood.* 2011;117(24):6425-6437.
51. Okabe S, Tauchi T, Tanaka Y, Kimura S, Maekawa T, Ohyashiki K. Activity of histone deacetylase inhibitors and an Aurora kinase inhibitor in BCR-ABL-expressing leukemia cells: Combination of HDAC and Aurora inhibitors in BCR-ABL-expressing cells. *Cancer Cell Int.* 2013;13(1):32.
52. Peng C, Li D, Li S. Heat shock protein 90: a potential therapeutic target in leukemic progenitor and stem cells harboring mutant BCR-ABL resistant to kinase inhibitors. *Cell Cycle.* 2007;6(18):2227-2231.
53. Hegde S, Kaushal N, Ravindra KC, Chiaro C, Hafer KT, Gandhi UH, et al. Delta 12-prostaglandin J3, an omega-3 fatty acid-derived metabolite, selectively ablates leukemia stem cells in mice. *Blood.* 2011;118(26):6909-6919.
54. Yonezawa Y, Hada T, Uryu K, Tsuzuki T, Nakagawa K, Miyazawa T, et al. Mechanism of cell cycle arrest and apoptosis induction by conjugated eicosapentaenoic acid, which is a mammalian DNA polymerase and topoisomerase inhibitor. *Int J Oncol.* 2007;30(5):1197-1204.
55. Walker CJ, Oaks JJ, Santhanam R, Neviani P, Harb JG, Ferencik G, et al. Preclinical and clinical efficacy of XPO1/CRM1 inhibition by the karyopherin inhibitor KPT-330 in Ph+ leukemias. *Blood.* 2013;122(17):3034-3044.
56. Held SA, Heine A, Mayer KT, Kapelle M, Wolf DG, Brossart P. Advances in immunotherapy of chronic myeloid leukemia CML. *Curr Cancer Drug Targets.* 2013;13(7):768-774.
57. Ilander M, Hekim C, Mustjoki S. Immunology and immunotherapy of chronic myeloid leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2014;9(1):17-23.

