

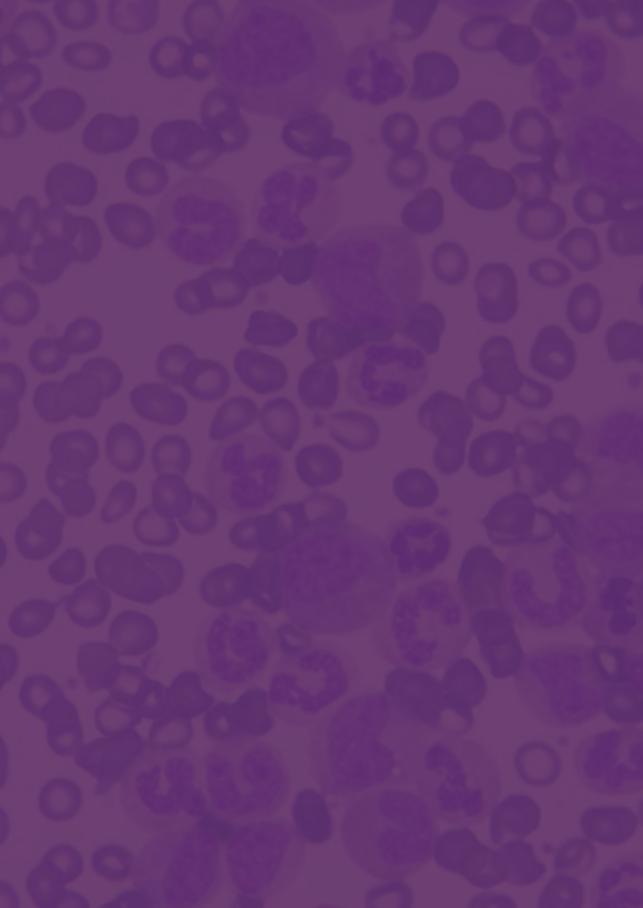
GRUPO ANDALUZ DE LMC

Coordinadores de la Guía:

Dra. Pilar López Garrido Dr. José Manuel Puerta Puerta Dra. Mª Ángeles Portero Frías

ASOCIACIÓN ANDALUZA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA





Una vez más, debo comenzar expresando mi congratulación por ser quien presente (y ya van siendo numerosas las ocasiones) el trabajo surgido de uno de los grupos articulados en el seno de la AAHH.

Nuevamente, un número importante de hematólogos andaluces nos plantean, con la elaboración de esta guía, su capacidad de trabajo coordinado y las potencialidades cualitativas que poseen y que ponen al servicio de los pacientes en lo asistencial.

Es motivo de orgullo al representar un peldaño más escalado en la búsqueda de la excelencia profesional en la que está empeñada la Hematología Andaluza. Más aún, en estos tiempos críticos donde se impone la eficiencia, más que nunca, y cuya mejor herramienta para conseguirla es el ejercicio cotidiano del rigor clínico que obliga, éticamente, a ofertar al paciente aquello que mayor beneficio puede producirle frente a su patología, fundamentados en la evidencia científica y la disminución en la variabilidad clínica en la actividad profesional. Pues bien, estos elementos citados son el objetivo de esta Guía, precisamente, en una patología que es paradigma de los avances consequidos por nuestra especialidad en la última quincena de años.

De ahí que, en la misma, haya una puesta en común útil, práctica y de fácil consulta, de las líneas de manejo más actuales y reconocidas de la Leucemia Mieloide Crónica que, por ende, van a permitir el tratamiento y seguimiento de los pacientes, indistintamente del Centro en el que hayan podido ser diagnosticados.

Valgan pues, estas líneas como reconocimiento y felicitación a los componentes del GALMC sin excepción, destacando la importancia del Registro Andaluz de LMC, bajo la tutela del Dr. José Manuel Puerta, la Coordinación de la Dra. Pilar López Garrido y la especial colaboración de la Dra. Mª Ángeles Portero Frías.

Por fin, expresaros mi orgullo de pertenencia a la AAHH y mi compromiso de apoyo a todos los hematólogos andaluces en el impulso de nuestra actividad como especialistas y la defensa de los preceptos que inspiran nuestra especialidad y que con Documentos como este, la engrandecemos y hacemos más reconocible y reconocida por la sociedad, en general y nuestros pacientes, en particular.

Enhorabuena y ánimos para continuar en esta línea, a pesar de las dificultades actuales.

ANTONIO FERNÁNDEZ JURADO

Presidente de la Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia.

Prólogo

Con la edición de la presente guía, nacida dentro del Grupo Andaluz de LMC en el seno de la Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia, deseamos ayudar a los hematólogos de nuestra comunidad para un mejor abordaje terapéutico de la LMC, con el objetivo de prestar el mejor de los tratamientos para cada uno de los pacientes, que conforman el grueso de nuestra práctica clínica diaria fuera de los ensayos clínicos.

En ella se reflejan el conjunto de evidencias científicas para el tratamiento de esta hemopatía maligna publicadas a día de hoy, el mecanismo de acción y manejo de las toxicidades de los fármacos disponibles en el tratamiento de la LMC.

A través del consenso llegado por los componentes del GALMC, hemos diseñado unos algoritmos terapéuticos y de monitorización de los pacientes con LMC, en base a las guías ESMO publicadas en 2012, guías del grupo ELN y la propia experiencia del GALMC, con el fin de constituir una herramienta común que facilite la labor diaria del abordaje de esta patología.

Mi agradecimiento a todos los componentes del grupo por su implicación en la realización de esta guía y muy especialmente al coordinador del Registro Andaluz de LMC, el Dr. José Manuel Puerta, como mi más sincero agradecimiento al Dr. Antonio Fernández Jurado, Presidente de la AAHH, por su siempre inestimable colaboración y apoyo en los proyectos del GALMC.

PILAR LÓPEZ GARRIDO

Coordinadora del Grupo Andaluz de Leucemia Mieloide Crónica. UGC Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

COORDINADORES DE LA GUÍA

Dra. Pilar López Garrido

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Dr. José Manuel Puerta Puerta

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Dra. María Ángeles Portero Frías

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

REVISOR EXTERNO

Dr. Valentín García Gutiérrez

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

AUTORES

Dra. Pilar López Garrido

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Dr. José Manuel Puerta Puerta

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Dra. Paloma García Martín

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Dra. María Teresa Vargas de los Monteros

Servicio de Genética. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Dra. María Concepción Ruiz Nuño

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

Dr. Antonio Jiménez Velasco

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

Dr. José Ramón Molina Hurtado

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Dra. Margarita Jiménez Jambrina

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital de Riotinto. Riotinto.

Dra. María José Ramírez Sánchez

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera.

Dra. Alicia Rodríguez Fernández

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Dr. Manuel González Silva

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital de la Línea. La Línea de la Concepción.

Dra. María Isabel Simón Pilo

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Virgen de Valme. Sevilla.

Dra. Ana Rosell Mas

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

Dr. Alfonso Fernández Fernández

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

Dra. Elisa Arbelo Granado

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Dra. María Ángeles Portero Frías

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Dr. José Antonio Marcos Rodríguez

Servicio de Atención Farmacéutica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Dra. María Soledad Durán Nieto

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Ciudad de Jaén. Jaén.

Dr. Ricardo Sola García

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada.

Dr. Antonio Paz Coll

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Puerto Real. Puerto Real.

Dra. María Isabel Mata Vázquez

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Costa del Sol. Marbella.

Dra. María Victoria Moreno Romero

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Dra. María José García Pérez

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Torrecárdenas. Almería.

Dra. Inmaculada Ballesteros Martín

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Comarcal de la Axarquía. Velez-Málaga.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.	INTRODUCCIÓN Y ESTUDIO INICIAL DEL PACIENTE CON LMC	7			
2.	TIPO DE RESPUESTAS AL TRATAMIENTO CON UN INHIBIDOR DE TIROSIN CINASA (ITK)	13			
3.	PRUEBAS ESPECIALES DE MONITORIZACIÓN DEL PACIENTE CON LMC 3.1. Cariotipo convencional 3.2. FISH 3.3. Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RQ-PCR)	15 15 20 23			
/.	OBJETIVO TERAPÉUTICO DEL GALMC EN EL TRATAMIENTO DE LA LMC	27			
5.	LA LMC EN SITUACIONES ESPECIALES	31			
	5.1. El paciente pediátrico con LMC 5.2. LMC y gestación. Tratamiento de la LMC durante el embarazo	31 35			
6.	EL REGISTRO ANDALUZ DE LMC (RALMC)	41			
	JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO EN FASE CRÓNICA DE LA ENFERMEDAD				
	7.1. Tratamiento con imatinib en primera línea	43			
	7.2. Tratamiento con nilotinib en primera línea	46			
	7.3. Tratamiento con dasatinib en primera línea	51			
	7.4. Tratamiento con nilotinib en segunda línea	54			
	7.5. Tratamiento con dasatinib en segunda línea	58			
	7.6. Tratamiento con bosutinib	60			
	7.7. Tratamiento con ponatinib	64			
	7.8. El papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)	67			
8.	CRITERIOS PARA LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO CON UN ITK				
	EN PRIMERA LÍNEA	71			
9.	CALENDARIO DE MONITORIZACIÓN Y CRITERIOS DE ACTUACIÓN				
	EN EL TRATAMIENTO CON ITKs DE 1ª Y 2ª GENERACIÓN	75			
	9.1. Calendario de exploraciones y pruebas según las guías				
	de monitorización del grupo ELN 2009, ESMO 2012 y NCCN 2013	75			
	9.1.1. Calendario de monitorización de los ITKs de 2ª generación				
	en 2ª línea de tratamiento tras imatinib. Definición				
	provisional ELN 2009	79			
	9.2. Inicio de tratamiento con imatinib	84			
	9.2.1. Respuesta óptima al tratamiento con imatinib	84			
	9.2.2. Intolerancia a imatinib	84			
	9.2.3. Respuesta subóptima al tratamiento con imatinib	84			
	9.2.4. Fallo al tratamiento con imatinib	85			

	9.3.	Inicio de tratamiento con nilotinib	87		
		9.3.1. Respuesta óptima al tratamiento con nilotinib	87		
		9.3.2. Intolerancia a nilotinib	87		
		9.3.3. Fallo al tratamiento con nilotinib	87		
	9.4.	Inicio de tratamiento con dasatinib	88		
		9.4.1. Respuesta óptima al tratamiento con dasatinib	88		
		9.4.2. Intolerancia a dasatinib	88		
		9.4.3. Fallo al tratamiento con dasatinib	88		
	9.5.	Recomendaciones provisionales ELN 2013 según presentación			
		personal Prof. Dr. M. Baccarani	89		
		9.5.1. Tratamientos disponibles en 2013	89		
		9.5.2. Tipos de respuestas	89		
		9.5.3. Calendario de monitorización	89		
		9.5.4. Pros y contras del cambio precoz a un ITK de 2ª generación	90		
		9.5.5. Recomendaciones prácticas	90		
10.	MANEJO PRÁCTICO DE LAS TOXICIDADES EN FASE CRÓNICA				
	DE T	RATAMIENTO	91		
	10.1	Evaluación de la severidad de efectos adversos frecuentes			
		en el tratamiento con ITKs, según la CTCAE	91		
	10.2	Toxicidad hematológica y extrahematológica asociada a imatinib	97		
	10.3	Toxicidad hematológica y extrahematológica asociada a nilotinib	103		
	10.4	Toxicidad hematológica y extrahematológica asociada a dasatinib	109		
11.	PROF	PUESTA DE ALGORITMOS TERAPÉUTICOS SEGÚN PROPUESTA			
		IMINAR GRUPO ELN, ESMO 2012 Y CONSENSO DEL GALMC	117		
	11.1.	. Primera línea de tratamiento	117		
	11.2. Tratamiento imatinib en primera línea				
	11.3. Tratamiento nilotinib en primera línea				
		. Tratamiento dasatinib en primera línea	120		
	11.5	. Tratamiento en fases avanzadas de LMC	121		
12.	LIST	A DE ABREVIATURAS	123		

1. INTRODUCCIÓN Y ESTUDIO INICIAL DEL PACIENTE CON LMC

José Manuel Puerta Pilar López Garrido

José Manuel Puerta Puerta Pilar López Garrido

La leucemia mieloide crónica (LMC), también conocida como leucemia mielógena o granulocítica crónica, se define como una enfermedad neoplásica hematológica maligna clonal de las células troncales pluripotentes^[1,2,3] encuadrada según la última clasificación de la OMS de 2008 dentro del grupo de neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC).

Es característica de la LMC la presencia, en las células hematopoyéticas de más del 90% de los pacientes diagnosticados, de una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, que conduce a la formación de un brazo largo claramente acortado de uno de los cromosomas del par 22, conocido como *cromosoma Filadelfia* (Ph). La repercusión molecular producto del intercambio de material genético entre los cromosomas 9 y 22 es el oncogén *BCR-ABL*, cuya actividad leucémica resultante, conduce a una notable expansión de las poblaciones de progenitores eritroides, granulocíticos y megacariocíticos, con una disminución de la sensibilidad de los progenitores a la regulación del proceso de hematopoyesis^[1,2,3].

Su origen acontece en la célula germinal pluripotente hematopoyética muy indiferenciada, de forma común tanto a la serie mieloide (granulomonocítica, eritrocítica y plaquetaria) como a la linfoide. Recientes estudios, por uso combinado de identificación morfológica e inmunológica de las células con las técnicas de hibridación in situ, han demostrado que son portadores del cromosoma Ph y/o del gen de fusión BCR-ABL, todos los estadios madurativos de la granulopoyesis, la eritropoyesis y la megacariopoyesis, así como en células plasmáticas, linfocitos B o incluso algunos linfocitos T CD3+.

Su cuadro clínico, biológico e histopatológico, viene determinado por una proliferación intensa de la serie granulocítica en la médula ósea, sangre periférica y otros órganos hematopoyéticos, principalmente en el bazo. Su reflejo, una intensa leucocitosis donde están representados todos los elementos madurativos de la granulopoyesis con inmadurez granulocítica, muy frecuentemente acompañada de esplenomegalia, y a menudo trombocitosis.

Desde el punto de vista evolutivo, la LMC suele cursar en tres etapas, cuyo curso es típicamente escalonado: un periodo de cronicidad comúnmente conocido como fase crónica (FC), cuya evolución desde el diagnóstico se mide en años; una fase final o crisis blástica (CB), periodo similar al de una leucemia aguda y cuyo pronóstico es mucho más desfavorable por su resistencia al tratamiento. Esta CB está precedida en muchas ocasiones por un periodo conocido como fase de aceleración (FA), con reflejo clínico de fase blástica pero sin aumento importante de blastos en sangre periférica y médula ósea^[4].

Las pruebas que se deben realizar de inicio en un paciente con sospecha de LMC serían^[5]:

ESTUDIO INICIAL EN EL PA	CIENTE CON LMC	
HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA	Prestar especial atención a posibles visceromegalias, y anotar constantes vitales básicas del paciente.	Imprescindible
HEMATIMETRÍA Y RECUENTO LEUCOCITARIO DIFERENCIAL	Imprescindible cuantificar el % de blastos, basófilos y eosinófilos en SP, para los estudios pronósticos.	Imprescindible
BIOQUÍMICA GENERAL	Incluidos Calcio y Fósforo, LDH	Imprescindible
FOSFATASA ALCALINA GRANULOCÍTICA	Diagnóstico diferencial con otros SMPC y reacciones leucemoides.	No imprescindible
ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA	Muy importante cuantificar el % de blastos en MO.	Imprescindible
BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA	Valorar el grado de fibrosis e infiltración leucémica.	No imprescindible Sí recomendable
ANÁLISIS CITOGENÉTICO CONVENCIONAL	Valorar la presencia del cromosoma Ph y la posible existencia de alteraciones citogenéticas adicionales en la clona Ph + o	Imprescindible
HIBRIDACIÓN IN SITU FLUORESCENTE	Útil en los casos de no tener cariotipo del diagnóstico, presencia de translocaciones crípticas o casos de deleción del cromosoma 9. Muestra de MO, SP o ambos.	No imprescindible. Sí recomendado en los casos citados
ESTUDIO MEDIANTE REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA EN TIEMPO REAL RQ-PCR	Estudio cualitativo- cuantitativo del tránscrito <i>BCR-ABL</i> , que permite comparar el nº de copias en cada momento. Importante para diagnóstico de tránscritos atípicos.	Imprescindible

Con los datos de las pruebas complementarias realizadas al paciente con sospecha de LMC, podríamos diferenciar si el paciente se diagnostica de inicio en FA o CB en lugar de en FC de la enfermedad.

		MDACC	Criterios OMS
CRITERIOS	Blastos (MO o SP)	≥ 15%	10-19%
DE FASE ACELERADA AI	Promielocitos + Blastos (MO o SP)	≥ 30%	-
DIAGNÓSTICO	Basófilos	≥ 20%	≥ 20%
	Plaquetas (x10°)	≤ 100	≤ 100 o ≥ 1000
	Otros	Evolución clonal	Evolución clonal
			Esplenomegalia progresiva
			Mal control de la leucocitosis
CRITERIOS	Blastos (MO o SP)		≥ 20%
DE CRISIS BLÁSTICA AL	Promielocitos + Blastos (SP)		≥ 30%
DIAGNÓSTICO	Promielocitos + Blastos (MO)		≥ 50%
	Otros		Infiltración blástica extramedular (ganglios, SNC u otros órganos).
			Grandes focos o grupos de blastos en la biopsia de MO.

Una vez llegado al diagnóstico de certeza de LMC Ph+ FC, es obligatorio estratificar al paciente desde el punto de vista pronóstico, si bien hasta nuestros días, no se han encontrado factores de riesgo de peso en el momento del diagnóstico que definan la mejor de las estrategias terapéuticas de inicio.

a) **Índice de Sokal**^[6]: establecido por JE Sokal en 1984 tras estudiar 813 pacientes diagnosticados de LMC Ph+ en fase no blástica y tratados en su mayoría con busulfán, el sistema pronóstico de Sokal, ha revalidado su utilidad en los pacientes tratados con imatinib. Mide las siguientes variables: edad del paciente al diagnóstico, tamaño del bazo medido por palpación en centímetros por debajo del reborde costal, recuento total de plaquetas y porcentaje de blastos en SP al diagnóstico. Puede calcularse con la siguiente fórmula matemática:

```
Índice de Sokal = exp [(0,0116 × (edad – 43,4)) + (0,0345 / (tamaño del bazo – 7,51)) + 0,188 × (plaquetas/700)2 – 0,563)) + 0,0887 × (blastos en SP – 2,1))]
```

Y más fácilmente en la herramienta de cálculo del índice pronóstico de Sokal en las páginas oficiales del grupo ELN y del RALMC:

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

Los grupos de riesgo se definen de la siguiente forma:

- Riesgo bajo < 0.8
- Riesgo intermedio 0.8-1.2
- Riesqo alto > 1.2
- b) Índice de Hasford (Euro score) [7]: mediante un metanálisis que estudió 1193 pacientes de distintos países europeos tratados con IFN- α en los que evaluó más de 26 variables, el sistema pronóstico de Hasford no ha podido ser validado en los pacientes tratados de novo con imatinib. Las variables que componen el modelo son: la edad del paciente al diagnóstico, el tamaño del bazo medido por palpación en centímetros por debajo del reborde costal, recuento total de plaquetas y porcentaje de eosinófilos, basófilos y blastos en SP al diagnóstico. Puede calcularse según la fórmula siquiente:

```
Índice de Hasford = [0,6666 \times edad\ (o\ cuando\ edad\ < 50\ años,\ 1\ si\ \ge 50) + 0,0420 \times tamaño\ del\ bazo\ (cm\ d.r.c.) + 0,0584 \times blastos\ (%) + 0,0413 \times eosinófilos\ (%) + 0,2039 \times basófilos\ (0\ cuando\ < 3%;\ 1\ si\ \ge 3%)\ 1,0956 \times n^o\ de\ plaquetas\ (0\ si\ < 1.500 \times 109/L;\ 1\ si\ \ge 1.500) \times 1.000]
```

Y más fácilmente en la herramienta de cálculo del índice pronóstico de Sokal en las páginas oficiales del grupo ELN y del RALMC:

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

Los grupos de riesgo se definen de la siguiente manera:

- Riesqo bajo ≤ 780
- Riesgo intermedio > 780, ≤ 1.480
- Riesgo alto > 1.480
- c) **EUTOS score**^[8]: como objetivo del grupo ELN, se estableció un registro europeo de pacientes diagnosticados de LMC Ph+ FC tratados con imatinib, registro cuyos datos han sido utilizados para desarrollar un nuevo y sencillo índice pronóstico capaz de predecir la probabilidad de alcanzar RCC en el mes 18 de tratamiento, entendiéndose como el marcador sustituto más sólido y confirmado de supervivencia^[9]. Evaluados 2060 pacientes entre 2002 y 2006, concluye que los factores predictores de más peso para conseguir RCC a los 18 meses del tratamiento con imatinib son el tamaño del bazo medido por palpación en centímetros por debajo del reborde costal y el porcentaje de basófilos en SP al diagnóstico. Su relación con la RCC se expresa con la siguiente fórmula:

EUTOS score: (7 x basófilos) + (4 x tamaño del bazo)

Puede calcularse con facilidad en la página web oficial del grupo ELN:

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

Cataloga en función del resultado a los pacientes en dos grupos:

- EUTOS score > 87, que serían pacientes con un alto riesgo de no alcanzar RCC a los 18 meses de tratamiento.
- EUTOS score < 87, que serían pacientes con bajo riesgo de no alcanzar RCC a los 18 meses de tratamiento.

- 1. Goldman J. ABC of clinical haematology. Chronic myeloid leukaemia. Br Med J. 1997;314(7081):657-660.
- 2. Rector JT, Veillon DM, Schumacher HR, Cotelingam JD. The chronic leukemias of myeloid origin. Med Lab Observer. 1998;30(12):28.
- 3. Sawyers CL. Chronic myeloid leukaemia. N Engl J Med. 1999;340(17):1330-1340.
- 4. Baccarani M, Dreyling M. Chronic myelogenous leukemia: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2009;20(suppl 4):105-107.
- 5. 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. Barcelona: Grupo Acción Médica, S.A; 2010.p9-p10.
- 6. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytuc leukemia. Blood. 1984;63:789-799.
- 7. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. J Natl Cancer Inst. 1998 Jun 3;90(11):850-858.
- 8. 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 Jul 21;118(3):686-692.
- 9. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, 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.

2. TIPO DE RESPUESTAS AL TRATAMIENTO CON UN INHIBIDOR DE TIROSIN CINASA (ITK)

José Manuel Puerta Puerta Pilar López Garrido

2. TIPO DE RESPUESTAS AL TRATAMIENTO CON UN INHIBIDOR DE TIROSIN CINASA (ITK)

José Manuel Puerta Puerta Pilar López Garrido

En el paciente tratado con un ITK, se definen tres tipos de respuestas:

Respuesta hematológica:

- Recuento de leucocitos < 10x109/L.
- Basófilos < 5%.
- Ausencia de mielocitos, promielocitos y mieloblastos en el recuento leucocitario.
- Recuento de plaquetas < a 450x109/L.
- Bazo no palpable.

Respuesta citogenética:

- Sin respuesta citogenética: metafases Ph+ > 95%.
- Mínima (RCmin): metafases Ph+ 66-95%.
- Menor (RCm): metafases Ph+ 36-65%.
- Parcial (RCP): metafases Ph+ 1-35%.
- Completa (RCC): metafases Ph+ 0%.

Respuesta molecular:

- Mayor (RMM): cociente de BCR-ABL respecto a ABL es ≤ 0,1% en la escala internacional.
- Completa (RMC): tránscritos de mRNA de BCR-ABL no detectables en dos muestras sanguíneas consecutivas de calidad adecuada, mediante PCR cuantitativa a tiempo real y PCR anidada.

Actualmente, correspondería a la reducción logarítmica de 4.0 (RM4.0), 4.5 (RM4.5) o 5 log (RM 5.0), que correspondería a una tasa de $BCR-ABL \le 0.01\%$, $\le 0.0032\%$ o $\le 0.001\%$ respectivamente en la escala internacional.

Estos tipos de respuestas condicionan nuestra conducta a seguir en función de la consecución de las mismas en los tiempos establecidos, de modo que se definen:

Respuesta óptima: La respuesta se considera óptima cuando, basándonos en los resultados actualmente disponibles sobre la evolución de los pacientes con ese grado de respuesta, la supervivencia a largo plazo se considera que va a ser adecuada.

Respuesta subóptima: Significa que, si bien el paciente puede seguir beneficiándose del tratamiento con el ITK a la dosis actual, a largo plazo es poco probable que el resultado sea tan favorable como sería de desear. Se trata en realidad de una situación transitoria hacia una respuesta óptima o hacia el fracaso. Sin embargo, al desconocerse en qué sentido evolucionará la respuesta actual del paciente, es aconsejable introducir un cambio en el tratamiento.

En las recientes guías de la European Society of Medical Oncology (ESMO) de 2012 y NCCN en su versión v3.2013, **el término de respuesta subóptima ha quedado reemplazado por el de alarma o warning**, lo que compromete a una mayor y más cuidadosa monitorización del paciente, pues éste se verá potencialmente beneficiado de un mejor tratamiento.

Fallo o fracaso: Implica que continuar administrando el fármaco a la dosis actual no es adecuado para el paciente, por lo que debe plantearse cambiar de tratamiento. La alternativa será en la mayoría de los pacientes el cambio a un inhibidor de segunda generación (o al ITK de 2ª generación alternativo en los casos de inicio de tratamiento con un ITK de 2ª generación en 1ª línea) o, en casos seleccionados (como la resistencia asociada a la mutación T315I), el trasplante alogénico.

Signos de alarma, alerta o warnings: La presencia de estos signos indica que el ITK, administrado a la dosis convencional, podría no proporcionar una respuesta adecuada, lo que obliga a hacer un sequimiento más atento de lo habitual.

- 1. Baccarani M, Cortes J, Pane F, *et al.* Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2009;27(35):6041-6051.
- 2. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling, M. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2012;23(supp 7);72-77.

3. PRUEBAS ESPECIALES DE MONITORIZACIÓN DEL PACIENTE CON LMC

María Teresa Vargas de los Monteros María Concepción Ruiz Nuño Antonio Jiménez Velasco

3. PRUEBAS ESPECIALES DE MONITORIZACIÓN DEL PACIENTE CON LMC

3.1. Cariotipo convencional

María Teresa Vargas de los Monteros

La LMC está citogenéticamente caracterizada en más del 90% de los casos, por la presencia del cromosoma Ph debido a la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, t(9;22)(q34; q11)^[1,2], dando lugar a la aparición del gen de fusión BCR/ABL.

El cariotipo convencional, es hasta ahora la técnica más empleada para el diagnóstico confirmatorio de la LMC, ya que es la única prueba capaz de detectar el cromosoma Ph. El análisis cromosómico con bandeo GTG se realiza siguiendo los protocolos establecidos en muestras de médula ósea tras cultivo de 24 o 48 horas, o de ambos y posteriormente se bandean con tripsina analizando al menos 20 metafases, y clasificándolas siguiendo la International System for Human Cytogenetic Nomenclatura.

Variantes Ph

La fusión BCR/ABL en el cromosoma derivativo 22 se encuentra presente en la gran mayoría de los pacientes con LMC, sin embargo en alrededor de un 2-10% de los casos, la fusión se genera por reordenamientos diferentes al 9q32 y al 22q11 lo que se conoce como Ph variante.

Se definen por tanto como variantes de la t(9;22) aquellas translocaciones que implican a uno o más cromosomas además del 9 y del 22. La distribución de los puntos de rotura parece tener una mayor incidencia en las bandas de diferentes cromosomas 1p36, 3p21, 5q13, 6p21, 9q22, 11q13, 12p13, 17p13, 17q21, 17q25, 19q13, 21q22, 22q12, y 22q13. Entre las variantes más frecuentes están la t(3;9;22)(p21;q34;q11) y la t(17;9;22)(q25;q34;q11) publicadas en más de 10 casos^[3]. Hoy en día la evolución clínica y pronóstico de pacientes con Ph variante tratados con imatinib, no se diferencia de los que presentan la translocación clásica^[4].

Anomalías Cromosómicas Adicionales (ACA)

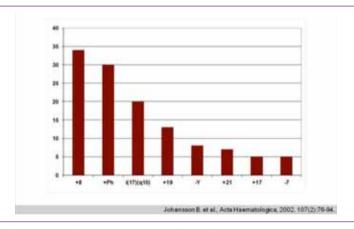
La t(9;22)(q34; q11) clásica y sus variantes suelen ser las únicas anomalías durante la fase crónica (CP) de la enfermedad, sin embargo en el 5% de casos en CP, así como, en el 60%-80% de pacientes durante la crisis blástica (BC) y en el, 45% de los casos con resistencia ITK aparecen ACA (additional chromosome anomalies).

Las ACA 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 de ACA son más frecuentes que otras^[5]. Con respecto al orden de aparición de estas

anomalías, algunos autores sugieren que el i(17q) seguido por el + 8 serían cambios primarios^[6,7] mientras que la trisomía 19 aparecería posterior. Aunque la secuencia ordenada de aparición sería primero el i(17q), seguido por el +8 y +Ph, y por último el +19^[3].

Debido a que tres de las cuatro principales ACA conllevan ganancias (+8, +19 y +Ph), son las hiperdiploídias el número modal más frecuente en las LMC con anomalías secundarias^[8,9], ya que alrededor del 50% de los casos tienen entre 47 y 50 cromosomas. La gran mayoría de los cambios secundarios en la LMC son genéticamente no balanceados como trisomías, monosomías y deleciones. Aunque durante la evolución clonal de la enfermedad podemos encontrar anomalías cromosómicas balanceadas tales como t(15;17)(q22;q12–21), inv(3)(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26), t(3;21) (q26;q22), t(7;11)(p15;p15), t(8;21)(q22;q22) y la inv(16) (p13q22)^[10-12].

Figura 1



Frecuencia de las Anomalías Cromosómicas Adicionales en LMC

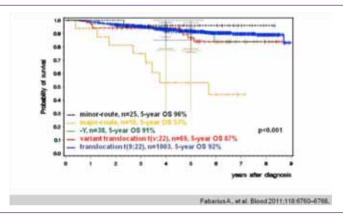
Impacto de las ACA en pacientes tratados con imatinib

Del 10 al 12% de los pacientes con LMC en FC tienen hallazgos cromosómicos asociados al diagnóstico que incluyen variantes de la translocación, ausencia del Y y verdaderas ACA que ocurren en alrededor del 5% de los pacientes. La ausencia del cromosoma Y, se observa en el 5% de los pacientes Ph+ y aunque se ha publicado que no tiene un impacto pronóstico, se sigue considerando como una anomalía de la ruta menor de ACA^[13].

La proporción de pacientes con ACA durante la CB es alrededor del 80% en el curso de la enfermedad. Los tipos de anomalías cromosómicas no están influenciadas por el tipo ITK^[14-16] y son similares al diagnóstico, durante el curso de la enfermedad y tras el tratamiento^[13]. En las recomendaciones de la ELN las ACA al diagnóstico son consideradas de mal pronóstico^[17], Fabarius y cols en su serie de 1151 pacientes Ph-concluyen que el impacto de ACA al diagnóstico es heterogéneo y que es necesario

considerar el tipo de anomalía, así la ruta mayor de ACA al diagnóstico tendría un pronóstico significativamente peor en comparación con los otros pacientes que presentaron otras anomalías^[18].

Figura 2



Impacto de las ACA al diagnóstico en pacientes Ph+ tratados con imatinib. (Probabilidad de supervivencia global)

Las ACA en el curso de la enfermedad en pacientes con LMC Ph+ (evolución clonal) son consideradas de mal pronóstico ya que se encuentran en fase acelerada de la enfermedad. El peor pronóstico ha sido publicado en pacientes con ACA de la ruta mayor y reordenamientos complejos^[18], la European Leucemia Net (ELN) definen a estas anomalías como fallo de tratamiento^[17].

La ACA en clones Ph-

Las ACA en los clones Ph- ocurren en el 5% de los casos con remisión citogenética durante el desarrollo de la enfermedad y resistencia a tratamiento ITK. Las ACA más frecuentes, (si excluimos alteraciones de dudosa implicación clínica como el -Y), son el +8, que aparece entre el 34-68% y la monosomía 7 entre 19-25% de los casos, y con mucha menor frecuencia el 5q-, el 20q- y cariotipos complejos^[18,19].

Su implicación clínica no está clara pero Deneniger y cols^[18] concluyen que el pronóstico de estos pacientes no se modifica al igual que su respuesta a imatinib. Haferlach y cols^[20] en una serie de 63 pacientes con ACA en clonas Ph– encuentran los mismos resultados excepto en los casos de monosomía 7, asociada a evolución a SMD (Síndromes Mielodisplásicos) y LMA (Leucemia Mieloide Aguda) que ya habían sido reportados por otros autores^[19].

Recomendaciones prácticas

- Las variantes de t(9q34;22q11) no tienen impacto pronóstico.
- Las ACA de la ruta mayor (+8, +Ph, i (17)(q10), +19, +21, +17 y -7) en CP al diagnóstico están asociadas a peor pronóstico.
- La evolución clonal en pacientes Ph+ está asociada a progresión de la enfermedad y resistencia a terapia.
- La aparición de clones Ph- durante la evolución de la enfermedad ocurren en alrededor del 5% de los casos y su significado clínico no está claro, aunque las anomalías del cromosoma 7 se han asociado específicamente con progresión a SMD y LMA.

- Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. Nature. 1973;243(5405):290-293.
- 2. Jabbour E, Kantarjian H. Introduction: chronic myelogenous leukemia (CML). Semin Hematol. 2007;44(1 Suppl 1):S1-S3.
- 3. Mitelman F, Johansson B, Mertens F: Recurren Chromosome Aberrations in Cancer (2001). http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/ Recurrent Aberrations.
- 4. Marzocchi G, Castagnetti F, Luatti S, Baldazzi C, Stacchini M, Gugliotta G, Amabile M, Specchia G, Sessarego M, Giussani U, Valori L, Discepoli G, Montaldi A, Santoro A, Bonaldi L, Giudici G, Cianciulli AM, Giacobbi F, Palandri F, Pane F, Saglio G, Martinelli G, Baccarani M, Rosti G, Testoni N; Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (GIMEMA) Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. Variant Philadelphia translocations: molecular-cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis. Blood. 2011 Jun 23;117(25):6793-800. doi: 10.1182/blood-2011-01-328294.
- 5. Hashimoto T, Ohtaki M, Kamada N, Yamamoto H, Munaka M: Application of log-linear model in inference on karyotypic evolution in chronic myelocytic leukemia. Environ Health Perspect 1990;87:135-141.
- 6. Heim S, Mitelman F: Cancer Cytogenetics, ed 2. New York, Wiley-Liss, 1995.
- 7. Prigogina EL, Fleischman EW, Volkova MA, Frenkel MA: Chromosome abnormalities and clinical and morphologic manifestations of chronic myeloid leukemia. Hum Genet 1978; 41:143-156.
- 8. First International Workshop on Chromosomes in Leukaemia: Chromosomes in Ph1- positive chronic granulocytic leukaemia. Br J Haematol 1978;39:305-309.
- 9. Ishihara T, Sasaki M, Oshimura M, Kamada N, Yamada K, Okada M, Sakurai M, Sugiyama T, Shiraishi Y, Kohno S-I: A summary of cytogenetic studies on 534 cases of chronic myelocytic leukemia in Japan. Cancer Genet Cytogenet 1983;9:81-92.
- 10. Mitelman F, Johansson B, Mertens F: Database of Chromosome Aberrations in Cancer (2001). http://cqap.nci.nih.gov/Chromosomes/ Mitelman.
- 11. Pintado T, Ferro MT, San Roman C, Mayayo M, Larana JG: Clinical correlations of the 3q21;q26 cytogenetic anomaly. A leukemic or myelodysplastic syndrome with preserved or increased platelet production and lack of response to cytotoxic drug therapy. Cancer 1985; 55:535-541.

- 12. Heim S, Egelund Christensen B, Fioretos T, Sörensen A-G, Tinggaard Pedersen N: Acute myelomonocytic leukemia with inv(16)(p13q22) complicating Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia. Cancer Genet Cytogenet 1992;59:35-38.
- Haferlach C, Bacher U, Schnittger S, Weiss T, Kern W, Haferlach T. Similar patterns of chromosome abnormalities in CML occur in addition to the Philadelphia chromosome with or without tyrosine kinase inhibitor treatment. *Leukemia*. 2010;24(3):638-640.
- 14. Cortes JE, Talpaz M, Giles F, et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. Blood. 2003;101(10): 3794-3800.
- 15. Schoch C, Haferlach T, Kern W, et al. Occurrence of additional chromosome aberrations in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate. *Leukemia*. 2003; 17(2):461-463.
- 16. Verma D, Kantarjian H, Shan J, et al. Survival outcomes for clonal evolution in chronic myeloid leukemia patients on second generation tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer*. 2010;116(11): 2673-2681.
- Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2009;27(35):6041-6051.
- 18. 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 Dec 22;118(26):6760-8.
- 18. Deininger MW, Cortes J, Paquette R, Park B, Hochhaus A, Baccarani M, Stone R, Fischer T, Kantarjian H, Niederwieser D, Gambacorti-Passerini C, So C, Gathmann I, Goldman JM, Smith D, Druker BJ, Guilhot F. The prognosis for patients with chronic myeloid leukemia who have clonal cytogenetic abnormalities in Philadelphia chromosome-negative cells. Cancer. 2007;110: 1509-19.
- 19. Jabbour E, Kantarjian HM, Abruzzo LV, O'Brien S, Garcia- Manero G, Verstovsek S, Shan J, Rios MB, Cortes J. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome negative metaphases appearing during imatinib mesylate therapy in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. Blood. 2007;110:2991-5.
- Haferlach, Rieder H, Lillington DM, Dastugue N, Hagemeijer A, Harbott J, Stilgenbauer S, Knuutila S, Johansson B, Fonatsch C.. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007,110:Abstract 4541.

3.2. FISH

María Concepción Ruiz Nuño. Antonio Jiménez Velasco

Como ha sido explicado profundamente en el capítulo anterior, la LMC se caracteriza por la translocación recíproca t(9;22)(q34.1,q11.2) que provoca la aparición del gen de fusión BCR/ABL1. En la mayoría de los casos esto se traduce en la aparición en el cariotipo de metafases con un cromosoma derivativo 22 (der22) característico llamado Philadelphia (Ph). El punto de rotura de ABL es constante pero el de BCR varía, dando lugar a los diferentes transcritos encontrados. Además en torno a un 10% de los pacientes tienen translocaciones variantes o atípicas con deleciones del der9 y/o der22 que pueden pasar desapercibidas con la citogenética convencional o la PCR.

En otros casos, reordenamientos citogenéticamente visibles pueden no detectarse debido a mala morfología, falta de células neoplásicas en división o selección de células normales en el cultivo. En estos casos se recomienda el uso de esta técnica para confirmar el diagnóstico.

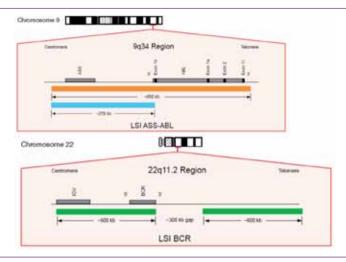
Fundamentos de la técnica FISH

La FISH es una técnica que permite detectar y localizar secuencias específicas de ADN o ARN sobre preparaciones cromosómicas, extensiones celulares y cortes de tejido. Su ventaja sobre la citogenética convencional radica básicamente en que se puede realizar tanto en núcleos en interfase como en metafase y que la sensibilidad es mayor al permitir análisis de mayor número de células.

Se utilizan pequeñas cadenas de ADN marcadas con fluorocromos, a las que se llama sondas, que se van a unir específicamente a una zona del ADN de nuestra muestra para la que son complementarias, tras someterlas a un proceso de desnaturalización e hibridación posterior. Si la muestra tiene la alteración, al observarla al microcopio de fluorescencia aparecerá una señal fluorescente correspondiente a la sonda que ha hibridado. En el caso de BCR/ABL hay multitud de sondas comerciales que en general marcan bcr de color verde y abl de color rojo (figura 1). Adicionalmente algunas aportan una tercera señal aqua (azul) para la región 9q34 (ASS) como control interno. Es necesario contar un mínimo de 200 núcleos en interfase y se considera positivo si se encuentra >1% de núcleos positivos, teniendo en cuenta que al diagnóstico con alta carga tumoral el porcentaje de células positivas debe ser mayoritario.

Dependiendo del punto de rotura aparecen los diferentes tránscritos y diferentes patrones de hibridación (ver figura 2). En el patrón normal si la prueba es negativa encontraremos dos señales rojas y dos verdes por separado correspondientes a las dos copias de abl y bcr respectivamente (2R,2G). En el caso de que exista el reordenamiento típico (un 75% de los casos aproximadamente) aparecen dos señales de fusión rojo-verde correspondientes al gen fusionado y una roja y otra verde residuales (2F,1R,1G). Pero podemos encontrar otros patrones de hibridación atípicos en

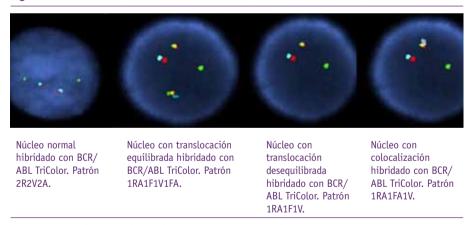
Figura 1



Católogo Sondas Vysis DNA- FISH. Cortesía de IZASA

casos de otras parejas implicadas en la translocación, deleciones de 9q o del der(22q) o Ph supernumeario. Este último suele asociarse a progresión clonal y es una de las principales vías de evolución clonal observada en la crisis blástica.

Figura 2



Imágenes católogo sondas Vysis DNA- FISH. Cortesía de IZASA

Recomendaciones de uso en LMC para diagnóstico y seguimiento

En las recomendaciones de la ELN aparece la realización de FISH convencional al diagnóstico al menos en los casos en los que no se obtienen metafases o existen translocaciones crípticas o sospecha de deleción del der9. No así para el seguimiento por la menor sensibilidad de la técnica comparada con la biología molecular. Se

puede realizar en muestras tanto de médula ósea como en sangre periférica, incluso en extensiones de sangre total.

En las guías de ELN de 2006 este dato era importante ya que la existencia de la deleción de der(9) se ha asociaba a peor pronóstico, aunque en la última revisión de 2009 se pone en duda este dato. En publicaciones posteriores de 2010 del grupo italiano se corrobora el hecho de que la presencia de la deleción del der(9) no influye en el curso de la enfermedad en pacientes con LMC en fase crónica temprana tratados con imatinib. Por todo esto estamos a la espera de nuevas recomendaciones ELN.

En las guías NCCN 2013 se considera un método aceptable para confirmar el diagnóstico si no es posible obtener producto de médula para cariotipo, pero no en la monitorización. En las guías ESMO también publicadas recientemente, hacen la misma salvedad, recomendando su uso en la monitorización en sangre periférica sólo si no se tiene producto de médula ósea y no se tiene acceso a realizar pruebas de biología molecular. Remarcan el hecho de que no se podrá catalogar el tipo de respuesta citogenética, solo si es completa o no (si encuentra <1% de núcleos con la translocación sobre 200 núcleos analizados en interfase).

- 1. Primo D, Tabernero MD, Rasillo A, et al. Patterns of BCR/ABL gene rearrangements by interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) in BCR/ABL leukemias: incidence and underlying genetic abnormalities. Leukemia. 2003;17(6):1124-9.
- Lim TH, Tien SL, Lim P., "The incidencia and patterns of BCR/ABL rearrangements in CML using FISH. Ann Acad Med Singapore 2005;34:533-8.
- IV Curso de Hibridación in situ fluoresecente aplicada al diagnóstico hematológico. Libro de ponencias. Directora Blanca Espinet. Laboratorio Citogenética y Biología Molecular IMAS-IMIN. FEHH. Febrero 2007.
- 4. Siu L, Ma E, Wong WS, *et al.* Application of tri-colour, dual fusion fluorescence in situ hybridization (FISH) system for the characterization of *BCR-ABL1* fusion in chronic myelogenous leukaemia (CML) and residual disease monitoring. BMC Blood Disord. 2009;9:4.
- 5. Baccarani M, et al. CML: and update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2009 27(35): 6041-6051.
- 6. Castagnetti F, et al. Deletions of the derivative chromosome 9 do not influence the response and the outcome of CML in early chronic phase treated with imatinib mesylate: GIMEMA CML Working party analysis. J Clin Oncol 2010, 28 (16): 2748-2754.
- 7. Pooman PJ, et al. "Fluorescence in situ hybridization patterns of BCR/ABL1 fusion in CML at diagnosis. Indian Journal Path and Microb. 2012; 55(3): 347-351.
- 8. Esan OA, et al. Patterns of BCR/ABL gene rearrangements in CML with complex t(9;22) using FISH. J Assoc Genet Technol. 2012; 38(1): 5-7.
- 9. Baccarani M, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2012, 23 (Supplement 7): 72-77.

3.3. Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RQ-PCR) Antonio Jiménez Velasco. María Concepción Ruiz Nuño

Estudio inicial del reordenamiento *BCR-ABL1* e interpretación del informe de resultados

La introducción de imatinib (IM) y de los ITKs de segunda generación (nilotinib y dasatinib) en el arsenal terapéutico de la LMC, han cambiado radicalmente no sólo el tratamiento y pronóstico de la LMC, sino también el seguimiento clínico, citogenético y molecular de los pacientes.

Mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (RQ-PCR) para detectar *BCR-ABL1*, es posible monitorizar la cantidad de enfermedad residual o respuesta molecular que presenta un paciente durante el curso del tratamiento. La correcta cuantificación de la respuesta molecular mediante la RQ-PCR es fundamental, ya que tiene implicaciones pronósticas en la evolución de los pacientes y en la toma de decisiones terapéuticas^[1]. Con la reciente aprobación del uso de nilotinib y dasatinib en el tratamiento de primera línea, la profundidad de la respuesta molecular (RM) es mayor y la monitorización de *BCR-ABL1* toma todavía más importancia clínica^[2,3].

Cuando solicitamos un estudio del reordenamiento *BCR-ABL1*, es por dos motivos, bien ante la sospecha clínica de un nuevo diagnóstico de LMC o bien para el seguimiento de un paciente sometido a tratamiento. Es importante distinguir estas dos situaciones, ya que el método de PCR utilizado en el laboratorio debe ser diferente.

1. Ante una muestra con **sospecha diagnóstica de LMC**, el laboratorio debería analizar no sólo los reordenamientos más frecuentes o típicos, es decir e14a2 (b3a2) y e13a2 (b2a2) presentes en más del 95% de las LMC, si no que también debería incluir al menos, los transcritos en los que está implicado el exón a3 de *ABL1* (e14a3 y e13a3).

Ante la sospecha diagnóstica de una LMC, es imprescindible el análisis citogenético convencional o cariotipo, no podemos quedarnos tranquilos sólo con tener una PCR de *BCR-ABL1* negativa para excluir el diagnóstico. Existe una situación especial en la que sería necesario realizar el estudio de reordenamientos *BCR-ABL1* atípicos o poco frecuentes, como son aquellos pacientes en los que el cariotipo claramente identifica la t(9;22)(q34;q11) y la PCR para *BCR-ABL1* es negativa. Esta situación con toda probabilidad indica que en el laboratorio de genética molecular se han limitado a estudiar sólo los reordenamiento clásicos, anteriormente mencionados. En estos casos, debemos comunicar al laboratorio la situación y que éste realice un estudio más profundo centrado en los transcritos atípicos *BCR-ABL1* (e19a2/a3) o los reordenamientos del exón 6-8 de *BCR*)^[4,5]. Identificar en el momento del diagnóstico el reordenamiento implicado en la t(9;22)(q34;q11) es imprescindible, ya que nos va a permitir poder realizar posteriormente el seguimiento molecular y además establecer

si el pronóstico de estos pacientes al tratamiento con ITKs es el mismo que el de los pacientes con transcritos típicos.

2. Seguimiento cuantitativo de BCR-ABL1 mediante RQ-PCR

El estudio IRIS estableció la respuesta molecular mayor (RMM) a los 18 meses de iniciado el tratamiento con imatinib como uno de los objetivos terapéuticos. Desde entonces, realizar una correcta cuantificación de *BCR-ABL1* mediante RQ-PCR es fundamental para el correcto seguimiento y monitorización de los pacientes. Cuando una misma muestra es analizada por distintos laboratorios, el resultado de *BCR-ABL1* puede variar entre ellos de forma significativa. Esto es debido al empleo en cada laboratorio de métodos diferentes en los distintos pasos de la RQ-PCR (extracción de ARN, síntesis de cDNA, amplificación, gen control, etc.), para evitar esta disparidad en los resultados es necesario que cada laboratorio realice la técnica según los estándares internacionales y disponga de un factor de conversión (FC), o bien realice la RQ-PCR mediante un método comercial que lo incorpore. Cuando aplicamos el FC estamos normalizando los resultados de la RQ-PCR y éstos serán comparables entre distintos laboratorios y estarán expresados en escala internacional (IS)^[6-8].

Para establecer la razón de *BCR-ABL1* frente al gen control (*ABL1, BCR* o *GUS*) se utiliza la siguiente fórmula:

(nº de copias de BCR-ABL1 / nº de copias del gen control) x 100

Como hemos comentado anteriormente, este resultado habrá que multiplicarlo FC del laboratorio para poder expresar el nivel de *BCR-ABL1* en IS.

La fórmula final sería:

Razón o Ratio BCR-ABL115:

(nº de copias de BCR-ABL1 / nº de copias del gen control) x 100 x FC

Con estas premisas metodológicas, podemos definir distintos tipos de respuesta molecular^[9].

Definiciones de RM:

- **RMM:** *BCR-ABL1*^{IS} ≤ 0.1 %.
- RM4.0 cuando $BCR-ABL1^{IS}$ es \leq 0.01%, o bien $BCR-ABL1^{IS}$ es indetectable pero el número de copias del gen control ABL1 es \geq 10.000 y \leq 32.000.
- RM4.5 cuando BCR-ABL1^{IS} es \leq 0.0032%, o bien BCR-ABL1^{IS} es indetectable pero el número de copias del gen control ABL1 es \geq 32.000 y \leq 100.000.
- RM5.0 cuando BCR-ABL1^{IS} ≤0.001%, o bien BCR-ABL1^{IS} es indetectable pero el número de copias del gen control ABL1 es ≥ 100.000.

3. Relación entre el nivel de BCR-ABL1 y la respuesta Citogenética

Aunque realmente no debemos comparar los niveles de expresión de *BCR-ABL1* con el número de metafases Philadelphia positivas del cariotipo, existe una estrecha correlación entre ambos valores^[10]. Esto puede ser de utilidad u orientación sobre el tipo de respuesta citogenética del paciente cuando en el cariotipo no se hayan obtenido metafases por falta de crecimiento en el cultivo celular, pero no debemos conformarnos en utilizar esta aproximación para no realizar el seguimiento citogenético indicado. La relación queda reflejada en la tabla inferior:

RESPUESTA CITOGENÉTICA		
BCR-ABL1 ^{IS} >10%	No respuesta Citogenética Mayor	
<i>BCR-ABL1</i> ^{IS} >1% ≤10%	Respuesta Citogenética Mayor	
BCR-ABL1 ^{IS} ≤1%	Respuesta Citogenética Completa	

- 1. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Muller 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 Nov 11;116(19):3758-65.
- 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 Jun 17;362(24):2251-9.
- 3. 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 Jun 17;362(24):2260-70.
- 4. Burmeister T, Reinhardt R. A multiplex PCR for improved detection of typical and atypical *BCR-ABL* fusion transcripts. Leuk Res. 2008 Apr;32(4):579-85.
- 5. 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 May;20(5):886-8.
- 6. Branford S, Fletcher L, Cross NC, Muller MC, Hochhaus A, Kim DW, et al. Desirable performance characteristics for BCR-ABL measurement on an international reporting scale to allow consistent interpretation of individual patient response and comparison of response rates between clinical trials. Blood. 2008 Oct 15;112(8):3330-8.
- 7. Lopez-Jorge CE, Gomez-Casares MT, Jimenez-Velasco A, Garcia-Bello MA, Barrios M, Lopez J, et al. Comparative study of *BCR-ABL1* quantification: Xpert assay, a feasible solution to standardization concerns. Ann Hematol. 2012 Aug;91(8):1245-50.
- 8. 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 Nov 25;116(22):e111-7.

- 9. 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 Apr;153(2):179-90.
- 10. Foroni L, Gerrard G, Nna E, Khorashad JS, Stevens D, Swale B, *et al.* Technical aspects and clinical applications of measuring *BCR-ABL1* transcripts number in chronic myeloid leukemia. Am J Hematol. 2009 Aug;84(8):517-22.

4. OBJETIVO TERAPÉUTICO DEL GALMC EN EL TRATAMIENTO DE LA LMC

José Manuel Puerta Puerta Paloma García Martín José Ramón Molina Hurtado Pilar López Garrido

4. OBJETIVO TERAPÉUTICO DEL GALMO EN EL TRATAMIENTO DE LA LMC

José Manuel Puerta Puerta Paloma García Martín José Ramón Molina Hurtado Pilar López Garrido

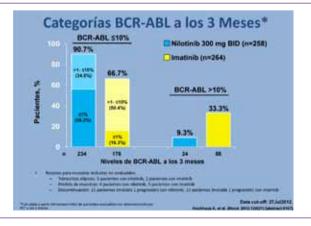
El GALMC, con los datos disponibles en la actualidad, establece la consecución de la RM, cada vez más profunda y temprana, como el principal objetivo en nuestros pacientes con LMC tratados con ITKs (teniendo en cuenta la individualización de cada uno de ellos), ya que alcanzar la RM de forma profunda y rápida se ha definido como un excelente factor pronóstico.

Esto queda reflejado en el estudio del Dr. Hehlmann (CML-Study IV) que concluye que independientemente del tratamiento utilizado, aquellos pacientes que alcanzaron RM 4.0 y, con más claridad, aquéllos que consiguieron RMC, tuvieron una mejor SG y SLP, en comparación con los pacientes que no alcanzaban esta profunda respuesta^[1].

Asimismo, tal y como menciona el Dr. Marin en su publicación de JCO^[2], el tercer mes de tratamiento es clave para el pronóstico del paciente. Los pacientes con un nivel de transcripción de más de 9,84% a los 3 meses de tratamiento presentaron menor probabilidad de supervivencia global a los 8 años que aquéllos con menores niveles de transcritos (56,9% vs. 93,3%, p <.001), menores tasas de SLP (57% vs. 92,8%, p<.001) y menores tasas de RCC (21,7% vs. 99,4%, p <.001). Esta información nos permitirá, por tanto, una posible intervención precoz.

En el análisis Landmark en el estudio ENESTnd a 48 meses de seguimiento^[3], al mes 3 de tratamiento, quedó demostrada esta superioridad de respuesta en los pacientes aleatorizados al brazo de nilotinib, frente a los aleatorizados en el brazo de imatinib. Tasa de *BCR-ABL* < 10%, 90.7% *vs.* 66.7%.



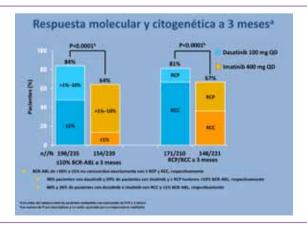


Dicho estudio concluye que:

- Comparado con *BCR-ABL* >10% al mes 3, porcentajes de *BCR-ABL* ≤10% al mes 3 se correlacionan con:
 - Tasas significativamente mayores de futura MMR and MR4.5.
 - PFS y OS significativamente mejoradas.
- Pacientes con BCR-ABL >10% al mes 3 con imatinib tuvieron un mayor riesgo de progresión de la enfermedad, frente a los pacientes con BCR-ABL >10% al mes 3 en los pacientes tratados con nilotinib.
- Pacientes con RM rápida y profunda (BCR-ABL ≤1%) tenían mayor probabilidad de alcanzar MR4.5, un criterio clave para su posible inclusión en los estudios de discontinuación del tratamiento.
- Más pacientes alcanzaron tasas de BCR-ABL ≤10% y ≤1% al mes 3 tratados en primera línea con nilotinib, frente a imatinib.
- BCR-ABL >10% al mes 3 es una señal de alarma (opinión personal Prof. Baccarani), pero no hay datos suficientes disponibles de los resultados en estos pacientes después de un cambio de tratamiento.

El estudio del Dr. Hochhaus *et al.* [4] presentado en el programa de sesiones orales y pósters del ASCO Annual Meeting and Exposition 2012, concluye que los pacientes de nuevo diagnóstico tratados en 1ª línea con dasatinib, alcanzan respuestas moleculares más tempranas, profundas y duraderas que los tratados en la rama de imatinib, con tasas de *BCR-ABL* menores del 10% al mes 3 de tratamiento en el 84% *vs.* 64% respectivamente.

Figura 2



El estudio Landmark de DASISION a 36 meses de seguimiento concluye que:

- Un mayor número de pacientes con dasatinib alcanzan respuestas moleculares ≤10% *BCR-ABL* que imatinib (84% *vs.* 64%) a los 3 meses.
- Estos análisis retrospectivos confirman que las respuestas moleculares más tempranas y profundas alcanzadas con dasatinib e imatinib predicen mejores respuestas a largo plazo y mejor evolución con:
 - Mayor probabilidad de alcanzar RMM, RCC, y RM4.5 a 3 años.
 - Mayor probabilidad de SLP y SG a 3 años.
 - Menor transformación a FA/CB.
- Estos resultados sugieren que el tratamiento con dasatinib ofrecería a un mayor número de pacientes la posibilidad de una respuesta temprana que se traduzca en mejor resultado y control de la enfermedad.

- 1. Hehlmann R *et al.* Complete molecular remission (CMR 4.5) of CML is in dose-optimized imatinib and predicts better survival randomized CML-Study IV. ASH 2012. Abstract 67.
- 2. Marin *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. JCO 2012;Jan 30(3):232-238.
- 3. Hochhaus A, et al. Outcome of Patients with CML-CP Based on Early Molecular Response and Factors Associated with Early Response: 4-Year Follow-up Data from ENESTnd. Blood. 2012;120(21):[abstract 0167].
- 4. Hochhaus A, et al. Molecular Response Kinetics and BCR-ABL Reductions in Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Receiving dasatinib Versus imatinib: DASISION 3-Year Follow-up. Haematologica. EHA 2012.

5. LA LMC EN SITUACIONES ESPECIALES

José Ramón Molina Hurtado Margarita Jiménez Jambrina

5.1. El paciente pediátrico con LMC

José Ramón Molina Hurtado

Introducción

La LMC es una patología con una baja incidencia en niños; representa el 2-3% de todas las leucemias infantiles y alrededor del 5% de las LMC diagnosticadas. La incidencia anual es de un caso por cada millón de habitantes. La edad media al diagnóstico en los registros internacionales es de unos 11 años.

Diagnóstico

La sintomatología más habitual al diagnóstico es dolor abdominal y astenia. Asimismo, la esplenomegalia y la fiebre son los signos más característicos. La hematimetría suele caracterizarse por elevada leucocitosis (mediana de 250.000/mm³), anemia y trombocitosis. Es fundamental para el diagnóstico, al igual que en adultos, detectar la traslocación t(9;22) (q34;q11), que da lugar al gen de fusión *BCR-ABL*. Este codifica una proteína de 210 kd, siendo los principales reordenamientos b3a2, en el 51% de pacientes pediátricos, y b2a2, en el 40%.

De acuerdo con los criterios de la ELN, el 92% de los niños son diagnosticados en fase crónica, mientras que un 6% lo son en fase acelerada y el 2% restante en crisis blástica. Los scores pronósticos de Sokal y Hasford no tienen la misma validez en pacientes pediátricos y deben ser utilizados con precaución, al ser la edad un factor determinante en los mismos, mientras que el EUTOS score no ha sido validado en pacientes con una edad inferior a 18 años. No obstante, un porcentaje aproximado del 50% de niños presentan un Sokal alto al diagnóstico.

Tratamiento

En la actualidad, no existen guías ni recomendaciones específicas para el tratamiento de la LMC en pacientes pediátricos; de ahí la necesidad de extrapolar ciertas directrices y criterios desde la población adulta.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH) ha sido, hasta hace poco tiempo, el tratamiento de elección en pacientes pediátricos, al ser el único con capacidad curativa demostrada en los mismos. Sin embargo, el desarrollo de los inhibidores de la tirosina-kinasa y sus buenos resultados en adultos han facilitado su uso infantil; inicialmente, en ese 20% de niños que no tenían un donante compatible. El acondicionamiento de elección es busulfan/ciclofosfamida (BuCy), evitando

así los efectos a largo plazo de la irradiación total. No es recomendable realizar el Alo-TPH con acondicionamientos de intensidad reducida.

Antes de la utilización del imatinib, los niños que eran sometidos en fase crónica a un Alo-TPH de donante emparentado, tenían a los 5 años una supervivencia libre de enfermedad del alrededor del 60% y una supervivencia global que variaba desde el 66 al 87%, según las series. Aquéllos que lo recibían de un donante no emparentado tenían peores resultados con una supervivencia libre de enfermedad del 27-55% y una supervivencia global del 45-65%. Si se produce una recaída durante el primer año tras el Alo-TPH o existe enfermedad injerto contra el huésped, debe iniciarse imatinib y valorar, en el primer caso, infusión de linfocitos del donante a bajas dosis para, posteriormente, escalarlas según respuesta clínica. Si no hubo respuesta a imatinib antes del Alo-TPH, debe utilizarse un inhibidor de segunda generación.

En relación a la utilización de ITKs para alcanzar una respuesta citogenética completa previa al Alo-TPH, hay pocos casos descritos, aunque con resultados muy esperanzadores. No obstante, la experiencia en esta materia es mínima.

En la actualidad, el Alo-TPH ha sido progresivamente sustituido por los inhibidores de la tirosina-kinasa, concretamente el imatinib, como tratamiento de primera línea. El imatinib fue aprobado por la FDA para su uso pediátrico en 2003, a una dosis en fase crónica de 260-340 mg/m²/día hasta una dosis máxima de 400 mg/día. Por su parte, en fase acelerada la dosis es de 400 mg/m²/día (dosis máxima 600 mg/día) y en crisis blástica, 500 mg/m²/día (hasta una dosis máxima de 800 mg/día). En ocasiones, se recomienda, ante la utilización de dosis elevadas, dividirlas en dos tomas al día, algo que no debe realizarse a dosis estándar. En niños el imatinib ha de ser tomado con la comida o tras, con el propósito de minimizar efectos secundarios. Es recomendable, asimismo, hacerlo con zumo de manzana, considerándose la leche poco recomendable por su pH.

Los resultados existentes demuestran que un 95% de pacientes alcanzan RHC al mes 3; un 93% RCgC al mes 12, y un 85% RMM a los 18 meses. Los efectos adversos del imatinib son fundamentalmente leves o moderados, y la toxicidad es menor que en adultos. Los principales efectos adversos son: artralgia/mialgia, náuseas y vómitos, diarrea, rash cutáneo, elevación de enzimas hepáticas, aumento de peso y citopenias. Los efectos adversos grado 3 y 4 ocurren en menos del 10% de pacientes y son hematológicos. Sin embargo, los efectos secundarios más preocupantes del imatinib son aquéllos que pueden producirse a largo plazo y están relacionados con el metabolismo óseo, ya que se ha observado que un porcentaje de niños -en algunas series de hasta el 70% y, especialmente, si inician el tratamiento en la etapa prepuberal-, ha presentado retraso en el crecimiento. Se ha abogado por el tratamiento con fosfato para evitar la hipofosfatemia, pero sus efectos no han sido comprobados. No obstante, el retraso del crecimiento es un efecto secundario del trasplante alogénico y, por lo tanto, no debería ser elemento decisivo en la elección.

El dasatinib no está aprobado en la población pediátrica, aunque los datos en un estudio fase I mostraron efectividad a una dosis de 80-110 mg/m². En la actualidad, hay un estudio fase II en el que se utilizan dosis de 60 mg/m² para fase crónica y 80 mg/m² para fases avanzadas de la enfermedad, que son las que recomendamos. Su principal efecto secundario en pacientes pediátricos son las citopenias, especialmente en aquéllos que ya las presentaban con imatinib. Es una alternativa al Alo-TPH en pacientes con respuesta subóptima/fallo a imatinib, aunque es recomendable hacerlo dentro de un ensayo clínico.

En relación al nilotinib, los únicos datos proceden de casos clínicos aislados y como uso compasivo, no siendo recomendable utilizarlo hasta que existan más datos. Sin embargo, algunos autores han establecido una dosis de 170-230 mg/m²/12 horas (equivalente a 300-400 mg/12 horas) en pacientes con menos y más de 40 kg de peso, respectivamente. Próximamente se iniciará un estadio en fase II de nilotinib en pacientes pediátricos con LMC de nuevo diagnóstico y en pacientes resistentes o intolerantes a otro ITK.

Ante la ausencia de respuesta primaria o secundaria al imatinib, el paciente debe ser sometido a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos o bien entrar en un ensayo clínico para ser tratado con inhibidores de segunda generación, e incluso utilizaros mediante uso compasivo en caso de no tener donante compatible.

Los criterios de respuesta utilizados en niños son similares a los utilizados en adultos.

Conclusiones

En los pacientes diagnosticados de LMC en fase crónica, se recomienda, como tratamiento de primera línea, imatinib a una dosis de 260-340 mg/m^2 (300 mg/m^2).

Aunque no hay estudios que lo avalen, puede emplearse imatinib a las mismas dosis previo a un Alo-TPH.

El Alo-TPH es el único tratamiento con capacidad curativa en niños por lo que su utilización en primera línea no debe ser descartada, quedando su elección en manos de cada centro.

En los pacientes intolerantes o sin respuesta a imatinib, puede utilizarse dasatinib o realizarse un Alo-TPH.

En fase acelerada y crisis blástica, puede utilizarse imatinib a dosis altas aunque es recomendable utilizar dasatinib 80 mg/m² dividido en dos dosis al día y proceder a una Alo-TPH cuando el paciente alcance respuesta citogenética completa en caso de tener un donante compatible.

- 1. Suttorp M, Eckardt L, Tauer JT, Millot F. Management of Chronic Myeloid Leukemia in Childhood. Curr Hematol Malig Rep. 2012; 7:116-124.
- Andolina JR, Neudrof SM, Corey SJ. How I treat childhood CML. Blood. 2012 119(8);1821-30.
- 3. Ampatzidou M, Papadhimitriou SI, Goussetis E, Panagiotou JP, Papadakis V, Polychronopoulou S. Chornic mieloide leucemia (CML) in children: classical and newer therapeutic approaches. Pediatr Hematol Oncol. 2012;29(5):389-94.
- 4. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of dasatinib: a report from the children's oncology group phase I consortium.
- 5. Aplenc R, Blaney SM, Strauss LC, Balis FM, Shusterman S, Ingle AM, Agrawal S, Sun J, Wright JJ, Adamson PC. 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.

5.2. LMC y gestación. Tratamiento de la LMC durante el embarazo Margarita Jiménez Jambrina

La introducción de los ITKs en el tratamiento de la LMC ha cambiado drásticamente el pronóstico de la enfermedad. El excelente control esta hemopatía, con pocos efectos adversos, ha logrado que un gran número de pacientes tenga una esperanza de vida más larga que con las terapias anteriores y una calidad de vida similar al resto de la población. Esto ha cambiado la visión de futuro de los pacientes en edad fértil, que ante esta perspectiva desean tener hijos y demandan consejo a sus médicos sobre la conducta a seguir.

Pero el uso de estos fármacos no está recomendado durante el embarazo por el riesgo que suponen para el feto al haberse demostrado que atraviesan la placenta y determinarse en sangre fetal. Los datos que existen sobre la seguridad de los ITKs durante el embarazo son limitados y provienen de estudios en animales, casos recogidos de embarazos no planeados durante el uso de imatinib o casos en que el diagnóstico se ha hecho durante el embarazo.

Además un pequeño porcentaje de los pacientes con LMC recaerán o evolucionarán, requeriendo una terapia más intensiva, con o sin trasplante, por lo que persiste la necesidad de la preservación de la fertilidad al diagnóstico.

Efectos sobre la fertilidad

Los ITKs no sólo inhiben bcr/abl sino también c-kit, PDGFRA/B,arg, c-fms (el imatinib), Src y proteínas relacionadas (el dasatinib). Muchas de estas proteínas intervienen también en el desarrollo gonadal, en la implantación y el desarrollo fetal.

Durante el desarrollo de estos fármacos se estudió su efecto sobre la fertilidad al administrarlos a animales (ratas) y aunque al administrarlos en épocas tempranas del desarrollo se observaba una disminución en el crecimiento del epidídimo y del testículo y una disminución de la motilidad de los espermatozoides, los autores concluyeron que en el tratamiento con imatinib en edades tempranas de la vida, existía una alteración de los niveles de hormonas reproductoras lo que sugería la acción de mecanismos compensadores para mantener la función testicular normal. Sin embargo al administrarlo en ratones adultos no se producían alteraciones en la misma. Nilotinib administrado en ratas adultas, disminuía el volumen del epidídimo pero no alteraba los parámetros de fertilidad. Dasatinib no parece tener efecto en la fertilidad^[1].

Sin embargo publicaciones recientes han descrito el desarrollo de oligoespermia en pacientes en tratamiento con imatinib y fallo ovárico primario en una mujer de 30 años en tratamiento con imatinib.

Aunque los datos no son lo suficientemente contundentes para afirmar que los ITKs producen infertilidad sí parece razonable recomendar estrategias para preservar la fertilidad en pacientes diagnosticados de LMC que vayan a iniciar tratamientos con ITKs.

Hijos de padres que toman ITKs

Aunque hay poca evidencia aún, las publicaciones realizadas^[2-6] parecen indicar que no hay un riesgo aumentado de complicaciones asociadas al embarazo o de anomalías congénitas en niños nacidos de parejas de varones en tratamiento con imatinib. Aún la bibliografía es menor con dasatinib o nilotinib.

Hijos de madres que toman ITKs

El estudio más extenso publicado es el de Pye et al., que recoge 180 mujeres que se quedaron embarazadas durante el tratamiento con imatinib. Hay datos de 125 embarazos: a 103 se les administró imabinib durante el primer trimestre, el resto durante los dos primeros trimestres y una de ellas incluso durante todo el embarazo, 63 embarazos llegaron a término sin complicaciones (50%) 35 optaron por una interrupción voluntaria del embarazo (de ellas 3 por malformaciones fetales); hubo 18 casos de abortos espontáneos y un nacimiento precoz. Entre las malformaciones fetales que aparecieron en 12 de los embarazos se describieron anormalidades esqueléticas, exomphalos, anomalías renales, hidrocefalia, defectos cardiacos, estenosis pilórica e hipospadias. Las anormalidades esqueléticas y exomphalos fueron los más frecuentes (también en estudios animales) por lo que parecen los efectos teratogénicos más específicos del fármaco.

Otras publicaciones recogen menor cantidad de casos:

- Aul et al. recogieron 10 embarazos expuestos a imatinib: 2 sufrieron un aborto espontáneo, uno fue electivo y siete embarazos finalizaron con ocho niños (hubo un embarazo gemelar), siete sanos y uno con hipospadia.
- Otros 26 embarazos asociados a LMC se han comunicado en distintas publicaciones. De ellas la mayoría con exposición en el primer trimestre, aunque en algunas se extendió la exposición al segundo trimestre, una sólo en el tercero y una en el segundo. 92% de los embarazos llegaron a término sin complicaciones, 2 terminaron en abortos (uno a las 8 semanas y otro a las 26 semanas). Sólo uno de los fetos tuvo una malformación fetal (meningocele con muerte fetal)^[7-23].

Por tanto habría que suspender el imatinib durante el embarazo, con la incertidumbre que ello supone en la evolución de la enfermedad en la madre.

Hay una serie de pequeños estudios de suspensión del imatinib durante el embarazo. En el de Ault y col, 9 embarazadas suspendieron el tratamiento durante el embarazo. En el de Rousselot and col 12 mujeres lo suspendieron por distintas razones. En ambos se ha visto que cuanto más profunda es la respuesta menos posibilidades de recaida hay. Y aunque recaiga el retratamiento con ITKs consigue una nueva respuesta.

Así pues la discontinuación de la terapia con imatinib debe ofertarse a mujeres con LMC en fase crónica, y con respuesta molecular mayor o completa, siempre que se informe detenidamente de los riesgos potenciales asociados a la discontinuación y hay que aumentar la frecuencia de controles hematológicos y moleculares.

Una cuestión añadida se planteó a la hora de recomendar lactancia materna. Russell *et al.*, demostraron que el imatinib y su metabolito activo se encuentran en la leche materna. Gambacordi-Passerini *et al.*, encontraron concentraciones de imatinib y su metabolito en la leche materna en concentraciones del 10% de la dosis terapéutica, cantidad suficiente para afectar al recién nacido^[23-25].

Un caso aparte son las pacientes embarazadas del primer trimestre y diagnosticadas de LMC en fase acelerada pues deben iniciar tratamiento con ITKs sin poder esperar y considerar la interrupción del embarazo.

También el diagnóstico de la LMC en fase blástica obliga a tratamiento con quimioterapia convencional junto con ITKs con el riesgo que esto plantea.

Recomendaciones

- 1.Tomar medidas de preservación de fertilidad en pacientes que vayan a iniciar tratamiento con ITKs. Los pacientes se deben derivar a unidades de fertilidad.
- 2. Paciente varón diagnosticado de LMC en tratamiento con ITKs, no parece que haya efectos adversos en los hijos concebidos, por lo que puede intentar la concepción sin dejar los tratamientos.
- 3. Paciente mujer, diagnosticada de LMC durante el embarazo, que no presenta leucocitosis excesiva ni trombocitosis: puede demorar el inicio de los ITKs hasta después del parto. Hay que hacer un sequimiento exhaustivo de la enfermedad.
- 4. Paciente diagnosticada durante el embarazo, que precisa tratamiento:
 - a) Durante el primer trimestre es preferible la leucoaferesis. Si no la tolera se puede utilizar IFN alfa hasta el parto y luego iniciar ITKs.
 - b) Durante el segundo o tercer trimestre se puede utilizar IFN alfa. Evitar otros fármacos citorreductores (hydrea y/o busulfán) por su efecto teratogénico.
- 5. Paciente diagnosticada de LMC en tratamiento con ITKs que desea quedarse embarazada: en pacientes con respuesta molecular mayor o profunda, persistente en el tiempo puede plantearse suspensión del tratamiento con control estrecho del hemograma y biología molecular (si es posible mensualmente). Puede intentar la concepción a partir de la semana de dejar el tratamiento (tiempo de lavado del mismo).
- 6. Después del parto deben iniciar lo antes posible el tratamiento con ITKs evitando la lactancia materna.

- 1. Apperley 2009 CML in pregnancy and childhood. Best pract Res Clin Haemat 22 (2009) 455 -474.
- 2. Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. Semin Hematol2003;40(2 Suppl. 3):21-5.
- 3. Ault P, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. J Clin Oncol 2006;24(7):1204-8.
- 4. Ramasamy K, Hayden J, Lim Z, et al. Successful pregnancies involving men with chronic myeloid leukaemia on imatinib therapy. Br J Haematol 2007; 137(4):374-5.
- 5. Breccia M, Cannella L, Montefusco E, et al. Male patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib involved in healthy pregnancies: report of five cases. Leuk Res 2008;32(3):519-20.
- 6. Cortes J, O'Brien S, Ault P, *et al.* Pregnancy outcomes among patients with chronic myeloid leukemia treated with dasatinib. Blood 2008; 112(11):1109.
- 7. Ali R, Ozkalemkas F, Ozcelik T, Ozkocaman V, Ozan U, Kimya Y, Koksal N, Gulten T, Yakut T, Tunali A (2005) Pregnancy under treatment of imatinib and successful labor in a patient with chronic myelogenous leukemia (CML). Outcome of discontinuation of imatinib therapy after achieving a molecular remission. Leuk Res 29:971-973.
- 8. Heartin E, Walkinshaw S, Clark RE (2004) Successful outcome ofpregnancy in chronic myeloid leukaemia treated with imatinib.Leuk Lymphoma 45:1307-1308.
- 9. Sotiropoulos D, Adamidou D, Athanasiadou A, Goulis DG, FassasA, Anagnostopoulos A (2004) Two pregnancies resulting in ahealthy newborn in a CML patient treated with imatinib. Blood104 (Abstract 4694).
- 10. Fogliatto L, Brum C, Zago A, Faltoe T, Rodrigues F, Falhauber G, Leugeur D, Silla L (2005) Pregnancy during treatment with imatinib:a case report. Blood 106 (Abstract 4851).
- 11. AlKindi S, Dennison D, Pathare A (2005) Imatinib in pregnancy. Eur J Haematol 74:535-537. 12. Prabhash K, Sastry PS, Biswas G, Bakshi A, Prasad N, MenonH, Parikh PM (2005) Pregnancy outcome of two patients treated with imatinib. Ann Oncol 16:1983-1984.
- 12. Choudhary DR, Mishra P, Kumar R, Mahapatra M, Choudhry VP(2006) Pregnancy on imatinib: fatal outcome with meningocele. Ann Oncol 17:178-179.
- Suppiah R, Kalaycio M (2006) Successful outcome of pregnancyin a patient with chronic myelogenous leukemia exposed to imatinib during the Wrst trimester. Leuk Lymphoma 47:1149-1150.
- 14. Koh LP, Kanagalingam D (2006) Pregnancies in patients with chronic myeloid leukemia in the era of imatinib. Int J Hematol 84:459-462.
- 15. Russell MA, Carpenter MW, Akhtar MS, Lagattuta TF, Egorin MJ (2007) Imatinib mesylate and metabolite concentrations in maternal blood, umbilical cord blood, placenta and breast milk. J Perinatol27:241-243.
- 16. Garderet L, Santacruz R, Barbu V, van den Akker J, Carbonne B, Gorin NC (2007) Two successful pregnancies in a chronic myeloid leukemia patient treated with imatinib. Haematologica 92:e9-e10.
- 17. Yilmaz M, Demirhan O, Kuçukosmanoglu E, Pehlivan M, Okan V, Balat O, Pehlivan S (2007) Pregnancy in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. Leuk Lymphoma 48:2454-2456.

- 18. Buyukbayrak EE, Ergen B, Karsidag YK, Kars B, Turan C, Argon D (2008) Pregnancy complicated with chronic myelogeneous leukemia (CML) successfully treated with imatinib: a case report. Arch Gynecol Obstet 278:161-163.
- 19. Pye SM, Cortes J, Ault P, HatWeld A, Kantarjian H, Pilot R, Rosti G, Apperley JF (2008) The eVects of imatinib on pregnancy outcome.Blood 111:5505-5508Arch Gynecol Obstet (2009) 280:169-175.
- 20. Meera V, Jijina F, Shrikande M, Madkaikar M, Ghosh K (2008)Twin pregnancy in a patient of chronic myeloid leukemia on imatinibtherapy. Leuk Res 32:1620-1622.
- 21. Dolai TK, Bhargava R, Mahapatra M, Mishra P, Seth T, Pati HP,Saxena R (2008) Is imatinib safe during pregnancy? Leuk Res.
- 22. Skoumalova I, Vondrakova J, Rohon P, Rozmanova S, Jarosova M, Indrak K, Prochazka M, Santava A, Faber E (2008) Successful childbirth in a patient with chronic myelogenous leukemia treated with imatinib mesylate during early pregnancy. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 152:121-123.
- 23.Imatinib use during pregnancy and breast feeding: a case report and review of the literature. Ridvan, AIi · Arch Gynecol Obstet (2009) 280:169-175.
- 24. Russell MA, Carpenter MW, Akhtar MS, Lagattuta TF, Egorin MJ(2007) Imatinib mesylate and metabolite concentrations in maternalblood, umbilical cord blood, placenta and breast milk. J Perinatol27:241-243.
- 25. Gambacorti-Passerini CB, Tornaghi L, Marangon E, Franceschino A, Pogliani EM, D'Incalci M, Zucchetti M (2007) Imatinib concentrations in human milk. Blood 109:1790.

6. EL REGISTRO ANDALUZ DE LMC (RALMC)

José Manuel Puerta Puerta Pilar López Garrido Elisa Arbelo Granado

6. EL REGISTRO ANDALUZ DE LMC (RALMC)

José Manuel Puerta Puerta Pilar López Garrido Elisa Arbelo Granado

El RALMC nació en 2006 en el seno del grupo de trabajo del Grupo Andaluz de LMC de la Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia con el fin de crear un proyecto conjunto de todos los hospitales de la comunidad autónoma de Andalucía, tanto del sistema sanitario público andaluz como de entidades privadas, con el objetivo principal de dimensionar la LMC en nuestra comunidad y conocer la carga atribuible de la misma como hemopatía en Andalucía.

Confeccionado como un registro autonómico multicéntrico epidemiológico y observacional (cuyo diseño permite el análisis de datos de forma prospectiva y retrospectiva), su ámbito de estudio son los pacientes mayores de 14 años diagnosticados de LMC Ph+ en Andalucía para su estudio desde dos puntos de vista: uno, el propio estudio epidemiológico que nos permita conocer la incidencia y prevalencia de la enfermedad, en Andalucía y sus respectivos territorios provinciales, medianas de edad, y distribución de los enfermos por género, índices pronósticos de la enfermedad, rangos de edad, exposición a tóxicos medioambientales o radiación... así como el estudio propiamente clínico, con el que evaluar, en aquellos pacientes tratados con ITKs, sus respuestas al tratamiento, status actual de cada unos de ellos y catalogación de los mismos según las guías de recomendación actuales, supervivencia global (SG), supervivencia libre de eventos (SLE) y supervivencia libre de progresión (SLP), toxicidades y eventos adversos asociados a la medicación.

Se diseñó desde su creación con un cuaderno de recogida de datos (CRD) electrónico de acceso on-line, remodelado en 2012 con una nueva versión en la página web www.registroandaluzlmc.es, que contiene un CRD actualizado según las guías vigentes de tratamiento y monitorización del grupo ELN publicadas en 2009. Para su acceso, todos los investigadores interesados en participar en el proyecto pueden hacerlo, utilizando para ello con un nombre de usuario y loggin personal de acceso al CRD. El coordinador del registro velará por su correcto y seguro funcionamiento.

En este sentido, el RALMC y sus proyectos asociados se llevan a cabo de acuerdo con las recomendaciones para Proyectos de Investigación y la Declaración de Helsinki, y la actual Legislación Española en materia de Proyectos de Investigación. El protocolo del Ensayo ha sido revisado y aprobado por el Comité Autonómico de Ensayos Clínicos de Andalucía en el año 2006.

La información obtenida tras firma del específico Consentimiento Informado, es tratada de forma confidencial y anónima, cumpliendo así con la LOPD 15/99, de 13 de Diciembre, ya que a cada uno de los pacientes participantes se les asigna un código personal aleatorio, cuya información asociada a sus datos de carácter personal, sólo son tramitados por su equipo clínico de referencia.

CAP. 7

7. JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO EN FASE CRÓNICA DE LA ENFERMEDAD

María José Ramírez Sánchez Alicia Rodríguez Fernández Manuel González Silva Isabel Simón Pilo Ana Rosell Mas Alfonso Fernández Fernández Elisa Arbelo Granado María Ángeles Portero Frías José Antonio Marcos Rodríguez José Ramón Molina Hurtado

7. JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO EN FASE CRÓNICA DE LA ENFERMEDAD

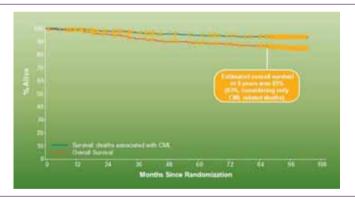
7.1. Tratamiento con imatinib en primera línea

María José Ramírez Sánchez

El imatinib (IM), primer inhibidor selectivo de la tirosin kinasa *BCR-ABL*, ha supuesto una verdadera revolución en el tratamiento de la LMC, consiguiendo unos resultados espectaculares en la fase crónica de la enfermedad, por lo que durante más de 10 años se ha considerado el tratamiento de primera línea.

Los resultados del estudio IRIS^[1] (imatinib *vs.* Interferon en primera línea de tratamiento) a 8 años de seguimiento, continúan demostrando la eficacia y seguridad de IM en la FC de la LMC: SLE 81%, SLP a FA/CB 92%, SG estimada del 85%, que asciende al 94% si solo se consideran las muertes relacionadas directamente con la LMC. Sin embargo a 8 años, 45% de los pacientes habían discontinuado el tratamiento (16% por resultados insatisfactorios, 6% por EA).

Figura 1



Results: Overall Survival (Intent-to-Treat) - Imatinib Arm

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos ENESTnd y DASISION, nilotinib y dasatinib han sido aprobados en pacientes de nuevo diagnóstico de LMC en fase crónica, por lo que el futuro del imatinib es asunto intenso debate. Los ITK2G en primera línea de tratamiento han desmostrado ser más eficaces que imatinib, porque consigue más RCC y mayor número y más profundas RM, con menos tasas de progresión a FA/CB (con significación estadística para nilotinib vs. imatinib). A pesar de ello, hoy por hoy, esto no se ha traducido en un beneficio en la SG ni en la SLP, aunque podría llegar a demostrarse con un seguimiento más largo.

Además de la eficacia, es importante considerar otros factores, como la toxicidad. Si analizamos el número de pacientes que a 24 meses continúan con el tratamiento en los estudios ENESTnd y DASISION, se observa que es muy similar en ambas ramas: 67% IM vs. 74% nilotinib y 75% IM vs. 77% dasatinib, respectivamente, lo que indica que la mayor eficacia de nilotinib y dasatinib se vería contrarrestada por otros factores, posiblemente efectos adversos/tolerancia.

En la siguiente tabla se exponen los resultados de imatinib frente al resto de ITK2G en los distintos ensayos clínicos.

	ENESTnd %		DASISION %		BELA %				
	Im	Nilotinib	Dif	Im	Dasatinib	Dif	Im	Bosutinib	Dif
RCC mes 12	65	80	15*	73	85	12*	68	70	2†
RCC mes 24	77	87	10*	82	85	3†	81	87	6*
RMM mes 12	27	55	28*	28	46	18*	27	41	14*
RMM mes 24	44	71	27*	46	64	18*	52	67	15*
RM4.5 mes 12	1	11	10*	~ 5	~5	0†			
RM4.5 mes 12	9	25	16*	8	17	9*			
SLP mes 24	95	98	3†	92	93	2†			
SG mes 24	96	97	1†	95	95	0†	95	97	2†
Pacientes aún en tto. al mes 24	67	74	7†	75	77	2†	71	63	-8*

^{*}Diferencia estadísticamente significativa. †Diferencia estadísticamente no significativa.

Las tasas de respuesta (RCC, RMM, y RM4.5) se dan como incidencias acumuladas. RMM se define como una reducción de 3 log en los niveles de transcripción o un 0,1% en la escala internacional. SLP y la SG se expresan como probabilidades de 2 años. Los pacientes todavía en tratamiento en 24 meses se expresan como proporciones. Las columnas con el título "diferencia" indican la diferencia en el resultado entre el ITK de segunda generación e imatinib.

Dr Marín et al., sugirieron en el programa educacional de ASH de 2012, mientras existe la evidencia de que la obtención de la RCC prolonga la vida del paciente con LMC, no hay pruebas de que conseguir RMM, RM4,RM4.5 o RM5, en los pacientes que ya están en RCC, añada algún beneficio en términos de prolongar la SG. Por esta razón ningún ITK específico debería ser preferido sobre otro, solamente en base a que induzca mayor proporción de RM^[2].

IM tiene la ventaja de ser el ITK con el que tenemos la experiencia de manejo más larga (más de 10 años) y un perfil de seguridad, a largo plazo, bien conocido.

Cada vez hay más evidencias de la importancia de la RM a 3 meses, tanto para IM como para los ITK2G^[3,4]. Los pacientes tratados con IM que a los 3 meses presentaban un *BCR-ABL* >10%, tenían peor probabilidad de SG a 8 años (56.9% vs. 93.9%), SLP a 8 años (92.8% vs. 57%) y menor incidencia acumulada de RCC y RMC que los que mantenían el nivel de transcritos <10%^[5], subrayando la importancia de la intervención temprana.

IM 400mg/24h en primera línea constituye una opción terapéutica, junto con los ITK2G como se recoge en las últimas guías NCCN y ESMO y en las presumibles nuevas recomendaciones de la ELN (próximas a publicarse), siempre que aseguremos la respuesta citogenética y molecular a 3 meses y que los pacientes que no consigan una ratio de *BCR-ABL* <10% o no alcancen al menos RCM, sean considerados para tratamiento con un ITK de 2ª generación.

- 1. Stephen G O'Brien et al. International Randomized Study of Interferon Versus STI571 (IRIS) 7-Year Follow-up: Sustained Survival, Low Rate of Transformation and Increased Rate of Major Molecular Response (MMR) in Patients (pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CMLCP) Treated with imatinib (IM). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2008; 112: 186.
- 2. David Marín. Initial choice of therapy among plenty for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. Programa educacional ASH 2012.
- 3. Hochhaus *et al.* Outcome of patients with Chronic Myeloid Leukemia in chronic phase (CML-CP) baset on early molecular response and factors associated with early response: 4-years follow-up data from Enestnd.Blood (ASH)2012 vol 120, Abstrac 167.
- 4. David Marín *et al.* Predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with first-line dasatinib. Blood, 12 July 2012, vol. 120, n° 2;291-294.
- 5. David Marín *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. JCO Jan 20, 2012:232-238.

7.2. Tratamiento con nilotinib en primera línea

Alicia Rodríguez Fernández. Elisa Arbelo Granado María Ángeles Portero Frías

Nilotinib es un inhibidor^[1] potente y altamente selectivo de la actividad de la tirosina cinasa ABL de la oncoproteína *BCR-ABL*. La sustancia se une con alta afinidad al lugar de unión del ATP con mejor ajuste topológico al dominio de unión de la cinasa que imatinib, lo que se traduce en una potencia aproximadamente 30 veces superior a este último, también mantiene la actividad frente a 32/33 formas mutantes de *BCR-ABL* resistentes a imatinib. Nilotinib tiene poco o ningún efecto sobre la mayoría de las otras proteínas cinasas examinadas, incluyendo Src, excepto para las cinasas de los receptores PDGF, KIT y Ephin.

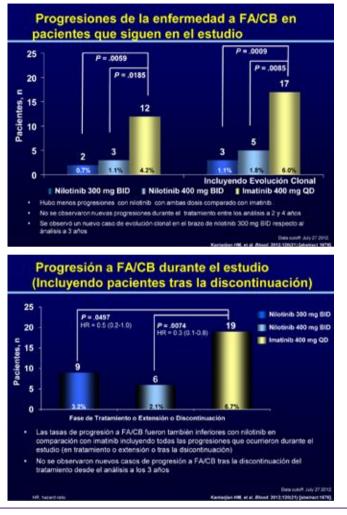
Basados en los resultados del ensayo clínico **ENESTnd**^[2], nilotinib fue aprobado (300 mgrs BID) en pacientes con nuevo diagnóstico de LMC en fase crónica.

Tras cuatro años de seguimiento^[3], los datos del ensayo, continúan mostrando una eficacia superior de nilotinib frente a imatinib en pacientes de nuevo diagnóstico con LMC en fase crónica, lo que se traduce en:

- Menor número de progresiones a FA/CB. (Figura 1).
- Mayor tasa de respuesta molecular mayor, de respuesta molecular grado 4 y 4,5.
 (Figura 2, 3 y 4).
- Mayor tasa de respuestas con independencia del índice de Sokal al diagnóstico. (Figura 5).
- Mayor tasa de supervivencia libre de evento, (94,5% con nilotinib 300 BID, 97,4% con nilotinib 400 BID, y 92,6% con imatinib 400 QD), mayor tasa de supervivencia libre de progresión, (96,1% con nilotinib 300 BID, 98,3% con nilotinib 400 BID, y 94,7% con imatinib 400 QD).
- Menos muertes relacionadas con la LMC con nilotinib respecto a imatinib (5 con nilotinib 300 BID, 4 con nilotinib 400 BID, y 13 con imatinib 400 QD).

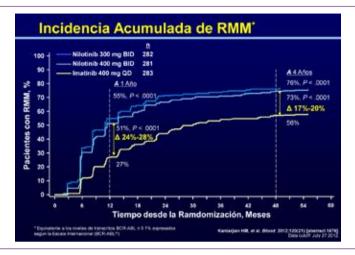
Otro dato que avala la superioridad de nilotinib frente a imatinib es el menor número de mutaciones emergentes (12 con nilotinib 300 BID, 11 con nilotinib 400 BID, y 22 con imatinib 400 QD).

Nilotinib tiene además un buen perfil de seguridad y buena tolerabilidad.



Tasas menores de progresión a FA/CB estadísticamente significativas a 48 meses de seguimiento de nilotinib frente a imatinib en 1ª línea de tratamiento

Figura 2



Tasas mayores de RMM (ambos brazos de nilotinib continúan mostrando tasas superiores de RMM en comparación con imatinib (76%, 73%, y 56% para nilotinib 300 mg BID, nilotinib 400 mg BID, e imatinib 400 QD, respectivamente, P < .0001)

Figura 3



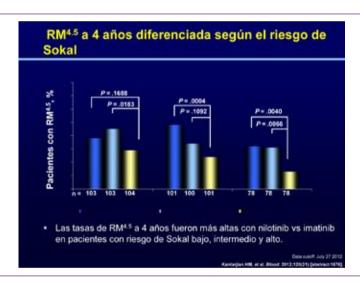
Tasas de Respuesta Molecular Grado 4

Figura 4



Mayor tasa de Respuesta Molecular Grado 4,5

Figura 5



Mayor tasa de Respuesta Molecular Grado 4,5 diferenciada por índice de Sokal

Junto a esta mayor eficacia de nilotinib respecto a imatinib, el tratamiento con el primero, en pacientes de nuevo diagnóstico, permite alcanzar respuestas más profundas y más tempranas, lo que se correlaciona con mejores resultados a largo plazo^[4] (SG, SLE) así como más opciones de lograr Respuesta Citogenética Completa y Respuesta Molecular Mayor.

En este sentido el ensayo clínico en fase 3 ENESTnd a 4 años en un grupo de 849 pacientes ha puesto de manifiesto^[5]:

- El número de pacientes que alcanzó $BCR-ABL \le 10\%$ y $\le 1\%$ a los 3 meses fue superior en los tratados con nilotinib frente a imatinib ($BCR-ABL \le 10\%$; con nilotinib 90,7% frente a 66,7% con imatinib).
- Los pacientes con *BCR-ABL* >10%, a los 3 meses tratados con imatinib tuvieron mayor riesgo de progresión de la enfermedad *versus* pacientes con *BCR-ABL* >10% a 3 meses con nilotinib. (15,9% frente a 8,3%).

BCR-ABL >10% a los 3 meses es una señal de alarma pero no hay datos disponibles del futuro de estos pacientes tras el cambio de tratamiento.

El tratamiento con nilotinib en primera línea permite alcanzar respuestas más profundas y tempranas que con imatinib, lo que se asocia a mejores resultados a largo plazo.

- 1. Ficha técnica nilotinib.
- 2. 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 Enql J Med 2010; 362: 2251-2259.
- 3. Kantarjian, H.M *et al.*, Enestend 4-year (y) Update: Continued Superiority of nilotinib *vs.* imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive (Ph+) chronic myeloid leukemia in chronic phase. Blood, ASH (annual meeting abstracts) 2012 120: Abstract 1676.
- 4. David Marin *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. JCO Jan 20, 2012:232-238.
- 5. Hochhaus, A *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 data from Enestend. Blood, ASH (annual meeting abstracts) 2012 120: Abstract 167.

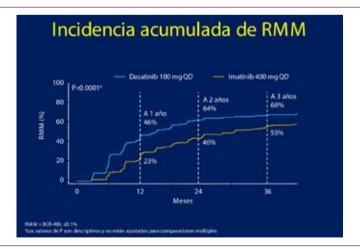
7.3. Tratamiento con dasatinib en primera línea

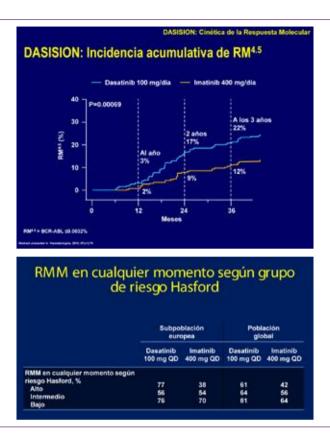
Manuel González Silva

Los ITK2G han demostrado conseguir mejores resultados en el tratamiento de la LMC en FC que imatinib. Entre estos ITK2G el dasatinib, cuya molécula no está relacionada estructuralmente con imatinib, se une a conformaciones de la quinasa BCR/ABL diferentes de aquellas a las que se une imatinib lo que le confiere una diferente actividad^[1]. En este sentido el ensayo clínico en fase 3 DASISION^[2] que compara dasatinib 100 mg/día frente a imatinib 400 mg/día en un grupo de 519 pacientes ya objetivó unas mejores respuestas citogenéticas y moleculares tempranas (a los 3 meses). En efecto, en ese corto periodo se obtuvieron RCC+RCP en el 81% de la rama dasatinib frente al 67% de los tratados con imatinib. Igualmente se consiguió RM ($BCR/ABL \le 10\%$) en el 84% de los pacientes con dasatinib y en el 64% de los tratados que recibieron imatinib. Precisamente la rapidez en la respuesta (a los tres meses) es el factor que se correlaciona^[3] con mejor Supervivencia Global (SG).

Recientemente se han publicado los resultados tras 36 meses de seguimiento del ensayo DASISION^[4] en los que se continúa manteniendo la superioridad de las respuestas en el brazo de dasatinib. En concreto, las RMM ($BCR/ABL \le 0.1\%$) a los 3 años eran del 68% en la rama de dasatinib frente a 55% en el brazo de imatinib (Figura 1). Las RM de 4.5 log ($BCR/ABL \le 0.0032\%$) se conseguían en el 22% de pacientes con dasatinib frente al 12% con imatinib. Este resultado se obtenía con independencia de los diferentes grupos de riesgo según la escala EURO (Hasford)^[5] (Figuras 1 y 2).

Figura 1





Además se puso de manifiesto un menor índice de transformación/progresión a lo largo del ensayo en los pacientes que se trataron con dasatinib es decir se obtenía una mayor tasa de SLP. (Figura 3).

Figura 3



El índice de discontinuación fue similar en ambos brazos del ensayo (30% con dasatinib y 31% imatinib) y el perfil de seguridad de dasatinib se mantuvo a lo largo de los 36 meses de seguimiento.

Como conclusión, se puede afirmar, según estos datos, que dasatinib frente a imatinib como tratamiento de 1ª línea de la LMC en FC:

- 1. Produce respuestas más tempranas.
- 2. Consigue respuestas más profundas.
- 3. Mantiene una tasa de transformación más baja.
- 4. Con un buen perfil de seguridad.

Los resultados del ensayo clínico DASISION a 36 meses de seguimiento avalan el uso de dasatinib 100 mg QD como alternativa terapéutica en primera línea de tratamiento de la LMC en FC.

- 1. Team SJ. Dasatinib in chronic myeloid leucemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. Biodrugs 2008; 22 (1): 59-69.
- 2. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leucemia. N Engl J Med 2010 Jun 17; 362 (24): 2260-70.
- 3. David Marin *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. JCO Jan 20, 2012:232-238.
- 4. Elias Jabbour *et al.* An exploratory analysis from 3 year DASISION follow-up examining the impact on patient outcomes of early complete cytogenetic responses at 3 months and major molecular responses at 12 months. EHA 2012.
- 5. Steegmann J.L *et al.* Eficacia y seguridad de dasatinib Versus imatinib en Pacientes con leucemia mieloide crónica de nuevo diagnóstico en fase crónica analisis de la subpoblación europea del estudio de fase 3 DASISION.

7.4. Tratamiento con nilotinib en segunda línea

Isabel Simón Pilo

Según las recomendaciones de la ELN, el tratamiento de segunda línea con ITKs de segunda generación, se recomienda en aquellos pacientes con LMC que no alcanzan respuesta óptima o bien son resistentes o intolerantes a imatinib en primera línea de tratamiento^[1].

El objetivo del tratamiento en segunda línea en pacientes que no alcanzan respuestas óptimas con imatinib o son resistentes o intolerantes es controlar rápidamente la enfermedad, consiguiendo respuestas más profundas y de forma temprana, así como evitar el riesgo de progresión a fases avanzadas o crisis blástica y aumentar la supervivencia global en estos pacientes.

Estos pacientes que experimentan intolerancia o resistencia a imatinib tienen mayor riesgo de progresión de la enfermedad a fases avanzadas o crisis blástica por lo que son candidatos a recibir tratamiento en segunda línea con un ITK de segunda generación como nilotinib.

En el estudio IRIS a los 8 años de seguimiento un 15% de los pacientes tratados con imatinib requirieron un cambio de tratamiento por fallo primario o secundario y un 5% por intolerancia al imatinib^[2], si bien parece coherente resaltar que a día de hoy ensayos clínicos como ENESTnd reportan un abandono del tratamiento con imatinib a 48 meses en el 40% de los casos y del 30% en la rama de nilotinib.

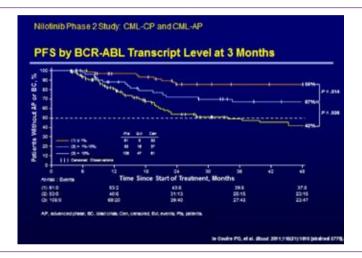
Los pacientes resistentes a imatinib se definen como aquellos en los que se produce un fracaso del tratamiento. Este fracaso implica la no respuesta al fármaco en un período determinado de tiempo (resistencia primaria) o bien la pérdida de respuesta tras haberla conseguido (resistencia secundaria). En una proporción de enfermos resistentes al tratamiento se observan mutaciones del dominio cinasa de ABL, sobre-expresión de *BCR-ABL*, aunque en la mayoría de los casos se desconocen los mecanismos que condicionan la aparición de la resistencia.

Se considera que un paciente es intolerante cuando tras haber iniciado tratamiento con el fármaco, debe interrumpir de forma definitiva dicho medicamento por la presencia de una toxicidad que le impide el cumplimiento del mismo a la dosis mínima eficaz. Estos efectos secundarios o tóxicos pueden, por un lado comprometer la calidad de vida del paciente o bien generar una lesión orgánica que justifique su discontinuación lo que supone que el paciente no alcance la respuesta óptima en el tiempo adecuado^[10].

Con un seguimiento a 48 meses, nilotinib ha demostrado ser efectivo en pacientes con LMC intolerantes y resistentes a imatinib, previniendo la progresión de la enfermedad en la mayoría de los pacientes con un adecuado perfil de seguridad^[3] si bien es cierto que únicamente el 30% de los pacientes continuaban en el estudio. La respuesta temprana con nilotinib tras fracaso a imatinib también es un factor

importante. En los estudios realizados en pacientes en fase crónica resistentes y/o intolerantes a imatinib con un seguimiento a cuatro años se observó que aquellos pacientes que con nilotinib conseguían reducir el número de tránscritos *BCR/ABL* a menos de un 1% a los tres meses después de cambiar a nilotinib consiguen una supervivencia libre de progresión del 85% frente a aquellos pacientes que conseguían un *BCR/ABL* entre el 1-10% y aquellos que tenían más de un 10% (67% frente a 42% respectivamente)^[3], como se refleja en la siguiente gráfica.

Figura 1



Asimismo los datos del estudio de acceso expandido del ENACT donde se incluyeron pacientes resistentes o intolerantes a imatinib en cualquiera de las tres fases de la enfermedad, confirman una supervivencia libre de progresión a los dos años de seguimiento del 81% y una supervivencia global del 98%^[4].

Nilotinib también ha demostrado ser eficaz en los pacientes con respuesta no óptima a imatinib^[1].

Estudios recientes muestran que el 45% de los pacientes presentan una respuesta no óptima a imatinib en los primeros 18 meses de tratamiento^[5].

En este tipo de pacientes los datos del estudio ENESTcmr a 24 meses (Hughes TP et al., 2012) muestran que un número significativamente mayor de pacientes, en su mayoría pacientes en RMM sin RMC, alcanzan niveles indetectables confirmados de *BCR/ABL* con el cambio a nilotinib frente a mantener el tratamiento con imatinib (400mg o 600mg QD) (22% vs. 9%, P=0.0087). Los resultados indican que se consiguen respuestas más profundas en estos pacientes tras el cambio a nilotinib.

Se alcanzaron RM4.5 a los 24 meses en el 43% de los pacientes con nilotinib vs. el 21% con imatinib (P=0.0006) y en pacientes sin RMM a nivel basal se alcanzó RM4.5 en el 29% vs. el 4% de los pacientes tratados con imatinib (P=0.016).

Otros estudios también han demostrado el beneficio del tratamiento con nilotinib en pacientes que no alcanzan una respuesta óptima a imatinib. El estudio RE-NICE ha mostrado que un mayor número de pacientes alcanzan niveles de *BCR/ABL* indetectables al cambiarse a nilotinib frente a los pacientes tratados con imatinib^[6] y los resultados del estudio ENABL confirman que el 83% de los pacientes en RCC y no RMM tras 18 meses de tratamiento con imatinib que cambian a nilotinib alcanzan una respuesta óptima al tratamiento^[7].

Los resultados del estudio ENRICH^[8] muestran que la mayoría de efectos adversos de bajo grado extrahematológicos relacionados con imatinib mejoran en 3 meses tras el cambio de tratamiento a nilotinib, además de observarse en estos pacientes una mejora global de los síntomas debido a la reducción de la severidad de los mismos y un aumento en la calidad de vida de los pacientes. La mayoría de los efectos adversos hematológicos ocurridos fueron de grados 1 y 2, y se solventaron con una breve interrupción del tratamiento, lo que hace que nilotinib se postule como una excelente alternativa en pacientes intolerantes a imatinib.

Todos estos resultados han demostrado que nilotinib es un tratamiento eficaz y seguro en la segunda línea de tratamiento para los pacientes con LMC que no han consequido los objetivos terapéuticos con imatinib o sean intolerantes al mismo.

- 1. Michele Baccarani, Jorge Cortes *et al.* Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2009;27:6041-6051.
- Deininger M, 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(22):462.
- 3. Le Coutre P, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or intolerant patiens with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): 48-month follow-up results of a phase 2 study.Blood 2011;118 (21):1610:[abstract 3770].
- 4. Nicolini FE, et al. Nicolini FE, 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(3):907-914.
- 5. Saglio G, et al. Nilotinib is associated with fewer treatment failures and suboptimal responses vs. imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) Results from ENESTnd. Haematologica 2011;96(s2):58-59:[abstract 145].
- 6. Goh HG, et al. Efficacy of nilotinib versus high dose imatinib in early CP chronic myeloid leukemia patients who have suboptimal molecular responses to standard-dose imatinib (RENICE multicenter study. Haematologica 2011;96(s2):292-293:[abstract 695].

- 7. Ailawadhi S, et al. Effect of nilotinib (NIL) on Molecular Response in Chronic Myelogenous Leukemia -Chronic Phase (CML-CP) Patients (pts) with a Suboptimal Molecular Response to imatinib (IM)-ENABL Study Update Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2011; 118: 2771.
- 8. Cortes J, et al. Change in Chronic Low-Grade Non hematologic Adverse Events (AEs) and Quality of Life (QoL) in Adult Patients (pts) with Philadelphia Chromosome-Positive (Ph+) Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Switched From imatinib (IM) to nilotinib (NIL). Blood 2012;120(21):[abstract 3782].
- 9. Kantarjian HM, et al. Enestnd 4-Year (y) Update: Continued Superiority of nilotinib vs. imatinib in Patients (pts) with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive (Ph+) Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP). Blood. 2012;120(21):[abstract 1676].
- 10. Kantarjian et al. EHA 2008; ASCO 2008.

7.5. Tratamiento con dasatinib en segunda línea

Ana Rosell Mas Alfonso Fernández Fernández

Ensayos por los que se aprobaron en 2ª línea y optimización de dosis START-C

Un total de 387 pacientes en fase crónica resistentes (n=288) e intolerantes (n=99) a imatinib. Se administraron dasatinib 70 mg/12h.

Tras un seguimiento de 2 años RHC 91%, RCM de 62%, RCC 53% y RMM 47%, con una supervivencia libre de progresión (SLP) 80% y supervivencia global (SG) 94%.

Se registró neutropenia de grado 3 de 50% y trombocitopenia grado 3 en el 49%. Los principales efectos secundarios no hematológicos (producidos en el 10% de los pacientes) incluyeron enzimas hepáticas elevadas (54%), diarrea (32%), dolor de cabeza (30%), erupciones (22%), edema superficial (20%), y derrame pleural grado 3 (9%).

CA180-034 ensayo de optimización de dosis

Ensayo con un seguimiento de 6 años (72 meses), en 670 pacientes resistentes o intolerantes a imatinib con LMC en fase crónica.

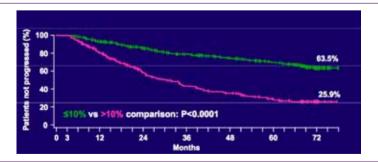
El CA180-034 es un ensayo de optimización de la dosis aleatorizado de dasatinib a dosis de 100 mg/día, 50 mg/12h, 140 mg/día y 70 mg/12h.

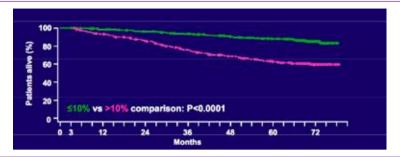
La dosis de 100 mg/día mantiene similar eficacia con mínima toxicidad, por lo que es la dosis recomendada.

A los 24 meses, el RCC (50%) y RCM (63%), SLP (80%) y SG (91%) siendo tasas de SLP y SG similares en las diferentes dos ramas.

Los efectos adversos no hematológicos más frecuentes fueron grado 1-2 y ocurrieron en los primeros 24 meses. El derrame pleural a los 24 meses (15%), entre 24-48 meses (7%), 48-60 meses (1%). Respecto a efectos adversos hematológicos ocurrieron grado 3-4 en los primeros 12 meses de tratamiento.

Figura 1





SG agrupando grupo de pacientes con BCR/ABL >10% o ≤10% a los 3 meses

Conclusiones

Más rápidas y profundas respuestas a dasatinib a los 3 meses (BCR/ABL ≤10%) se correlacionan con mejores resultados a largo plazo, a pesar de resistencia o intolerancia a imatinib.

Los 6 años de seguimiento de este estudio apoyan a dasatinib como tratamiento en segunda línea en paciente resistente o intolerante a imatinib en LMC en fase crónica.

A pesar de se pacientes con resistencia o intolerancia a imatinib, el dasatinib ha demostrado: bajo rango de trasformaciones a fase acelerada-blástica 6% (10/166) en la rama de 100 mg y altos rangos de supervivencia global, si bien es cierto que únicamente seguían en el estudio el 30% de los pacientes.

La eficacia y seguridad de dasatinib como terapia de 2ª línea han sido confirmadas por resultados a largo plazo, con datos de respuesta y durabilidad. Queda claro en la elección de cambio a un ITK debemos tener en consideración: adherencia al tratamiento, estudios mutacionales, las comorbilidades del paciente (diabetes, hepatopatía, EPOC, etc) y perfil farmacocinético (ejemplo: interacciones con alimentos, con otras drogas).

- 1. En prensa: Quintás-Cardama A, Jabbour EJ. Considerations for early switch to nilotinib or dasatinib in patients with chronic myeloid leukemia with inadequate response to first-line imatinib. Leuk Res (2013).
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Chronic Myelogenous Leukemia Version 2.2013.
- 3. Rea D, Vellenga E, Junghanss *et al.* Six-Year folow-up of patines with imatinib-resisitant or imatinib-intolerant chronic-phase chronic mieloide leucemia receiving dasatinib. Abstract 1430. EHA2012.
- 4. Elias Jabbour, MD, Jorge Cortes, MD; and Hagop Kantarjian, MD Long-Term Outcomes in the Second-Line Treatment of Chronic Myeloid Leukemia Cancer March 1, 2011 897-906.

7.6. Tratamiento con bosutinib

Elisa Arbelo Granado. Alicia Rodríguez Fernández María Angeles Portero Frías

Bosutinib (SKI-606) es un inhibidor oral del Src y Abl tirosina quinasa, con actividad demostrada frente a mutaciones resistentes a imatinib, nilotinib y dasatinib (excepto la T315I) y con mínima actividad inhibitoria de PDGFR o c-Kit.

En el estudio de Jorge E. Cortés (ASH 2012)[1,2,3]

A tres años de seguimiento, bosutinib demuestra eficacia como tratamiento de 2ª línea en pacientes con LMC-FC que presentan resistencia o intolerancia a imatinib^[1,2].

- Respuestas hematológicas completas (RHC) en el 86% y Respuesta citogenética mayor (RCyM) en el 59% de los pacientes tratados con bosutinib.
- El 70% de los pacientes mantenían la respuesta hematológica y el 73% la respuesta citogenética mayor a los 3 años.
- La Supervivencia libre de progresión (SLP) y la Supervivencia global (SG) a los 2 años fue del 79% y 92% respectivamente.

Best Cumulative Response to bosutinib							
Response, n (%) [95% CI]	IM-R (n=195)	IM-I (n=91)	Total (n=286)				
Median follow-up (range), mo	41.8 (0.6-78.5)	39.5 (0.7-73.9)	41.7 (0.6-78.5)				
Hematologic response Evaluable* CHR	194 167 (86) [80-91]	91 77 (85) [76-91]	285 244 (86) [81-90]				
Cytogenetic response Evaluable* MCyR CCyR PCyR MiCyR	182 106 (58) [51-66] 88 (48) [41-56] 18 (10) [6-15] 3 (2) [<1-5]	82 49 (60) [48-70] 42 (51) [40-62] 7 (9) [4-17] 5 (6) [2-14]	264 155 (59) [53-65] 130 (49) [43-55] 25 (10) [6-14] 8 (3) [1-6]				

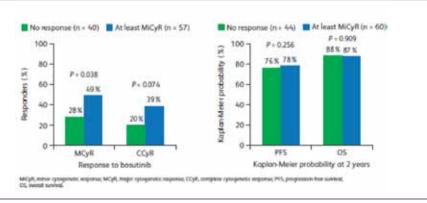
CI, confidence interval; IM-R, imatinib-resistant, IM-I imatinib-intolerant; CHR, complete hematologic response; MCyR, major cytogenetic response; CCyR, complete cytogenetic response; PCyR, partial cytogenetic response; MiCyR, minor cytogenetic response.

^{*} Evaluable patients had received ≤ 1 bosutinib dose and had a valid baseline assessment for the corresponding endpoint.

En pacientes tratados previamente con más de un ITK (imatinib seguido de nilotinib o dasatinib) con una mediana de seguimiento de 28.5 meses[3,4]:

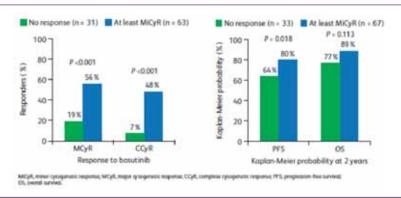
- Los pacientes con intolerancia a dasatinib presentaban tasas más altas de RHC (67% y 50%), RCC (28% y 14%) y RMM (25% y 3%) frente a los que tenían resistencia al mismo.
- Los pacientes con resistencia a imatinib y nilotinib presentaron en general tasas más altas de RHC (75%), RCC (27%) y RMM (11%) que los pacientes que recibieron imatinib sequido de dasatinib.
- Bosutinib induce la RHC y la RCyM en pacientes con y sin mutaciones.
- Tasas bajas de progresión a fase acelerada (4%) y crisis blástica (0%).

Figura 1



Efficacy outcomes by prior cytogenetic response to imatinib

Figura 2



Efficacy outcomes by prior cytogenetic response to second-line dasatinib/nilotinib

En pacientes con LMC en fase acelerada o crisis blástica con una mediana de seguimiento de 8.3 meses^[6]:

- Pacientes tratados previamente con imatinib:
 - LMC-FA: RHC (77%), RCM (58%) y RCC (46%).
 - LMC-CB: RHC (43%), RCM (59%) y RCC (36%).
- Pacientes tratados previamente con otros ITK:
 - LMC-FA: RHC (50%), RCM (25%) y RCC (19%).
 - LMC-CB: RHC (25%), RCM (17%) y RCC (8%).

Se realizó una evaluación de la respuesta citogenética como predictor de resultados clínicos a largo plazo y se observó lo siguiente^[7]:

- En los pacientes con LMC en fase crónica, que hayan recibido tratamiento con imatinib, alcanzar la respuesta citogenética a los 3 meses predice una menor probabilidad de progresión o muerte durante el tratamiento y una mejor Supervivencia Global.
- En los pacientes con LMC-FC y fallo a tratamiento previo con múltiples ITKs, la respuesta citogenética alcanzada al mes 3 se asociaba con una menos probabilidad de progresión o muerte pero no a una mejor supervivencia global.

En el estudio BELA^[5] (ensayo randomizado fase III) se compara la eficacia de bosutinib (500 mg/24h) frente a imatinib (400 mg/24h). A los 12 meses se observan tasas más altas de RMM en el brazo de bosutinib (41%), se alcanzan respuestas más rápidas de RCC y RMM y menos transformaciones a FA/CB. Sin embargo, no se consigue el objetivo principal del estudio: mayor tasa de RCC a los 12 meses. Por tanto, actualmente bosutinib no está indicado en 1ª línea en pacientes con LMC en fase crónica.

En septiembre de 2012 la FDA aprobó bosutinib en la siguiente indicación: "Tratamiento de adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma filadelfia positivo (Ph+), en fase crónica, avanzada y blástica que presenten resistencia o intolerancia a tratamiento previo".

Puede acceder a la página web de la FDA a través del siguiente link: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm318160.htm

El 27 de marzo de 2013 la Comisión Europea aprobó la autorización de comercialización de bosutinib en la siguiente indicación:

"Tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) cromosoma Philadelphia positivo (Ph+), en fase crónica, fase acelerada o fase blástica, tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento".

En España, hasta su comercialización, se debe solicitar al Ministerio de Sanidad como "Medicamentos en Situaciones Especiales" a través del Servicio de Farmacia.

Toxicidad asociada a bosutinib^[6]

Toxicidad hematológica:

- Trombocitopenia grado 3-4 (plaquetas < 50 x 10⁹/L) hasta en un 25% de los pacientes.
- Neutropenia grado 3-4 (neutrófilos 0,5 x 10°/L) en un 19% de los pacientes.
- Anemia hasta en un 8%.

Toxicidad no hematológica:

- Alteraciones gastrointestinales: se observaron con mayor frecuencia naúseas, vómitos y diarrea grado 1-2. En un 8% de los pacientes se observó sintomatología gastrointestinal grado 3-4.
- Rash cutáneo: generalmente grado 1-2. Grado 3-4 en un 4%.

Así mismo, bosutinib se asocia a mínima prolongación de la repolarización ventricular y a una baja incidencia de derrames pleurales, calambres musculares, eventos musculoesqueléticos y toxicidad cardíaca que pueden observarse con otros inhibidores de tirosin cinasa.

- 1. Jorge E. Cortes, Hagop M. Kantarjian, Dong-Wook Kim *et al.* "Bosutinib as Therapy for Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Following Resistance or Intolerance to imatinib: 36-month Minimum Follow-up Update", ASH 2012 [Abstract 3779].
- 2. Cortes 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;118:4567-76.
- 3. Jorge E. Cortes, H. Jean Khoury, Jeff H. Lipton, *et al.* "Baseline Predictors of Response to bosutinib in Patients With Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Following Resistance or Intolerance to imatinib Plus dasatinib and/or nilotinib", ASH 2012 [Abstract 2793].
- 4. Khoury et al. "Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy" Blood. 2012;119:3403-12.
- 5. Cortes et al., "Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic Myeloid Leukemia: results from the BELA trial" JCO, 2012; 30.
- 6. NCCN, Guidelines™ Version 3, 2013. Chronic Myelogenous Leukemia.
- 7. Jorge E. Cortes, Carlo Gambacorti-Passerini, Tim H. Brümmendorf *et al.* "Assessment of Early Cytogenetic Response as a Predictor of Long-term Clinical Outcomes in a Phase 1/2 Study of bosutinib in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia", ASH 2012 [Abstract 2798].

7.7. Tratamiento con ponatinib

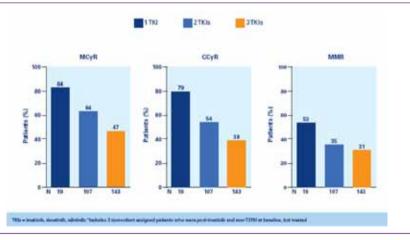
María Ángeles Portero Frías. José Antonio Marcos Rodríguez Alicia Rodríguez Fernández

Ponatinib, también conocido como AP24534, es un nuevo ITK, activo por vía oral; fue diseñado específicamente para unirse a *BCR-ABL* con una potencia muy alta para inhibir un amplio espectro de mutantes que confieren resistencia contra otros ITKs.

Este inhibidor, pan-*BCR-ABL*, ha demostrado importante actividad en pacientes resistentes o intolerantes a dasatinib y nilotinib o en aquellos con la mutación T315I^[1,2,3] en todas las fases de la LMC^[4], según los resultados del ensayo fase 2 PACE (**ponatinib** Ph+ **A**AL and **C**ML **E**valuation) de ponatinib en pacientes con LMC o LLA Philadelfia positiva^[4,5].

Tiende a alcanzar mejor respuesta cuanto menores son los tratamientos previos con otros inhibidores de cinasas de modo estadísticamente significativo para la respuesta genética, no así para la respuesta molecular (RMM) según análisis de los resultados a 2 años del ensayo PACE, como se observa en la siguiente figura^[5].

Figura 1



- Patients receiving fewer prior approved TKIs tended to have higher responser rates than patients receiving more prior approved TKIs.
- The difference in MCyR rate was statistically significant for patients previously treated with 1 vs. 3 approved TKIs (P=0.003) and for patients previously treated with 2 vs. 3 approved TKIs (P=0.007).
- The difference in CCyR rate was statistically significant for patients previously treated with 1 vs. 2 approved TKIs (P=0.048), 1 vs. 3 approved TKIs (P=0.001), and 2 vs. 3 approved TKIs (P=0.010).
- Differences in MMR rates were not statiscally significant.

Efficacy outcomes by prior cytogenetic response to imatinib

La incidencia de efectos adversos (dolor abdominal, altralgia, trombocitopenia y aumento de lipasa) fue menor en pacientes con menor tiempo desde el diagnóstico, edades jóvenes y que recibieron menos inhibidores previos^[6].

El 14 de diciembre de 2012, la FDA concedió la aprobación acelerada a ponatinib^[7] para el tratamiento de pacientes adultos con fase crónica, fase acelerada o fase blástica de leucemia mieloide crónica (LMC) con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con inhibidor de la tirosina cinasa o leucemia linfoblástica aguda cromosoma Philadelfia positivo (LLA Ph +) con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con inhibidor de la tirosina cinasa.

La aprobación se basó en los resultados del ensayo PACE, un estudio multicéntrico, internacional, de brazo único ensayo clínico de 449 pacientes con enfermedad resistente o intolerante a tratamiento previo con inhibidor de la tirosina cinasa. Los principales criterios de valoración fueron la respuesta citogenética mayor (RCM) para los pacientes con LMC-FC y mayor respuesta hematológica en pacientes con LMC-FA, LMC-CB o LLA Ph +. Los resultados de eficacia demostraron una tasa de RCM del 54% en los pacientes con LMC-FC. El 70% de los pacientes con LMC-FC con la mutación T315I logró RCM. La duración mediana de RCM no se había alcanzado todavía en el momento de análisis. Para los pacientes con LMC-FA, LMC-CB y LLA Ph+, las tasas de RHMa fueron 52%, 31% y 41%, respectivamente. La duración media de la RHMa en pacientes con LMC-FA, LMC-CB y LLA Ph + fue de 9,5 meses, 4,7 meses y meses 3,2, respectivamente.

Los efectos secundarios más comunes informados en el ensayo clínico incluyen la hipertensión, erupción cutánea, dolor abdominal, fatiga, dolor de cabeza, piel seca, estreñimiento, fiebre, dolor en las articulaciones y náuseas.

La dosis recomendada para ponatinib es de 45 mg por vía oral una vez al día con o sin comida.

En España, hasta su comercialización, se debe solicitar al Ministerio de Sanidad como "Medicamentos en Situaciones Especiales" a través del Servicio de Farmacia.

Toxicidad asociada a ponatinib

Reacciones adversas:

Frecuentes: Tromboctopenia, anemia, pancreatitis, incremento lipasa y amilasa, naúseas, eritema cutáneo, dolor articulaciones, dolor muscular, dolor de cabeza, cansancio, acné, piel seca, incremento transaminasas hepáticas (ALT/AST) y neutropenia.

Menos Frecuentes: espasmos musculares, hiperglucemia, sequedad ocular, dolor abdominal, sequedad de boca, vómitos, pérdida de peso, astenia, escalofrios, dificultad respiratoria, mareos, prurito, estreñimiento, dolor de huesos, alteración de

la visión, dolor de espalda, alopecia, sofocos, hipersensibilidad, eritema, hipopotasemia, leucopenia, linfopenia y migraña.

Efectos adversos graves e infrecuentes: neutropenia febril, derrame pleural, derrame pericárdico, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, prolongación del intervalo QT, disminución fracción eyección ventrículo izquierdo, diarrea, deshidratación y síndrome de lisis tumoral.

Interacciones:

Ponatinib es metabolizado por la vía del CYP3A4, por lo que debe evitarse la toma conjunta con inductores e inhibidores de dicha enzima. Estos fármacos son:

- Antifúngicos (itraconazol, voriconazol, ketoconazol).
- Antibióticos (eritromicina, claritromicina, rifampicina).
- Antiepilépticos (carbamazepina, fenobarbital).
- Anticoagulantes (acenocumarol).
- Otros: dexametasona, Hierba de San Juan.

Ponatinib tiene una unión a proteínas plasmáticas del 99,9%, por lo que debe evitarse su toma conjunta con otros medicamentos que también se unen a proteínas plasmáticas en gran proporción, como es el caso de: warfarina, propranolol, fenitoína y diazepam.

Referencias bibliográficas

- 1. Cortes J, Kim DW, Pinilla J *et al*. Initial findings from de PACE trial: a pivotal phase 2 study of ponatinib in patients with CML and Ph+ AAL resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I mutation. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2011; 118: Abstract 109: 52.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Chronic Myelogenous Leukemia Version 3.2013, NCCN.org.
- 3. M.Baccarani, SPileri, J.L.Steegman, M.Muller, S.Soverini & M.Dreyling, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii72-vii77, 2012 doi:10. 1093/annonc/mds228.
- 4. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-lbarz J, et al. PACE: A pivotal phase II trial of ponatinib in patients with CML and Ph+ALL resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I mutation. J Clin Oncol 2012; 30: 6503.
- 5. Dong-WooK Kim MD, et al. (PACE study group). Efficacy and safety of ponatinib according to prior approved tyrosine kinasa inhibidor (TKI) therapy in patients with Chronic Mieloid Leukemia in Chronic Phase (CP-CML): Results from the PACE trial. ASH 2012, Abstrac 3749.
- 6. Mauro M, Cortes JE, Kim D-W, et al. Multivariante analyses of the clinical and molecular parameters associated with efficacy and safety in patients with chronic myeloid leukemia (CML) and Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ AAL) treated with ponatinib in the PACE trial. Blood. 2012; 120: Abstract 3747.
- 7. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203469lbl.pdf.

7.8. El papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)

Introducción

El Alo-TPH representa actualmente el único tratamiento curativo, demostrado a largo plazo, de pacientes con LMC. No obstante, los buenos resultados clínicos de los ITKs, unidos a la morbi-mortalidad del proceso, lo han relegado, sin dejar de ser una útil herramienta terapéutica, a un segundo plano, siendo empleado, generalmente, como segunda o tercera línea de tratamiento, y en pacientes seleccionados.

Indicaciones

Aquellos pacientes en quienes debe plantearse la realización de un Alo-TPH, según las recomendaciones de la ELN, son: los que presentan la mutación T315I –en los que ponatinib también puede ser útil-, los que se encuentran en fase acelerada o crisis blástica al diagnóstico –se recomienda tratamiento previo con un ITK- o las desarrollan estando en tratamiento con imatinib –en éstos se recomienda tratamiento con un ITK de segunda generación previo al Alo-TPH- y, finalmente, esos otros que no responden a los inhibidores de segunda generación.

Las NCCN guidelines 2013 limitan las indicaciones a pacientes con la T315I u otras mutaciones resistentes a todos los ITK, pacientes diagnosticados en crisis blástica, los que progresan a fase acelerada o crisis blástica en tratamiento con ITKs y aquéllos intolerantes a los tratamiento con ITKs. Estas guías destacan también que el Alo-TPH ha de plantearse en pacientes que están en tratamiento de segunda línea con un ITK, tras objetivarse fallo de tratamiento a un primer ITK en las siguientes situaciones: *BCR-ABL* >10% o menos de RCP a los 3 meses; RCm o sin RC a los 12 meses; RCP a los 18 meses y recaída citogenética a los 6, 12 o 18 meses.

En pacientes con fase acelerada o crisis blástica es recomendable utilizar un ITK como tratamiento puente hasta el Alo-TPH.

Asimismo, aquellos pacientes con bajo riesgo para el procedimiento y con un donante adecuado podrían ser sometidos al Alo-TPH fuera de las indicaciones reseñadas. Sin embargo, la decisión del paciente ante este procedimiento es también, en todos los casos, importante, así como el estudio personalizado de las posibles ventajas y desventajas. De todas formas, estas recomendaciones tienen que ser aplicables a esos pacientes que, por edad y/o ECOG-Karnofsky, son elegibles para un Alo-TPH mieloablativo a partir de un hermano HLA idéntico o un donante no emparentado compatible.

EBMT score

La EBMT desarrolló antes de la aparición de los ITKs un score pronóstico para pacientes con LMC sometidos a Alo-TPH, basado en cinco variables y que puede ser de

utilidad a la hora de plantear el procedimiento. En los últimos años, ya en la era de los ITKs, su validez ha sido confirmada. La supervivencia a los 5 años es superior al 70% si score ≤2 e inferior al 40% si ≥5.

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-hombre	1
Hombre-hombre	0
Mujer-mujer	0
Hombre-mujer	0

Régimen de acondicionamiento y fuente de progenitores

En pacientes jóvenes debe optarse por un acondicionamiento mieloablativo, pudiendo utilizarse tanto BuCy (busulfan+ciclofosfamida) como irradiación corporal total+ciclofosfamida. El trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida debe utilizarse en pacientes mayores o con comorbilidades asociadas, mostrando los últimos estudios publicados resultados esperanzadores en pacientes con una edad superior a 40 años, debido, entre otras variables, a la enfermedad injerto contra leucemia. No es aconsejable realizar depleción de linfocitos T por el alto índice de recaídas.

Respecto a la fuente de progenitores médula ósea y sangre periférica, son igualmente válidas, sin que ninguna haya demostrado superioridad en supervivencia. La progenitores procedentes de sangre periférica originan un periodo de neutropenia más reducido y aunque el porcentaje de recaídas es menor, existe más EICH.

Tratamiento de las recaídas tras el Alo-TPH

Tras el Alo-TPH, el *BCR-ABL* debe estrechamente monitorizarse, ya que la precoz positivización del mismo conduce a recaídas y formas avanzadas de la enfermedad; si bien, en las primeras semanas puede ser positivo, especialmente en los Alo-TPH con acondicionamiento de intensidad reducida. Se define la recaída de tres formas: *BCR/ABL* >0.02 en tres muestras separadas cuatro semanas, incremento del ratio en tres muestras con dos de ellas >0.02 separadas cuatro semanas y dos muestras >0.05 separadas cuatro semanas. Ante este hecho, la primera medida es retirar la inmunosupresión si aún se estaba pautando.

Son varios los tratamientos que pueden aplicarse después de una recaída tras un Alo-TPH, aunque destaca la infusión de linfocitos del donante en dosis escaladas que es efectiva a la hora de inducir remisiones moleculares estables y duraderas especialmente si la recaída es en fase crónica. En ocasiones se ha utilizado conjuntamente con interferón alfa, a pesar de que en la actualidad la tendencia es a hacerlo con imatinib.

Los ITKs son, asimismo, una opción válida porque induce remisiones moleculares duraderas en un alto porcentaje de pacientes, siendo el imatinib el más utilizado hasta el momento; si bien, los inhibidores de segunda generación se indican si anteriormente existía resistencia a imatinib. En determinados momentos, pueden ser utilizados en combinación con la infusión de linfocitos del donante, según diversas pautas. Un segundo Alo-TPH es también una opción válida.

Algunos grupos han utilizado el imatinib tras el Alo-TPH como profilaxis de recaída con muy buenos resultados y perfil de seguridad. En los pacientes que en algún momento de su evolución han estado en fase acelerada o blástica, los ITKs deben emplearse como profilaxis de la recaída.

Referencias bibliográficas

- 1.NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia. Version 3-2012.
- 2. Pavly J, Apperley JF. Allogeneic stem cell transplantation of chronic mieloide leucemia. Curr Hematol Malig Rep. 2013;8(1):43-51.
- Baccrani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2009;27(35):6041-51.

8. CRITERIOS PARA LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO CON UN ITK EN PRIMERA LÍNEA

María Soledad Durán Nieto Pilar López Garrido Paloma García Martín

8. CRITERIOS PARA LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO CON UN ITK EN PRIMERA LÍNEA

María Soledad Durán Nieto Pilar López Garrido Paloma García Martín

Actualmente tenemos disponibles tres ITK para el tratamiento de primera línea en la LMC FC Ph+ aprobados por FDA y EMA: imatinib 400 mgr/24h, nilotinib 300 mgr/12h y dasatinib 100 mgr/24h.

Las recientes recomendaciones publicadas tanto por la NCCN Clinical Practice Guidelines versión 3.2013 como la ESMO Clinical Practice Guidelines de 2012, mantienen al mismo nivel a los tres ITKs aprobados en la actualidad para el tratamiento de la LMC en primera línea y dejan a criterio del médico que trata al paciente, la elección del que considere más adecuado, en función del estudio de comorbilidades.

Existen ya evidencias científicas de los resultados de los ITKs de 2ª generación en primera línea de tratamiento, en términos de eficacia y tolerabilidad frente a imatinib, resultados publicados en los ensayos clínicos ENESTnd y DASISION, actualizados recientemente a 48 y 36 meses de seguimiento. ENESTnd y DASISION fueron diseñados metodológicamente como ensayos de superioridad, cumpliendo con su end point marcado a los 12 meses, y mostrando mejores resultados en términos de eficacia, seguridad y tolerabilidad frente a imatinib en las sucesivas actualizaciaciones.

La estratificación al diagnóstico según riesgo o índices pronósticos de Sokal/Hasford no influye en la elección del tratamiento, ya que los resultados de nilotinib y dasatinib han sido mejores que imatinib en todos los grupos de estadios pronósticos en sus respectivos ensayos clínicos.

La edad tampoco influye en la elección, aunque podría constituir una alternativa terapéutica, en personas de edad muy avanzada así como grandes comorbilidades asociadas y polimedicados, recomendar inicio de la terapia con imatinib.

Es nuestra responsabilidad, ofrecer al paciente la mejor opción terapéutica disponible, no sólo a corto plazo, sino también a largo plazo, (posibilidad de discontinuación del tratamiento).

Teniendo en cuenta las evidencias científicas actuales, la elección del tratamiento de primera línea podría basarse en:

1. Comorbilidades que presenten los pacientes al diagnóstico

En la administración de dasatinib, hacerlo con especial atención en casos de: coagulopatias, defectos de agregación 1ª o 2ª, historia de sangrados severos del tracto gastrointestinal, enfermedad pulmonar, pleural o pericárdica, alargamiento del QT (1º o 2º) cardiopatias, o tratamientos con inmunosupresores. Steegmann *et al.* sugieren que las alteraciones inmunológicas, hemostáticasy pleuropulmonares deben ser monitorizadas estrechamente con dasatinib^[9].

En el tratamiento con nilotinib, prestar especial atención en casos de diabetes mellitus mal controlada, historia de pancreatitis sintomática severa, hepatopatia, cardiopatía, alargamiento del QT (1ª o 2ª), y PAOD (enfermedad oclusiva arterial periférica). Steegmann *et al.* sugieren que nilotinib puede no ser una opción ideal para los pacientes con antecedentes de pancreatitis, síndrome de Gilbert, diabetes mellitus mal controlada o problemas vasculares arteriales. Muchos acontecimientos adversos se pueden manejar a través de intervenciones sencillas, incluyendo la terapia profiláctica, la reducción de la dosis, interrupción de la dosis o la interrupción del tratamiento^[9].

2. Resultados demostrados en estudios fase 2, estudios randomizados con ITK de segunda generación en primera línea y recomendaciones de expertos:

- a. Imatinib en primera línea consigue buena respuesta (RCC duradera) en los 2/3 de los pacientes, si bien a pesar de esto aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con imatinib no llegan a alcanzar una respuesta catalogada como óptima (RCC y RMM). Tenemos mayor experiencia en su uso y manejamos adecuadamente los posibles efectos secundarios^[1]. Así mismo las progresiones a fases avanzadas de la enfermedad son mayores en los pacientes tratados con imatinib que los tratados con ITK2G.
- b. Nilotinib y dasatinib utilizados en primera línea obtienen mejores resultados que imatinib, como se confirma tras la publicación de los resultados de los estudios randomizados con imatinib versus ITK2G en primera línea: DASISION^[2] para dasatinib y ENESTnd^[3] para nilotinib que demostraron mejores tasas de RCC y RM más precoz y profundas. Estos objetivos han sido validados como objetivos subrrogados en LMC para SLP y SG.
- c. En términos de significancia estadística no hay diferencias en cuanto SG de los ITKs de 2ª generación frente a imatinib, teniendo en cuenta que el seguimiento del tratamiento con nilotinib y dasatinib en primera línea, no ha superado los 48 y 36 meses respectivamente, escaso seguimiento para afirmar resultados concluyentes.
- d. Hay más posibilidad de transformaciones a FA y CB cuando se utiliza imatinib en 1ª linea, que si se utilizan dasatinib o nilotinib. No obstante, teniendo en cuenta exclusivamente las progresiones a FA/CB las diferencias son estadísticamente significativas sólo para nilotinib. En términos de SLP (definida como progresión a FA/CB, muertes por cualquier causa durante el tratamiento)y de SLE (definida evento como pérdida de RHC, pérdida de RCgP, pérdida de RCgC, progresión a FA/CB o muerte por cualquier causa durante el tratamiento) las tasas son mayores con los ITK2G frente imatinib pero no estadísticamente significativas con el sequimiento actual de los estudios.
- e. ¿Qué estrategia es mejor: utilizar nilotinib o dasatinib como tratamiento inicial o seguir utilizando imatinib como primera línea y emplear los ITK de 2ª generación tras fracaso con imatinib?

- Cuando utilizamos nilotinib o dasatinib tras fracaso con imatinib, solo alcanzan RCC en el 50% de los pacientes, perdiéndola el 10-15% posteriormente^[4,5].
- f. En el caso de que la elección de tratamiento en primera línea sea imatinib, se deberá realizar un seguimiento estricto y cambiar precozmente a dasatinib o nilotinib si a los tres meses la respuesta no es la adecuada (porcentaje de transcritos *BCR-ABL* <10% u obtención de, al menos, RCP a los 3 meses)^[6], si bien este estrategia terapéutica a día de hoy no ha demostrado beneficio como reflejan los estudio ENESTnd (extensión) y TIDEL II. En este sentido cabe resaltar que ENESTnd y DASISION, ponen de manifiesto cómo un mayor porcentaje de pacientes tratados en primera línea con nilotinib y dasatinib alcanzan tasas de *BCR-ABL* menores del 10% a los 3 meses de tratamiento, por tanto, un RM profunda y precoz, en mayor proporción que los tratados con imatinib. (90.7% vs. 66.7% y 84% vs. 64% respectivamente)^[7,8].

Referencias bibliográficas

- Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, 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): 3758-3765.
- Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronicphase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASI-SION). Blood. 2012; 119(5): 1123-1129.
- 3. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, *et al.* Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomized ENESTnd trial. Lancet Oncol. 2011; 12(9): 841-851.
- 4. Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, 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): 232-240.
- 5. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. Blood. 2011; 117(4): 1141-1145.
- 6. Jorge Cortes y Hagop Kartajian. Como trato la leucemia mieloide cronica en fase cronica de nuevo diagnostico. Blood 2012, Aug 16;120(7):1390-7.
- 7. Hochhaus A, et al. Outcome of Patients with CML-CP Based on Early Molecular Response and Factors Associated with Early Response: 4-Year Follow-up Data from ENESTnd. Blood. 2012;120(21):[abstract 0167].
- 8. Hochhaus A, et al. Molecular Response Kinetics and BCR-ABL Reductions in Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Receiving dasatinib Versus imatinib: DASISION 3-Year Follow-up. Haematologica. EHA 2012.
- 9. Steegmann *et al.* Off -target eff ects of BCR ABL1 inhibitors and their potential long-term implications in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, December 2012; 53(12): 2351-2361.

9. CALENDARIO DE MONITORIZACIÓN Y CRITERIOS DE ACTUACIÓN EN EL TRATAMIENTO CON ITKS DE 1ª Y 2ª GENERACIÓN

Ricardo Sola García Paloma García Martín Antonio Paz Coll María Isabel Mata Vázquez María Victoria Moreno Pilar López Garrido José Manuel Puerta Puerta

9. CALENDARIO DE MONITORIZACIÓN Y CRITERIOS DE ACTUACIÓN EN EL TRATAMIENTO CON ITKS DE 1ª Y 2ª GENERACIÓN

Siguiendo las recomendaciones de las guías publicadas hasta hoy y en base a la evidencia científica expuesta en esta guía, el GALMC ha consensuado el uso de cualquiera de los tres ITKs aprobados en primera línea de tratamiento de la LMC (imatinib, nilotinib, dasatinib), independientemente de la edad y estadio pronóstico del paciente al diagnóstico y en función del criterio personal del médico responsable y la decisión conjunta con el paciente.

9.1. Calendario de exploraciones y pruebas según las guías de monitorización del grupo ELN 2009, ESMO 2012 y NCCN 2013

Ricardo Sola García Paloma García Martín

Tanto la Red Europea de Leucemia (Grupo European LeukemiaNet, ELN) con sus últimas recomendaciones publicadas y renovadas en 2009^[1], como las guías de la Red Nacional del Cáncer de los EEUU (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) de 2013^[2], recomienda, como primera opción de tratamiento en el paciente con LMC Ph+ FC, el uso de un fármaco ITK: imatinib 400 mg QD, nilotinib 300 mg BID o dasatinib 100 mg QD.

A consecuencia del éxito en los resultados del tratamiento con fármacos ITKs, grupos de expertos definieron distintos criterios de respuesta, definiendo recomendaciones para evaluación de dicha respuesta con el objetivo de estandarizar el tratamiento óptimo de la LMC.^[1,3] Las últimas y actuales guías de recomendación del grupo ELN de 2009 no han tenido en cuenta la reciente autorización de nilotinib y dasatinib en el tratamiento de primera línea, conseguida en 2011, centrándose en este sentido en los casos de tratamiento de segunda línea en pacientes con resistencia o intolerancia a imatinib.

En la siguiente tabla se resumen las definiciones de respuesta al tratamiento con un ITK en la LMC Ph+[3] según ELN 2009:

Respuesta hematológica	Respuesta citogenética*	Respuesta molecular**	
Completa:	Completa (RCC): metafases Ph+ 0%	Mayor (RMM)***: BCR-ABL ≤ 0.1%	
Plaquetas < 450x10 ⁹ /L Leucocitos < 10x10 ⁹ /L	Parcial (RCP): metafases Ph+ 1-35%	Completa (RMC): tránscritos de <i>BCR-ABL</i>	
No presencia de	Menor (RCm): metafases Ph+ 36-65%	no cuantificables o indetectables	
granulocitos inmaduros Basófilos < 5%	Mínima (RCmin): metafases Ph+ 66-95%		
Bazo no palpable	Sin respuesta: metafases Ph+ > 95%		
	RC mayor (RCM) = RCP + RCC		

^{*}Si las metafases en M0 no pueden ser obtenidas o evaluadas por bandeo cromosómico, la definición de RCC debe basarse en los resultados de FISH en interfase, siempre que se haga con sistema bicolor de doble fusión BCR-ABL1 o sondas para hibridación in situ, con al menos 200 núcleos analizados.

Una vez definido los tipos de respuestas del paciente con LMC Ph+ FC, se exponen los criterios de respuesta óptima, respuesta subóptima, fracaso terapéutico y situaciones de alarma o warning, según las guías de recomendación de ELN de 2009 para pacientes tratados con imatinib^[3]. ELN 2009 no elaboró calendario de respuestas y monitorización para los pacientes tratados con nilotinib o dasatinib en primera línea, al haberse aprobados estos dos ITKs de segunda generación para su uso por FDA y EMA en 2011.

1. Respuesta óptima:

- a. Mes 3 de tratamiento: RHC y al menos, RCm (Ph+ ≤ 65%).
- b. Mes 6 de tratamiento: al menos, RCP (Ph+ \leq 35%).
- c. Mes 12 de tratamiento: RCC (0% metafases Ph+).
- d. Mes 18 de tratamiento: RMM, BCR-ABL ≤ 0.1%.
- e. En cualquier momento del seguimiento: RMM estable o mejorando.

2. Respuesta subóptima:

a. Mes 3 de tratamiento: Sin RC, metafases Ph+ > 95%.

^{**}Para evaluar de forma estandarizada la RM, se recomienda la conversión de los resultados de cada uno de los laboratorios a la IS con la que corregir la variabilidad de los ensayos en los distintos laboratorios.

***El valor basal estandarizado representa el 100% en la IS: 0.1% de BCR-ABL/gen control=reducción de 3 log respecto al valor basal estandarizado.

^{****}Tránscritos (ARNm) BCR-ABL no detectables mediante RQ-PCR o anidada en 2 muestras de SP consecutivas de buena calidad.

- b. Mes 6 de tratamiento: Sin RCP, metafases Ph+ > 35%.
- c. Mes 12 de tratamiento: RCP, metafases Ph+ 1-35%.
- d. Mes 18 de tratamiento: Menos de RMM, BCR-ABL > 0.1%.
- e. En cualquier momento del seguimiento: Pérdida de RMM o presencia de mutaciones con bajo nivel de insensibilidad a imatinib.

3. Fallo o fracaso:

- a. Mes 3 de tratamiento: Sin RHC.
- b. Mes 6 de tratamiento: Sin RC, metafases Ph+ > 95%.
- c. Mes 12 de tratamiento: Sin RCP, metafases Ph+ > 35%.
- d. Mes 18 de tratamiento: Sin RCC.
- e. En cualquier momento del seguimiento: Pérdida de RHC o pérdida de RCC o anomalías citogenéticas asociadas en la clona de células Ph+ (ACA+) o presencia de mutaciones con alto nivel de insensibilidad a imatinib.

4. Alarma o warning:

- a. Estado basal: LMC de alto riesgo o ACA+.
- b. Mes 12 de tratamiento: Sin RMM, BCR-ABL > 0.1%.
- c. Mes 18 de tratamiento y en cualquier momento del seguimiento: cualquier aumento de los tránscritos (ARNm) de *BCR-ABL* o anomalías citogenéticas asociadas en la clona Ph- (ACA-).

Tabla 2. CALENDARIO DE MONITORIZACIÓN DEL PACIENTE TRATADO CON IMATINIB SEGÚN ELN 2009

Tiempo	Respuesta óptima	Respuesta subóptima	Fracaso	Alarma
Basal	No aplicable	No aplicable	No aplicable	LMC de alto riesgo; ACA+
Mes 3	RHC y mínimo Ph+ ≤ 65%	Sin RC, Ph+ > 95%	Sin RHC	No aplicable
Mes 6	Mínimo RCP, Ph+ ≤ 35%	Sin RCP, Ph+ > 35%	Sin RC, Ph+ > 95%	No aplicable
Mes 12	RCC	RCP	Sin RCP, Ph+ > 35%	Sin RMM
Mes 18	RMM	Sin RMM	Sin RCC	Cualquier
En cualquier momento	RMM estable o mejorando	Pérdida de RMM o mutaciones	Pérdida de RHC o pérdida de RCC o ACA+ o mutaciones	aumento de los tránscritos de <i>BCR-ABL</i> o ACA

ELN 2009 también recoge las recomendaciones para el control de la respuesta al tratamiento con imatinib en cuanto a la frecuencia de realización de las distintas pruebas de monitorización:

- a. Respuesta hematológica: mediante hemograma completo con fórmula leucocitaria, en el momento del diagnóstico; cada 15 días hasta que se alcanza y se confirma una RHC; una vez alcanzada, cada 3 meses o cuando sea necesario.
- b. Respuesta citogenética: mediante estudio citogenético convencional o técnica de FISH para control de la RCC, en el momento del diagnóstico; a los 3 y 6 meses de tratamiento y posteriormente cada 6 hasta alcanzar y confirmar RCC. Una vez así, cada 12 meses si no se puede garantizar un correcto control molecular de forma periódica.
- c. Respuesta molecular: mediante técnica de RQ-PCR, en el momento del diagnóstico; cada 3 meses hasta que se alcance y confirme RMM. Una vez así, al menos cada 6 meses.
- d. Control molecular mediante análisis mutacional: a realizar en los casos de respuesta subóptima o fracaso al tratamiento y siempre antes de cambiar a un ITK alternativo u otros tratamientos. El mínimo de estudio recomendable es la detección de T315I por el método disponible en el laboratorio de referencia, resultado que en caso de ser positivo debe ser confirmado por técnica de secuenciación convencional.

Así mismo, ELN recoge las conductas a seguir en los casos de respuesta óptima, respuesta subóptima y fracaso al tratamiento con imatinib.

- a. Si el paciente se encuentra en respuesta óptima al tratamiento con imatinib, puesto que la respuesta es la mejor que cabe esperar, el paciente debe continuar con el mismo tratamiento.
- b. En caso de intolerancia al tratamiento con imatinib, cambiar a un ITK de segunda generación, según criterios clínicos.
- c. Si el paciente se encuentra en respuesta subóptima al tratamiento con imatinib, al no existir datos suficientes en la bibliografía sobre los resultados obtenidos en esta situación con el aumento de dosis de imatinib o el cambio a un ITK de 2ª generación, las recomendaciones del grupo ELN de 2009 dejan abierta la posibilidad de continuar con el mismo tratamiento, aumentar la dosis de imatinib o cambiar a un ITK de 2ª generación.
- d. Si el paciente se encuentra en situación de fracaso al tratamiento con imatinib, no está justificado el incremento de dosis de imatinib, y debe cambiarse el tratamiento a un ITK de segunda generación. Uno de los datos fundamentales para tomar la decisión de qué ITK de segunda generación utilizar en segunda línea de tratamiento es la presencia de mutaciones, aparte del estudio de comorbilidades del paciente que clínicamente decanten nuestra decisión hacia uno u otro. Valorar posibilidad

de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en pacientes que sufran progresión de la enfermedad a FA o CB o con estudio mutacional positivo para la mutación T315I. A continuación se exponen las mutaciones más frecuentes y su qrado de sensibilidad a nilotinib y dasatinib.

Tabla 4. MUTACIONES SENSIBLES A LOS ITKS DE SEGUNDA GENERACIÓN				
	DASATINIB	NILOTINIB		
Mutaciones resistentes	T315I (resistencia a ambos ITKs)	T315I (resistencia a ambos ITKs)		
Mutaciones poco sensibles	V299L Q252H F317L	Y253H F359C/V E255K/V		
Neomutaciones	T315I F317L V299L	T315I E255K/V F359C/V G250E		
	Caso de aparecer estas mutaciones en el estudio previo al cambio a un ITK 2ª gen, usar nilotinib.	Caso de aparecer estas mutaciones en el estudio previo al cambio a un ITK 2ª gen, usar dasatinib.		

9.1.1. Calendario de monitorización de los ITKs de 2ª generación en 2ª línea de tratamiento tras imatinib. Definición provisional ELN 2009

En los casos de pacientes en situación de intolerancia o resistencia a imatinib, cuya decisión terapéutica haya sido el cambio de ITK a nilotinib o dasatinib, ELN propone las siguientes recomendaciones provisionales para la monitorización del paciente con LMC FC tratado con un ITK de segunda generación en segunda línea, sin especificar respuesta óptima, centrándose en las situaciones de respuesta subóptima, fracaso al tratamiento y alarma o warning.

1. Respuesta subóptima:

- a. Mes 3: sólo alcanzar RCm (Ph+ 36-65%).
- b. Mes 6: sólo alcanzar RCP (Ph+ 1-35%)
- c. Mes 12: no alcanzar RMM.

2. Fracaso terapéutico:

- a. Mes 3: sin RC, Ph+ > 95% o presencia de nuevas mutaciones.
- b. Mes 6: sólo RCmin, Ph+ 66-95% o presencia de nuevas mutaciones.
- c. Mes 12: no alcanzar RCP, Ph+ > 35% o presencia de nuevas mutaciones.

- 3. Alarma o warning:
 - a. Mes 3: sólo RCmin, Ph+ 66-95%.
 - b. Mes 6: sólo alcanzar RCm (Ph+ 36-65%).

En este sentido, ELN recomienda para los pacientes sin buena respuesta a un ITK de segunda generación en segunda línea:

- 1. Respuesta subóptima a nilotinib o dasatinib en segunda línea: continuar con nilotinib o dasatinib, con opción de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en aquellos pacientes con signos de alarma como serían la previa resistencia hematológica a imatinib, resistencia a imatinib o presencia de mutaciones, y en aquellos pacientes que presenten un índice de riesgo EBMT ≤ 2.
- 2. Fracaso terapéutico a nilotinib o dasatinib en segunda línea: ELN recomienda que la mejor opción en estos casos si las condiciones del paciente así lo permiten es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Las guías ESMO^[4] están basadas en un gran número de estudios fase 2 y 3 de gran calidad, randomizados y publicados durante los últimos 10 años y las recomendaciones del panel de expertos del grupo ELN. Estas guías no están basadas en estudios diseñados específicamente para estos propósitos pero reflejan la opinión de expertos y el diseño de importantes ensayos clínicos. En cuanto a su definición de las respuestas terapéuticas del paciente a los ITKs, el término de respuesta subóptima ha quedado reemplazado por el de alarma o *warning*, lo que compromete a una mayor y más cuidadosa monitorización del paciente, pues éste se verá potencialmente beneficiado de un mejor tratamiento. En este sentido define:

- 1. Respuesta óptima: esta situación obliga a continuar con el mismo tratamiento establecido.
 - a. Mes 3 de tratamiento: metafases Ph+ ≤95% o ratio BCR-ABL <10%.
 - b. Mes 6 de tratamiento: metafases Ph+ ≤35% o ratio BCR-ABL <10%.
 - c. Mes 12 de tratamiento: RCC o ratio BCR-ABL ≤1%.
- 2. Alarma o *warning*: monitorizar cuidadosamente al paciente en esta situación, pues probablemente se beneficie de un cambio de tratamiento.
 - a. Mes 6 de tratamiento: metafases Ph+ entre 35-65%.
 - b. En cualquier momento del seguimiento: pérdida de la RMM alcanzada.
- Fallo o fracaso terapéutico: esta situación obliga al cambio de tratamiento establecido con anterioridad.
 - a. Mes 3 de tratamiento: metafases Ph+ >95% o ratio BCR-ABL >10%.
 - b. Mes 6 de tratamiento: metafases Ph+ >65% o ratio BCR-ABL >10%.
 - c. Mes 12 de tratamiento: metafases Ph+ ≥1% o ratio BCR-ABL >1%.

d. En cualquier momento del seguimiento: pérdida de la RHC alcanzada, pérdida de la RCC alcanzada o presencia de mutaciones.

Las recomendaciones de tratamiento de la LMC FC de las guías ESMO recogen que:

- 1. Primera línea de tratamiento:
 - a. Imatinib 400 mg QD.
 - b. Nilotinib 300 mg BID.
 - c. Dasatinib 100 mg QD.

2. Segunda línea de tratamiento:

- a. Por intolerancia al ITK seleccionado en primera línea: cambiar a un ITK de segunda generación, considerando los efectos adversos producidos en primera línea y las comorbilidades del paciente.
- b. En caso de fallo o fracaso a imatinib: cambiar terapia a nilotinib 400 mg BID o dasatinib 100 mg QD, teniendo en consideración la presencia y el tipo de mutación del dominio cinasa de *BCR-ABL*.
- c. En caso de fallo o fracaso a nilotinib o dasatinib en primera línea: cambiar terapia al ITK de segunda generación alternativo teniendo en consideración la presencia y el tipo de mutación del dominio cinasa de *BCR-ABL* y considerar y evaluar al paciente para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.
- 3. Tercera línea de tratamiento: en caso de fallo o fracaso terapéutico de dos o tres ITKs, considerar trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

En cuanto a las guías americanas NCCN v3.2012[2]

1.Al diagnóstico: Enrolar al paciente en un ensayo clínico, opción de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos o iniciar tratamiento ITK con imatinib 400 mg QD, nilotinib 300 mg BID o dasatinib 100 mg QD.

2. Mes 3 de tratamiento:

- a. Si el paciente obtiene al mes 3 de tratamiento una ratio de BCR-ABL ≤10% medido por RQ-PCR usando IS o alcance RCP, continuar con igual dosis de imatinib 400 mg QD, nilotinib 300 mg BID o dasatinib 100 mg QD. Una vez así, monitorizar al paciente desde un punto de vista molecular cada 3 meses, y en caso de no recaída, no modificar actitud terapéutica hasta nueva revaluación al mes 12 de tratamiento. En caso de pérdida de respuesta o aumento de los tránscritos de BCR-ABL, tratar igual que el siguiente punto.
- b. Si el paciente obtiene al mes 3 de tratamiento una ratio de BCR-ABL >10% medido por RQ-PCR usando IS o no alcance RCP, evaluar correcta adherencia del paciente al fármaco e interacciones farmacológicas del ITK y considerar análisis mutacional. En esta situación, cambiar a dasatinib 100 mg QD o nilotinib 400 mg BID en pacientes con imatinib 400 mg QD en primera línea y monitorizar

desde el punto de vista molecular cada 3 meses, evaluar posibilidad de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos o enrolamiento en un ensayo clínico.

- 3.Mes 12 de tratamiento: evaluar mediante estudio de cariotipo de MO si el paciente no ha alcanzado RCC o RMM.
 - a. Si el paciente alcanza RCC al mes 12 de tratamiento, continuar con igual dosis de imatinib 400 mg QD, nilotinib 300 mg BID, dasatinib 100 mg QD o bosutinib. Evaluar al mes 18 de tratamiento.
 - b. Si el paciente tan solo alcanza RCP, evaluar correcta adherencia del paciente al fármaco e interacciones farmacológicas del ITK y considerar análisis mutacional, cambiar la terapia a un ITK de segunda generación alternativo (opción preferida), continuar con la misma dosis de nilotinib, dasatinib o bosutinib, o escalar dosis de imatinib a un máximo de 800 mg QD en aquellos pacientes no candidatos a nilotinib, dasatinib o bosutinib.
 - c. Si el paciente no alcanza RC o tan solo RCm, evaluar correcta adherencia del paciente al fármaco e interacciones farmacológicas del ITK y considerar análisis mutacional, y en esta situación, cambiar la terapia a un ITK de segunda generación alternativo (opción preferida), evaluar al paciente para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en función de la respuesta a segunda línea o enrolar en un ensayo clínico.
 - d. En caso de recaída citogenética, evaluar correcta adherencia del paciente al fármaco e interacciones farmacológicas del ITK y considerar análisis mutacional, y en esta situación, cambiar la terapia a un ITK de segunda generación alternativo (opción preferida), o escalar dosis de imatinib a un máximo de 800 mg QD en aquellos pacientes no candidatos a nilotinib, dasatinib o bosutinib, evaluar al paciente para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en función de la respuesta a segunda línea o enrolar en un ensayo clínico.
- 4. Mes 18 de tratamiento: evaluar mediante cariotipo de MO en caso de no alcanzar RMM o pérdida de RCC al mes 12 de tratamiento.
 - a. Si el paciente alcanza RCC, al mes 18 de tratamiento, continuar con igual dosis de imatinib 400 mg QD, nilotinib 300 mg BID, dasatinib 100 mg QD o bosutinib.
 - b. Si el paciente tan solo alcanza RCP, evaluar correcta adherencia del paciente al fármaco e interacciones farmacológicas del ITK y considerar análisis mutacional, y en esta situación, cambiar la terapia a un ITK de segunda generación alternativo, evaluar al paciente para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en función de la respuesta a segunda línea o enrolar en un ensayo clínico.
 - c. En caso de recaída citogenética, evaluar correcta adherencia del paciente al fármaco e interacciones farmacológicas del ITK y considerar análisis mutacional, y en esta situación, cambiar la terapia a un ITK de segunda generación alternativo

(opción preferida), evaluar al paciente para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en función de la respuesta a segunda línea o enrolar en un ensayo clínico.

Referencias bibliográficas

- Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2009;27(35):6041-6051.
- 2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN: Clinical practice guidelines in oncology. Chronic Myelogenous Leukemia. Versión 3. 2013.
- 3. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, 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.
- 4. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling, M. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2012;23(supp 7);72-77.

9.2. Inicio de tratamiento con imatinib

Antonio Paz Coll

Seguir calendario de monitorización acorde con los descritos en el apartado 9.1.

Tratamiento con imatinib 400 mg QD

9.2.1. Respuesta óptima al tratamiento con imatinib

Si el paciente se encuentra en respuesta óptima al tratamiento con imatinib: Puesto que la respuesta es la mejor que cabe esperar, los pacientes deben continuar con el mismo tratamiento.

9.2.2. Intolerancia a imatinib

Cambio a un ITK de 2ª generación según criterios clínicos.

9.2.3. Respuesta subóptima al tratamiento con imatinib

Si el paciente se encuentra en situación de respuesta subóptima al tratamiento con imatinib: Cambiar a un ITK de 2ª generación.

Al no existir datos suficientes en la bibliografía sobre los resultados obtenidos en esta situación con el aumento de dosis de imatinib o el cambio a un ITK de 2ª generación, las recomendaciones del grupo ELN de 2009 dejan abierta la posibilidad de aumentar la dosis de imatinib o cambiar a un ITK de 2ª generación.

Sin embargo, estudios como el del Dr. Alvarado, del MDACC, demostraban que un alto porcentaje de los pacientes con respuesta subóptima, acababa comportándose como pacientes que fracasaban al tratamiento con imatinib, sobre todo aquellos con una respuesta subóptima precoz (en los 6 primeros meses).

Así mismo demostrada la gran eficacia, tolerabilidad y seguridad de los ITKs de 2ª generación y resultados de ensayos clínicos como el estudio TOPS, en el que altas dosis de imatinib no tuvo resultados más beneficiosos a los 12 meses de seguimiento frente a la rama de imatinib 400 mg/QD, teniendo además mayores tasas de toxicidad, el GALMC acuerda el cambio a un ITK de 2ª generación en los casos de respuesta subóptima al tratamiento con imatinib en 1ª línea en lugar de la escalada de dosis del anterior.

En el estudio ENABL, que evaluó el papel de nilotinib 300 mg/BID en pacientes con respuestas subóptimas a imatinib, un 83% de los pacientes alcanzaron RMM en cualquier momento del estudio y aproximadamente un 67% lo consiguió al mes 3 de tratamiento con nilotinib, siendo generalmente bien tolerado y con leves efectos adversos correctamente manejados con alguna interrupción de dosis. A pesar de usar

como 2ª línea de tratamiento nilotinib a dosis de 300 mg BID, en lugar de la dosis aprobada por ficha técnica de 400 mg BID, los resultados de este estudio abalan el cambio a un ITK de 2ª generación en los casos de respuestas subóptimas en los pacientes tratados en 1ª línea con imatinib.

El estudio RE-NICE valora la eficacia de nilotinib 400 mg/BID y altas dosis de imatinib en pacientes con respuesta subóptima a imatinib 400 mg/QD, mostrando como conclusiones preliminares que todos los pacientes han mantenido RCC sin recaídas ni progresiones. Las respuestas moleculares fueron más rápidas y profundas en la cohorte de tratamiento con nilotinib por lo que el autor argumenta que el cambio a nilotinib podría estar recomendado en los pacientes respondedores subóptimos al tratamiento con imatinib en 1ª línea.

En el estudio del Dr. Neil. P. Shah *et al.*, se concluye que los pacientes con respuestas subóptimas al tratamiento con imatinib en 1ª línea, y tratados con dasatinib, a dosis de 100 mg/QD, alcanzan respuestas citogenéticas rápidamente.

Cabe destacar que en las presumibles futuras guías de monitorización del grupo ELN, en base a las evidencias científicas y los resultados en función del grado de respuesta molecular alcanzado por el paciente en el mes 3 de tratamiento, aquellos pacientes con una tasa de *BCR-ABL* mayor del 10% tras 3 meses de inicio de la terapia, serían catalogados de paciente en alarma o *warning*, donde habrá que prestar una especial atención a la monitorización de dicho paciente, teniendo en cuenta, que potencialmente se puede ver beneficiado de un cambio terapéutico a un ITK de 2ª generación en los casos de inicio de tratamiento con imatinib.

9.2.4. Fallo al tratamiento con imatinib

En esta situación no está justificado el incremento de dosis de imatinib, y debería cambiarse a un ITK de 2ª generación.

Uno de los datos fundamentales para tomar la decisión de qué ITK de 2ª generación utilizar en 2ª línea de tratamiento es la presencia de mutaciones, como puede verse en la tabla siguiente, aparte del estudio de comorbilidades del paciente que clínicamente decanten nuestra decisión hacia uno u otro.

Valorar posibilidad de aloTPH en pacientes con estudio mutacional positivo para la mutación T315I.

	DASATINIB	NILOTINIB
Mutaciones resistentes	T315I (resistencia a ambos ITKs)	T315I (resistencia a ambos ITKs)
Mutaciones poco sensibles	V299L Q252H F317L	Y253H F359C/V E255K/V
Neomutaciones	T315I F317L V299L	T315I E255K/V F359C/V G250E
	Caso de aparecer estas mutaciones en el estudio previo al cambio a un ITK 2ª gen, usar nilotinib	Caso de aparecer estas mutaciones en el estudio previo al cambio a un ITK 2ª gen, usar dasatinib

Nota: en los casos de utilizar un ITK2G en 2ª línea de tratamiento, seguir el calendario de monitorización acorde con lo descrito en el apartado 9.1.

Referencias bibliográficas

- Alvarado, Y., Kantarjian, H., O'Brien, S., Faderl, S., Borthakur, G., Burger, J., Wierda, W., García-Manero, G., Shan, J. y J. Cortes, "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; Aug. 15; 115(16): 3.709-3.718.
- Ailawadhi, S. et al., Blood, 2011; 118(21):1193, "Exploring nilotinib BCR-ABL Effects (ENABL): nilotinib 300 mg Twice Daily in Patients Who Demonstrate a Suboptimal Response to imatinib" [abstract 2771].
- 3. Goh, H. G. et al. Haematologica, 2011; 96(s2):282-293[abstract 695]. In this study, the efficacy of nilotinib at 400 mg BID and high-dose imatinib at 400 mg BID was investigated in the patients who showed suboptimal molecular responses to first line imatinib therapy at a daily dose of 400 mg.
- 4. Shah, N. P., Kim, D. W., Kantarjian, H., Rousselot, P., Llacer, P. E., Enrico, A., Vela-Ojeda, J., Silver, R. T., Khoury, H. J., Müller, M. C., Lambert, A., Matloub, Y. y A. Hochhaus, "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 Feb.; 95(2):232-240.
- 5. F. Cervantes., F. y J. L. Steegmann, Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica, 3.a edición, febrero de 2010.
- Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2009;27(35):6041-6051.

9.3. Inicio de tratamiento con nilotinib

María Isabel Mata Vázquez

Seguir calendario de monitorización según ESMO 2012 del apartado 9.1

Tratamiento con nilotinib 300 mg BID

Las recomendaciones de tratamiento de la LMC FC de las guías ESMO recogen que:

9.3.1. Respuesta óptima al tratamiento con nilotinib

Si el paciente se encuentra en respuesta óptima al tratamiento con nilotinib en 1ª línea: Puesto que la respuesta es la mejor que cabe esperar, los pacientes deben continuar con el mismo tratamiento.

9.3.2. Intolerancia a nilotinib

En los casos de intolerancia al tratamiento con nilotinib 300 mg/BID: Cambiar a dasatinib 100 mg/QD o bosutinib 500 mg QD en aquellos casos de contraindicación terapéutica a dasatinib (solicitar hasta comercialización al Ministerio de Sanidad como "Medicamentos en Situaciones Especiales" a través del Servicio de Farmacia).

9.3.3. Fallo al tratamiento con nilotinib

En los casos de fallo al tratamiento con nilotinib: cambiar a dasatinib 100 o ponatinib 45 mg QD en caso de mutación T315I (solicitar hasta comercialización al Ministerio de Sanidad como "Medicamentos en Situaciones Especiales" a través del Servicio de Farmacia). Bosutinib 500 mg QD (solicitar hasta comercialización al Ministerio de Sanidad como "Medicamentos en Situaciones Especiales" a través del Servicio de Farmacia), el aloTPH y enrolar al paciente en un ensayo clínico, serían opciones terapéuticas reservadas en 3ª línea de tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling, M. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2012;23(supp 7);72-77.

9.4. Inicio de tratamiento con dasatinib

María Victoria Moreno Romero

Seguir calendario de monitorización según ESMO 2012 del apartado 9.1

Tratamiento con nilotinib 300 mg BID:

Las recomendaciones de tratamiento de la LMC FC de las quías ESMO recogen que:

9.4.1. Respuesta óptima al tratamiento con dasatinib

Si el paciente se encuentra en respuesta óptima al tratamiento con dasatinib en 1ª línea: Puesto que la respuesta es la mejor que cabe esperar, los pacientes deben continuar con el mismo tratamiento.

9.4.2. Intolerancia a dasatinib

En los casos de intolerancia al tratamiento con dasatinib: Cambiar a nilotinib 400 mg/BID o bosutinib 500 mg QD en aquellos casos de contraindicación terapéutica a nilotinib (solicitar hasta comercialización al Ministerio de Sanidad como "Medicamentos en Situaciones Especiales" a través del Servicio de Farmacia).

9.4.3. Fallo al tratamiento con dasatinib

En los casos de fallo al tratamiento con dasatinib: cambiar a nilotinib 400 mg/BID o ponatinib 45 mg QD en caso de mutación T315I (solicitar hasta comercialización al Ministerio de Sanidad como "Medicamentos en Situaciones Especiales" a través del Servicio de Farmacia). Bosutinib 500 mg QD (solicitar hasta comercialización al Ministerio de Sanidad como "Medicamentos en Situaciones Especiales" a través del Servicio de Farmacia), el aloTPH y enrolar al paciente en un ensayo clínico, serían opciones terapéuticas reservadas en 3ª línea de tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling, M. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2012;23(supp 7);72-77.

9.5. Recomendaciones provisionales ELN 2013 según presentación personal Prof. Dr. M. Baccarani

Pilar López Garrido José Manuel Puerta Puerta

9.5.1. Tratamientos disponibles en 2013

Primera línea de tratamiento: imatinib 400 mg QD, nilotinib 300 mg BID, dasatinib 100 mg QD.

Segunda línea: nilotinib 400 mg BID, dasatinib 100 mg QD, bosutinib 500 mg QD (solicitar hasta comercialización al Ministerio de Sanidad como "Medicamentos en Situaciones Especiales" a través del Servicio de Farmacia), aloTPH.

Tercera línea: ponatinib 45 mg QD en los casos de mutación T315I (solicitar hasta comercialización al Ministerio de Sanidad como "Medicamentos en Situaciones Especiales" a través del Servicio de Farmacia), aloTPH.

9.5.2. Tipos de respuestas

Respuesta óptima: no hay indicación de que el cambio de terapia farmacológica conlleve un mejor resultado.

Fallo: el riesgo de progresión es significativo y el paciente debería recibir un tratamiento alternativo diferente siempre que esté disponible y sea posible aplicarlo.

Se considera fallo al tratamiento si pérdida de RHC, pérdida de RCC, cualquier tipo de mutación, ACA Ph+ (Fase acelerada), pérdida confirmada de RMM (dos determinaciones consecutivas > 0.1% o una > 1%).

Warning o alarma: situación en la que las características de la enfermedad y la respuesta al tratamiento requieren una monitorización más cuidadosa y frecuente, como un control molecular y citogenético al menos cada 3 meses y análisis mutacional si es posible.

9.5.3. Calendario de monitorización

Calendario	Calendario de monitorización para cualquiera de los tres ITKs					
Respuesta	ÓPTIMA	ALARMA	FALLO			
BASAL	NA	LMC alto riesgo ACA Ph+ (ruta mayor)	NA			
Mes 3	Ph+ ≤ 35% y/o BCR-ABL < 10%	Ph+ 36-95% y/o BCR-ABL ≥ 10%	No RHC y/o Ph+ > 95%			
Mes 6	RCC y/o BCR-ABL < 1%	RCP y/o BCR-ABL 1-10%	Ph+ > 35% y/o BCR-ABL > 10%			
Mes 12	<i>BCR-ABL</i> ≤ 0.1% = RMM	BCR-ABL 0.1-1%	Ph+ ≥ 1% y/o <i>BCR-ABL</i> > 1%			
Posterior	<i>BCR-ABL</i> ≤ 0.1% = RMM	BCR-ABL 0.1-1%	BCR-ABL > 1%			

9.5.4. Pros y contras del cambio precoz a un ITK de 2ª generación

Pros: los resultados de la mayoría de los estudios de imatinib, nilotinib y dasatinib, concluyen que el cambio precoz a un ITK de 2ª generación no solo incluyen la probabilidad de alcanzar una mejor respuesta sino también en términos de supervivencia global y libre de progresión.

En contra: No hay datos de estudios prospectivos de cambio temprano. Los análisis de resultados son en subgrupos de forma retrospectiva. El cambio puede ser útil para algunos pacientes. Hay que tener en cuenta el coste de los nuevos ITKs.

9.5.5. Recomendaciones prácticas

Si respuesta óptima al ITK seleccionado: puesto que es la mejor de las respuestas que cabe esperar, se debe continuar el tratamiento establecido.

Intolerancia al ITK: cambiar a un ITK alternativo teniendo en cuenta comorbilidades y efectos adversos.

Fallo: Si imatinib en primera línea: cambiar a nilotinib 400 mg BID o dasatinib 100 mg QD atendiendo a comorbilidades y efectos adversos.

Si nilotinib en primera línea, cambiar a dasatinib 100 mg QD, bosutinib 500 mg QD o ponatinib 45 mg QD en los casos de mutación T315I (solicitado hasta comercialización al Ministerio de Sanidad como "Medicamentos en Situaciones Especiales" a través del Servicio de Farmacia).

Si dasatinib en primera línea, cambiar a nilotinib, bosutinib 500 mg QD o ponatinib 45 mg QD en los casos de mutación T315I (solicitado hasta comercialización al Ministerio de Sanidad como "Medicamentos en Situaciones Especiales" a través del Servicio de Farmacia).

Tener en cuenta para segunda o tercera línea la opción de aloTPH o enrolar al paciente en un ensayo clínico.

Nota: las recomendaciones expuestas anteriormente fueron presentadas en sesión oral por el Prof. Dr. Michele Baccarani en EHA 2013 en Estocolmo en el simposio "Advances in the management of CML: From Frontline therapy to Treatment-Free Remission" en su sesión "Treatment milestones in CML: Evolution in action".

El GALMC consensúa seguir las futuras recomendaciones del grupo ELN para el tratamiento y monitorización de la LMC una vez publicadas y actualizadas.

10. MANEJO PRÁCTICO DE LAS TOXICIDADES EN FASE CRÓNICA DE TRATAMIENTO

María Concepción Ruiz Nuño María José García Pérez Inmaculada Ballesteros Martín

10. MANEJO PRÁCTICO DE LAS TOXICIDADES EN FASE CRÓNICA DE TRATAMIENTO

10.1. Evaluación de la severidad de efectos adversos frecuentes en el tratamiento con ITKs, según la CTCAE*: Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 June 14, 2010

Inmaculada Ballesteros Martín

Altera	Alteraciones hematológicas							
	CTCAE grade*	CTCAE grade*						
	1	2	3	4	5			
Hemoglobina	< LIN-10,0 g/dL < LIN-100 g/L < LIN-6,2 mmol/L	<10,0 - 8,0 g/dL <100 - 80 g/L <6,2 - 4,9mmol/L	<8,0 g/dL <80 g/L 4,9 mmol/L	Consecuencias peligrosas para la vida. Indicación de intervención urgente	Muerte			
Neutrófilos	<lin -1,5x10<sup="">9 /L <lin -="" 1500="" mm<sup="">3</lin></lin>	<1,5 - 1,0x10 ⁹ /L <1500- 1000 / mm ³	<1,0 - 0,5x10 ⁹ /L <1000 - 500-/ mm ³	< 0,5x10 ⁹ /L < 500/mm ³	-			
Plaquetas	< LIN-<75,0 x10°/L < LIN-75.000/ mm³	<75,0 - 50,0x10 ⁹ /L <75.000 - 50.000/mm ³	<50,0x10 ⁹ - 25,0/L <50.000 - 25.000/mm ³	< 25,0x10 ⁹ /l < 25.000/mm ³	-			
LIN: líı	nite inferior a la nor	malidad.						

Reacci	Reacciones adversas no hematológicas						
	CTCAE grade*						
	1	2	3	4	5		
Fatiga	Leve	Fatiga moderada o que afecta a algunas actividades de la vida diaria	Fatiga severa que interfiere en las actividades de la vida diaria	Inhabilitación	-		
Cefalea	Dolor leve	Dolor moderado	Dolor severo que interfiere en las actividades cotidianas	_	_		

Reacci	ones adversas no	hematológicas 					
	CTCAE grade*						
	1	2	3	4	5		
Hemorragia gastrointestinal	Leve, sin indicación de intervención (diferente a suplementos de hierro)	Sintomática con indicación de intervención médica o cauterización menor	Indicación de transfusión, intervención radiológica, endoscópica o quirúrgica; radioterapia (hemostasia del punto sangrante)	Consecuencias peligrosas para la vida; indicación de intervención mayor urgente	Muerte		
Náuseas	Pérdida de apetito sin alteración del hábito alimenticio	Ingesta oral disminuida sin pérdida de peso significativa, deshidratación o malnutrición	Ingesta oral, calórica o líquida inadecuada, indicación de hospitalización, alimentación por sonda o nutrición parenteral total	_	-		
Diarrea	Incremento de <4 deposiciones diarias sobre lo habitual, leve incremento en salida de estoma sobre lo habitual	Incremento de 4-6 deposiciones día sobre los habitual, moderado incremento en salida de estoma sobre lo habitual	Incremento de ≥7 deposiciones día sobre lo basal, incontinencia, indicación de hospitalización, severo incremento en salida de estoma sobre lo habitual, interferencia con actividades de la vida diaria	Consecuencias peligrosas para la vida (ej: colapso hemodinámico)	Muerte		
Vómitos	1 - 2 episodios (separados por 5 minutos) en 24h	3-5 episodios (separados por 5 minutos) en 24h	≥6 episodios (separados por 5 minutos) en 24h, indicación de hospitalización, alimentación por sonda o nutrición parenteral total	Consecuencias peligrosas para la vida	Muerte		

	CTCAE grade*				
	1	2	3	4	5
Edema facial	Edema facial localizado	Moderado edema facial localizado	Hinchazón severa, limitación de autocuidado en las actividades de la vida diaria	_	_
Edema en miembros	5-10% de diferencia en volumen o circunferencia entre miembros en el punto de mayor diferencia visible, hinchazón u oscurecimiento de la arquitectura anatómica visible en exploración cercana	>10-30% de diferencia en volumen o circunferencia entre miembros en el punto de mayor diferencia visible, oscurecimiento de la arquitectura anatómica o desviación del contorno anatómico normal fácilmente evidente, obliteración de los pliegues de la piel	>30% de discrepancia de volumen entre miembros, grave desviación del contorno anatómico normal, interferencia con las actividades cotidianas		-
Edema en tronco	Hinchazón u oscurecimiento de la arquitectura anatómica en inspección cercana	Oscurecimiento de la arquitectura anatómica o desviación del contorno anatómico normal fácilmente evidente, obliteración de los pliegues de	Grave desviación del contorno anatómico normal, interferencia con las actividades cotidianas	-	-

Reacci	Reacciones adversas no hematológicas							
	CTCAE grade*							
	1	2	3	4	5			
Derrame pleural	Asintomático, sin indicación de intervención	Sintomático, intervención indicada: diuréticos o hasta 2 toracocentesis evacuadoras	Sintomático con distress respiratorio e hipoxia (necesidad de oxigenoterapia), indicación de intervención quirúrgica incluyendo tubo torácico y pleurodesis	Compromiso hemodinámico o respiratorio, necesidad de intubación o intervención urgente	Muerte			
Derrame pericárdico	-	Derrame pequeño- moderado asintomático	Derrame con consecuencias fisiológicas	Consecuencias para la vida, indicación de intervención urgente	Muerte			
Dolor muscular	Dolor leve que no interfiere en la función	Dolor moderado con interferencia en la función pero no en las actividades cotidianas	Dolor importante que interfiere severamente en las actividades cotidianas	_	-			
Rash	Máculas/pápulas que afectan <10% de la superficie con/ sin síntomas (ej.: prurito, quemazón, tirantez)	Erupción macular o papular que afecta al 10-30% de la superficie corporal con/sin síntomas (ej.: prurito, quemazón, tirantez)	Máculas/pápulas que afectan a >30% de la superficie corporal con/sin síntomas asociados y con limitación de las actividades de la vida diaria	-	-			

	ones adversas no hematológicas CTCAE grade*							
	1	2	3	4	5			
Fallo cardiaco	Asintomático con parámetros de laboratorio (ej.: péptido natriutético B) o pruebas de imagen cardiacas alterados	Síntomas con leves a moderados esfuerzos/ actividad	Síntomas severos en reposo o con actividad/ esfuerzos mínimos. Indicación de intervención	Consecuencias peligrosas para la vida con indicación de intervención urgente (ej.: soporte hemódinámico mecánico)	Muerte			
Palpitaciones	Síntomas leves sin necesidad de intervención	Indicación de intervención	_	-	_			
Alargamiento intervalo QT	QT>0,45-0,48 segundos	QT 0,481-0,50 segundos o ≥0,06 segundos sobre lo basal	QT>0,50 segundos en al menos 2 EKG separados	QT>0,5 segundos, signos o síntomas que amenazan la vida (ej.: arritmia, fallo cardiaco congestivo, hipotensión, síncope), Torsade de pointes	Muerte			
Tos	Síntomas leves, sin necesidad de tratamiento	Síntomas moderados, indicación de intervención médica	Síntomas severos, limitación de actividades de la vida diaria	-	-			
Disnea	Falta de aliento con esfuerzo moderado	Falta de aliento con mínimos esfuerzos	Falta de aliento en reposo, limitación de actividades de la vida diaria	Consecuencias peligrosas para la vida, indicación de intervención urgente	Muerte			

Alteraciones analíticas:								
	CTCAE grade*							
	1	2	3	4	5			
Creatinina	>1.0 - 1.5 sobre lo basal; >LSN - 1.5 x LSN	>1.5 - 3.0 sobre lo basal; >1.5 - 3.0 x LSN	> 3.0 sobre lo basal; >3.0 - 6.0 x LSN	> 6.0 LSN	_			
Bilirrubina ALT / AST/ FA Creatinina	>LSN - 3.0 x LSN	>3.0 - 5.0 x LSN	>5.0 - 20.0 x LSN	>20.0 x LSN	-			
Bilirrubina	>LSN - 1.5 x LSN	>1.5 - 3.0 x LSN	>3.0 - 10.0 x LSN	>10.0 x LSN	-			
Hipocalcemia	Calcio corregido <lin -="" 8.0="" dl<="" mg="" td=""><td>Calcio corregido <8.0 - 7.0 mg/dL Sintomático</td><td>Calcio corregido <7.0 - 6.0 mg/ dL Indicación de hospitalización</td><td>Calcio corre- gido <6.0 mg/ dL. Consecuencias peligrosas para la vida</td><td>Muerte</td></lin>	Calcio corregido <8.0 - 7.0 mg/dL Sintomático	Calcio corregido <7.0 - 6.0 mg/ dL Indicación de hospitalización	Calcio corre- gido <6.0 mg/ dL. Consecuencias peligrosas para la vida	Muerte			
Hipofosfatemia	< LIN - 2.5 mg/dL	<2.5 - 2.0 mg/dL	<2.0 - 1.0 mg/dL	<1.0 mg/dL Consecuencias peligrosas para la vida	Muerte			
Hipomagnesemia Hipofosfatemia	<lin -="" 1.2="" dl<="" mg="" th=""><th><1.2 -0.9 mg/dL</th><th><0.9- 0.7 mg/dL</th><th><0.7 mg/dL</th><th>Muerte</th></lin>	<1.2 -0.9 mg/dL	<0.9- 0.7 mg/dL	<0.7 mg/dL	Muerte			
Hiponatre- mia	<lin -="" 130<br="">mmol/L</lin>	-	< 130 - 120 mmol/L	< 120 mmol/L Consecuencias peligrosas para la vida	Muerte			
LSN: límite superior de la normalidad; LIN: límite inferior de la normalidad.								

Referencias bibiliográficas

1. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE), US. Department of Health and Human Services, June 14, 2010.

10.2. Toxicidad hematológica y extrahematológica asociada a imatinib

María Concepción Ruiz Nuño

Imatinib es un fármaco generalmente bien tolerado. Los efectos adversos son más frecuentes en fases avanzadas de la enfermedad e incluyen mielosupresión, alteraciones gastrointestinales, edemas, rash y alteraciones musculoesqueléticas. Para su valoración y manejo los dividimos en eventos adversos hematológicos y extrahematológicos. El objetivo debe ser evitar en lo posible la suspensión del tratamiento sobre todo en los inicios, ya que de ello depende la supervivencia global y la libre de transformación.

Tener en cuenta siempre la administración concomitante de fármacos que utilizan la vía metabólica del citocromo P450 y que pueden alterar la actividad del fármaco.

En los ensayos clínicos en LMC, la interrupción del tratamiento debido a las reacciones adversas relacionadas con el fármaco se observó en el 2% de los pacientes de diagnóstico reciente, el 4% de los pacientes en fase crónica tardía tras el fallo del tratamiento con interferón, el 4% de los pacientes en fase acelerada tras el fallo del tratamiento con interferón y el 5% de los pacientes en crisis blástica tras el fallo del tratamiento con interferón. Si bien, la intolerancia al fármaco en ensayos no es muy frecuente, en la comunidad podría llegar hasta el 40%.

Hematológicos

La mielosupresión aparece en el 45% de los pacientes en algún grado. Se debe a un efecto inhibidor sobre la hematopoyesis normal que existe aunque sea menor que el ejercido sobre la clona leucémica. Así que dependiendo de la reserva medular, son más frecuentes al inicio del tratamiento, forma parte del efecto terapéutico del imatinib y la velocidad de recuperación suele ser rápida con una mediana de duración de 2 a 3 semanas para la neutropenia y de 3 a 4 semanas para la trombopenia. Factores que pueden predisponer a presentar un mayor grado de mielosupresión son la cifra baja de Hb al inicio del tratamiento y el antecedente de citopenias inducidas por otros fármacos como INF y el tratamiento inicial con busulfán. Generalmente se produce la recuperación espontánea de las cifras, si no ocurre esto reevaluar la enfermedad, valorar displasias asociadas o mutaciones.

Son más frecuentes en las fases de crisis blástica (CB) y acelerada (FA).

TOXICIDAD	GRADO 3	GRADO 4
NEUTROPENIA	<1X10e9/l	<0,5x10e9/l
TROMBOPENIA	<50x10e9/l	<10x10e9/l
ANEMIA	<8 g/dl	<6,5 gr/dl

Datos IRIS Ghillot F. Hematológica 2009 para toxicidades grado 3-4.

- Neutropenia: 16.7% en LMC en 1º FC y el 26% en CB o FA.
- Trombopenia: 8.9% en LMC en 1º FC y 11% en CB o FA.
- Anemia: <5%. En la serie de MDACC grado 3-4 era del 7%.

Como recomendaciones generales se pueden usar los siguientes (ESMO, NCCN, Manual AEHH):

- Neutropenia <1x10e9/l y/o plaquetas <50x10e9/l:
 - Suspender imatinib hasta conseguir Neut≥1,5x10e9/l y plaquetas ≥75x10e9/l.
 - Reanudar tratamiento a dosis previa.
 - Si reaparece repetir proceso y tras recuperación reanudar a 300 mg/d. En trombopenia recurrente algunos autores recomiendan reinicio a 200mg/d y escalar dosis, evitando mantener <300mg/d el menor tiempo posible.
- Si persiste neutropenia grado 3-4 más de 3 semanas asociar G-CSF (solo en fase crónica)(dosis 5ug/kg sc 2-5 veces/sem para conseguir cifras ≥ 1,5x10e9/l.
- Si persiste trombopenia <25x10e9/l y se ha comprobado que no está relacionada con progresión de la LMC probar esteroides/Iq (posible trombopenia inmune).
 - En caso de FA o CB, las citopenias pueden estar relacionadas con la enfermedad. Si no es así, reducir dosis a 400 mg, si en dos semanas sigue reducir a 300 mg y si en otras dos semanas persiste, suspender hasta recuperar cifras neut≥1x10e9/l y plaquetas ≥20x10e9/l y reanudar a 300 mg/d).
- En caso de Hb <10gr/dl y se ha comprobado que no está relacionado con progresión de la enfermedad o falta de hierro u otros factores madurativos, puede usarse EPO, aunque en las últimas guías de FDA y CMS se desaconseja su uso en neoplasias mieloproliferativas por el riesgo de trombosis. Si es frecuente observar un aumento de VCM sin implicación clínica en algunos pacientes.

Considerar que entre los criterios de intolerancia imatinib se incluyen la mielosupresión grado 3-4 a pesar de medidas óptimas de soporte, así como los de cualquier grado que persistan a pesar del tratamiento. Se puede plantear cambio de ITK.

Extrahematológicos

Se ha relacionado con si efecto inhibitorio en las tirosincinasas c-kit y el PDGFR, ambos distribuidos por tipos celulares de todo el organismo.

En general se intentan corregir con medidas accesorias, sin tener que suspender el tratamiento salvo en grado 4 o 2-3 que no mejoran con las medidas referidas. Si precisa retirada, se recomienda reiniciar cuando se haya minimizado el efecto adverso al menos a grado 1 con una dosis reducida 25-33% de la dosis previa pero nunca menos de 300 mg/d.

- El más frecuente son las molestias gastrointestinales:
 - Las náuseas son dosis dependientes y están relacionadas con efecto irritativo del fármaco en la mucosa gástrica. Se previenen tomando el fármaco justo tras la comida principal con un gran vaso de agua o dividiéndolo en dos dosis en los que toman 800 mg/d.
 - La diarrea también es dosis dependiente y suele controlarse con astringentes habituales.
- Edema periorbitario matutino: también dosis dependientes, más frecuente en edad avanzada y problemas cardiacos de base. Rara vez necesita administración de diuréticos.
- Retención hídrica (derrame pleural, pericárdico, ascitis, edema periférico): muy raros, usar diuréticos y si son más graves plantear reducción de dosis, suspensión o cambio. Realizar Ecocardio para valorar FEV.
- Erupciones cutáneas (rash): causa más frecuentes de suspensión definitiva. Aunque por lo general son leves y se controlan con antihistamínicos o pauta corta de corticoides. Puede también provocar cambio en la piqmentación de la piel y el pelo.
- Calambres musculares: más frecuentes por la noche y disminuyen con el tiempo; la administración empírica de suplementos de calcio, magnesio o quinina (agua tónica) parecen aliviarlo.
- Hepatoxicidad: Incremento de transaminasas, puede aparecer en cualquier momento:
 - Grado 3-4: suspender y considerar directamente cambio a otro ITK.
 - Grado 2: suspender hasta resolución o bajada a grado 1, reintroducir a dosis reducida en un 25-33% de la previa (no menos de 300 mg/d). Comprobar la toma concomitante de otros fármacos potencialmente hepatotóxicos, incluido paracetamol. Puede usarse una pauta corta de corticoides, Si reaparece plantear cambio de ITK.
- Otras alteraciones analíticas:
 - Hipofosfatemia y/o hipocalcemia, elevación PTH y cambios en metabolismo mineral óseo.
- Otros efectos de interés clínico: dolores óseos o artromialgias (más frecuentes al
 inicio del tratamiento), molestias oculares (conjuntivitis, aumento del lagrimeo),
 cefalea, anorexia, hemorragia digestiva (<1%, se asocia a trombopenia intensa),
 ginecomastia (<1%, aparición tardía, relación con valores bajos de testosterona),
 neumonía intersticial, cardiotoxicidad (necrosis miocárdica), oligospermia, hipotiroidismo (en pacientes con tto hormonal sustitutivo tras tiroidectomía).

Se detallan a continuación las reacciones adversas notificadas, excepto los casos aislados, por sistemas orgánicos y por frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, $\leq 1/10$), nada frecuentes (>1/1.000, $\leq 1/100$), escasas ($\leq 1/1.000$).

Muy frecuentes	Frecuentes	Nada frecuentes	Escasas				
Infecciones e infe	Infecciones e infestaciones						
		Sepsis, neumonía, herpes simple, herpes zoster, infecciones del tracto respiratorio superior, gastroenteritis					
Trastornos del sist	ema linfático y sanguíne	0					
Neutropenia, trombocitopenia, anemia	Neutropenia febril	Pancitopenia, depresión de la médula ósea					
Trastornos del met	abolismo y nutrición						
	Anorexia	Deshidratación, hiperuricemia, hipocaliemia, aumento del apetito, disminución del apetito, gota, hipofosfatemia	Hipercaliemia, hiponatremia				
Trastornos psiquiá	tricos						
		Depresión, ansiedad, disminución de la líbido	Confusión				
Trastornos del sist	ema nervioso						
Cefalea	Mareo, alteraciones del gusto, parestesia, insomnio	Hemorragia cerebral, síncope, neuropatía periférica, hipoestesia, somnolencia, migraña, deterioro de la memoria	Edema cerebral, aumento de la presión intracraneal, convulsiones				
Trastornos oculares	5						
	Conjuntivitis, aumento del lagrimeo, visión borrosa	Irritación ocular, hemorragia conjuntival, sequedad ocular, edema orbital	Edema macular, papiloedema, hemorragia retiniana, hemorragia del vitreo, glaucoma				
Trastornos auditivo	os y laberínticos						
		Vértigo, tinnitus					
Trastornos cardiaco	S						
		Insuficiencia cardiaca, edema pulmonar, taquicardia	Derrame pericardial, pericarditis, taponamiento cardiaco				

Muy frecuentes	Frecuentes	Nada frecuentes	Escasas				
Trastornos vascular	Trastornos vasculares						
		Hematomas, hipertensión, hipotensión, sofocos, enfriamiento periférico	Trombosis, embolismo				
Trastornos respirat	orios, torácicos y medias	stínicos					
	Epistaxis, disnea	Derrame pleural, tos, dolor faringolaringeo	Fibrosis pulmonar, pneumonitis intersticial				
Trastornos gastroir	itestinales						
Náuseas, vómitos, diarrea, dispesia, dolor abdominal	Distensión abdominal, flatulencia, estreñimiento, reflujo gastroesofágico, ulceración de la boca	Hemorragia gastrointestinal, melena, ascitis, úlcera gástrica, gastritis, eructación, sequedad de boca	Colitis, ileo, obstrucción intestinal, pancreatitis				
Trastornos hepatob	piliares						
	Aumento de enzimas hepáticos	Ictericia, hepatitis, hiperbilirrubinemia	Insuficiencia hepática				
Trastornos del tejio	do de la piel y subcutáno	eos					
Edema periorbital, dermatitis/ eczema/erupción	Edema facial, edema palpebral, prurito, eritema, sequedad de piel, alopecia, sudoración nocturna	Petequias, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, onicoclasis, reacción de fotosensibilidad, púrpura, hipotricosis, queilitis, hiperpigmentación de la piel, hipopigmentación de la piel, psoriasis, dermatitis exfoliativa y erupciones bullosas	Angioedema, erupciones vesiculares, síndrome de Stevens- Johnson, dermatosis neutrofílica febril aguda (Síndrome de Sweet)				
Trastornos musculo	esqueléticos, del tejido	conectivo y óseos					
Espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo artralgia	Tumefacción de las articulaciones	Ciática, rigidez de las articulaciones y muscular					
Trastornos renales	y urinarios						
		Fallo renal, dolor renal, aumento de la frecuencia urinaria, hematuria					

Muy frecuentes	Frecuentes	Nada frecuentes	Escasas			
Trastornos del sist	Trastornos del sistema reproductor y de la mama					
		Ginecomastia, aumento del tamaño de las mamas, edema del escroto, menorragia, dolor en los pezones, disfunción sexual				
Trastornos general	es y condiciones en el pu	unto de administración				
Retención de líquidos y edema, fatiga	Pirexia, debilidad, escalofríos	Malestar, hemorragia	Anasarca, hemorragia del tumor, necrosis tumoral			

Referencias bibliográficas

- 1. Ficha técnica imatinib.
- 2. Druker BJ, et al. Five-year follow-up of imatinib therapy for newly diagnosed chronic myelogenous leukaemia in chronic-phase. N Engl J Med. 2006; 355:2408-17.
- 3. Guías NCCN v3. 2013.
- 4. Manual para el control y tratamiento de los pacientes con LMC. Ed: Cervantes F y Steegmann J. 2º Edición Mayo 2007 Fondo editorial AEHH.
- 5. Manual para el control y tratamiento de los pacientes con LMC. Ed: Cervantes F y Steegmann J. 3º Edición Febrero 2010 Fondo editorial AEHH.

10.3. Toxicidad hematológica y extrahematológica asociada a nilotinib

María José García Pérez

Toxicidad hematológica

El tratamiento con nilotinib se ha asociado a neutropenia, trombocitopenia y anemia (grado 3-4 según el Common Toxicity Criteria del National Cancer Institute). Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC resistentes o intolerantes a imatinib, en particular en pacientes con LMC en fase acelerada. Deberán realizarse hemogramas completos cada dos semanas durante los dos primeros meses y posteriormente cada mes, o con la frecuencia indicada clínicamente. En general, la mielosupresión es reversible y normalmente se controla suspendiendo la administración de nilotinib de forma temporal o con una reducción de dosis.

Efecto adverso	Frecuencia I (grados 3-4)		Recomendaciones prácticas	
	1.ª línea	2.ª línea		
Anemia	4%	11%	Moderada (hemogle Observación	lobina >10 g/dL):
			etc.) • No reducir la dos	causas (ferropenia,
Neutropenia 12%	31%	Moderada (RAN >0 • G-CSF),5 x 109/L):	
			Grave: Grado 3: RAN <1,0-500/mm ³	-0,5 x 109/L, <1.000-
			LMC nuevo diagnóstico FC 300 mg/ 2 veces al día LMC FC resistente o intolerante a imatinib 400 mg/ 2 veces al día	Interrumpir nilotinib, control hemograma, G-CSF Reanudar nilotinib a las 2 semanas a la dosis previa cuando RAN >1,0 x109/L y/o recuento de plaquetas >50 x 109/L Si el hemograma se mantiene bajo, puede requerirse reducir nilotinib a 400 mg/ 1 vez al día

Efecto adverso	Frecuencia I (grados 3-4)		Recomendaciones prácticas	
	1.ª línea	2.ª línea		
Neutropenia	12%	31%	Grave: Grado 4: RAN <0,5	x 109/L, <500/mm³
			• LMC FA resistente o intolerante a imatinib 400 mg/ 2 veces al día	Interrumpir nilotinib control hemograma, G-CSF Reanudar nilotinib a las 2 semanas a la dosis previa cuando RAN >0,5 y/o recuento de plaquetas >10 x 109/L Si el hemograma se mantiene bajo, puede requerirse reducir nilotinib a 400 mg/1 vez al día
Trombocitopenia	mbocitopenia 10% 3		75.000/mm ³	5,0 x 109/L , <lln- 75,0 x 109/L, ≥50.000-</lln-
		Grave: Grado 4: <10,0 x 1	09/L, <10.000/mm³	
			• LMC FA resistente o intolerante a imatinib 400 mg/ 2 veces al día	Interrumpir nilotinib, control hemograma Reanudar nilotinib a las 2 semanas a la dosis previa cuando el recuento de plaquetas >20 x 109/L Si el hemograma se mantiene bajo, puede requerirse reducir nilotinib a 400 mg/1 vez al día
LLN: límite inferio	or normal.			

Toxicidad no hematológica

Si se desarrolla toxicidad no hematológica clínicamente significativa, moderada o grave el tratamiento debe suspenderse. Cuando la toxicidad se haya resuelto, puede reanudarse con dosis de 400 mg/1 vez al día. Si se considera clínicamente adecuado, deberá valorarse el escalado de la dosis a la dosis inicial de 400 mg/2 veces al día en pacientes con LMC en fase crónica y fase acelerada resistentes o intolerantes a imatinib.

Efecto adverso	Frecuenc	Frecuencia		Recomendaciones pr	ácticas
	Grados Grados 1-2 3-4				
		1.ª línea	2.ª línea		
Aumento de la lipasa		6%	18%	• Control semanal de a 400 mg/1 vez al día caso de dolor abdomi tratamiento y descart	o interrumpir. En nal, interrumpir
Aumento de la amilasa		1%	1%	• Control semanal de	la amilasa
Pancreatitis		<1%	<1%	Interrumpir nilotini	b y cambiar de ITC
Aumentode la glucemia	41% (glo- bal)	6%	12%	 Control estricto de la Ajuste de dosis de la o la insulina Reducir dosis a 400 o interrumpir tratamic resolución Si es grave, interrur y cambiar de IT 	os hipoglucemiantes mg/1 vez al día ento hasta
Aumento de la bilirrubina		4%	7%	Moderada: (bilirrubina <2,5 g/dL): • Reducir dosis a 400 mg/1 vez al día o interrumpir tratamiento hasta resolución • Control semanal de bioquímica	Grave: • Interrumpir nilotinib • Reiniciar nilotinib en dosis de 400 mg/día y escalar a 400 mg/2 veces al día tras la resolución de la hiperbilirrubinemia
Aumento de ALT/AST		4%/ 1%	4%/ 2%	Moderada: (<2,5 × ULN): • Reducir dosis a 400 mg/1 vez al día o interrumpir tratamiento hasta resolución • Control semanal de bioquímica	Grave: Interrumpir nilotinib Reiniciar nilotinib en dosis de 400 mg/día y escalar a 400 mg/2 veces al día tras la resolución del aumento de las transaminasas
Edema periférico		5%	6%	Tratamiento sintom No reducir la dosis	

Efecto adverso	Frecuenc	encia		cuencia		Recomendaciones prácticas
	Grados 1-2	Grad 3-4				
		1.ª línea	2.ª línea			
Derrame pleural/ Pericárdico		<1%	<1%	 Manejo sintomático, diuréticos, corticoides Interrumpir nilotinib (casos moderados/ graves) y podría reanudarse también a dosis de 400 mg QD, valorando escalada de dosis a 300 mg BID 		
Prolongación del intervalo QTcF		Δ QTcF >3 26% Δ QTcF >6 1,8%		 ECG basal a todos los pacientes ECG de control cada 2 semanas durante 3 meses si QTcF alargado (>480 ms) Control y corrección en caso de hipopotasemia e hipofosfatemia 		
Enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD)		Rara		 H° de episodios previos PAOD y/o factores riesgo vascular Monitorización Valorar antiagregración Si episodio PAOD suspender nilotinib 		

ITC: inhibidor de la tirosina cinasa. ALT/AST: alanina aminotransferasa/aspartato transaminasa; ULN: límite superior normal. ECG: electrocardiograma.

Efecto	Frecuencia	global	Recomendaciones prácticas
adverso	1.ª línea	2.ª línea	
Erupción cutánea	31%	28%	Moderada (grado 1-2): • Tratamiento sintomático, antisépticos tópicos, antibióticos tópicos o esteroides tópicos (crema de acetato de triamcinolona al 0,1%). • No reducir la dosis de nilotinib*
			Severa (grado 3-4): • Interrumpir o reducir nilotinib hasta que pasen los efectos • Tratamiento concomitante a corto plazo con esteroides, 30-50 mg de prednisona/ día durante 2 semanas (la prednisona puede retirarse o mantenerse con 5 mg/día durante el tratamiento) • Reiniciar nilotinib hasta nivel tolerable
Prurito	15%	24%	 Tratamiento sintomático, corticoides, antihistamínicos. Se puede intentar loratadina en dosis bajas No reducir la dosis de nilotinib
Mialgias	10%	10%	 Tratamiento sintomático (p. ej., AINE como ibuprofeno) No reducir la dosis de nilotinib

Efecto	Frecuencia global		Recomendaciones prácticas
adverso	1.ª línea	2.ª línea	1
Fatiga/astenia	11%/7%	17%/6%	Tratamiento sintomático No reducir la dosis de nilotinib*
Espasmos musculares	7%	8%	 Tratamiento sintomático, quinina, agua tónica Corregir hipopotasemia e hipomagnesemia No reducir la dosis de nilotinib
Artralgias/ dolor óseo	6%/4%	7%/6%	 Tratamiento sintomático (p. ej., AINE como ibuprofeno) No reducir la dosis de nilotinib
Náuseas	12%	20%	 Tratamiento sintomático Nilotinib puede utilizarse de forma concomitante con esomeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones No reducir la dosis de nilotinib*
Vómitos	5%	10%	 Tratamiento sintomático Nilotinib puede utilizarse de forma concomitante con esomeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones) No reducir la dosis de nilotinib
Diarrea	8%	11%	 Tratamiento sintomático (p. ej., loperamida) No reducir la dosis de nilotinib*
Estreñimiento	8%	12%	Tratamiento sintomático No reducir la dosis de nilotinib*
Cefalea	14%	15%	 Tratamiento sintomático No reducir la dosis de nilotinib Si es intensa: interrumpir temporalmente nilotinib y reiniciar más tarde a la misma dosis
*Si toxicidad no	clínicamente	significativa.	

Recomendaciones

- La mielosupresión asociada a nilotinib es reversible y normalmente puede tratarse con la interrupción temporal del tratamiento.
- La reanudación del tratamiento con nilotinib puede hacerse con una dosis de 400 mg/día, para posteriormente incrementar la dosis a 300 mg/2 veces al día si no se reproduce la toxicidad hematológica.
- Nilotinib puede administrarse en combinación con factores de crecimiento hematopoyético, como la eritropoyetina o el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), así como con hidroxiurea o anagrelida si estuviera indicado clínicamente.

- Las reacciones adversas no hematológicas suelen ser de intensidad leve o moderada, y pueden solucionarse con tratamientos de soporte sin interrupción del tratamiento.
- Si las reacciones adversas son de intensidad moderada, normalmente pueden tratarse con la interrupción temporal del tratamiento.
- Nilotinib se podrá reanudar en la dosis de 400 mg/día en cuanto se hayan resuelto las reacciones adversas, para posteriormente incrementar la dosis a 300 mg 2 veces al día si no se reproduce la misma toxicidad extrahematológica.
- Si se producen reacciones no hematológicas graves, clínicamente significativas pancreatitis, derrame pleural o pericárdico), la administración de nilotinib debe interrumpirse de forma definitiva.
- En insuficiencia hepática no es necesario ajuste de dosis pero se recomienda usar con precaución.
- Evitar nilotinib si historia previa de pancreatitis.
- Si antecedentes de Cardiopatía Isquémica o insuficiencia cardiaca congestiva, utilizar con precaución o considerar inhibidor tirosin kinasa.
- No usar Nilotiniv si S. QT largo. Evitar drogas que alarguen QT así como fármacos inhibidores de CYP3A4. Corregir hipokaliemia e hipomagnesemia asociada. Monitorizar electrolitos y EKG.
- Nilotinib puede asociarse con incremento de episodios vasculares adversos, incluyendo enfermedad arterial oclusiva periférica (PAOD). Se recomienda Hª completa que recoja episodios de PAOD o factores de riesgo significativos, tanto previo como durante el tratamiento. Si el paciente se considera candidato a nilotinib se recomienda:
 - Monitorización
 - Terapia antiagregrante
 - Discontinuación tratamiento

Referencias bibiliográficas

- 1. NCCN guidelines 3.2013. Chornic myelogenous leucemia.
- 2. Steegmann J.L.; Cervantes F., Le Coutre P., Porkka Kimmo and Saglio G. Off-target effects of BCR/ABL1 inhibityors and their potential long-term implications in patiens with chronic mueloid leukemia. Leuk Lymphoma. 2012; 53(12): 2351-2361.
- 3. Jabbour WE., Deininger M. and A. Hochhaus. Management of adverse events associated sith tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic muyeloid leukaemia. Leuk. 2011; 25: 201-210.
- 4. Pinilla-Ibarz J., Cortes J. and. Mauro M. J. Intolerance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia Definitions and Clinical Implications. Cancer 2011 Febrero (15): 668-697.

10.4. Toxicidad hematológica y extrahematológica asociada a dasatinib

Inmaculada Ballesteros Martín

La mayoría de pacientes tratados con dasatinib experimentan reacciones adversas en algún momento, generalmente en grado leve a moderado. La identificación temprana, el ajuste de dosis y/o tratamiento de soporte, permite el manejo de la mayoría de efectos secundarios. Podemos clasificar estas reacciones en:

- 1. Reacciones adversas hematológicas.
- 2. Reacciones adversas no hematológicas.
- 3. Alteraciones de laboratorio.

1. REACCIONES ADVERSAS HEMATOLÓGICAS

A. Mielosupresión:

El tratamiento con dasatinib puede asociarse a anemia, trombocitopenia y neutropenia. Ocurren con más frecuencia en los primeros meses de tratamiento y en pacientes en 2ª línea. Su aparición es claramente dependiente de la fase de la enfermedad (más en fases avanzadas).

Manejo:

En general, la mielosupresión es reversible. Su manejo podrá requerir suspensión transitoria/definitiva del tratamiento según su severidad, ajustes de dosis (ver tabla) y uso de transfusiones de hematíes, plaquetas o factores de crecimiento hematopoyético en casos de mielosupresión recurrente/resistente. Aunque la eritropoyetina es efectiva, la FDA no recomienda su uso en enfermedades mieloides.

Ajustes de dos	Ajustes de dosis por neutropenia y trombocitopenia					
LMc en fase crónica	raN <0.5 x 109/L (neutro- penia grado 4) y/o plaquetas <50x109/L (trombopenia grado 3-4)	1. Suspender el tratamiento hasta recuperación de RAN ≥ 1,0 × 109/l y/o plaquetas ≥ 50 × 109/l. 2. Reanudar el tratamiento a la dosis inicial original. 3. Si las plaquetas < 25 × 109/l y/o un nuevo descenso del RAN < 0,5 × 109/l durante > 7 días, debe repetirse el paso 1 y reanudarse el tratamiento a una dosis reducida de 80 mg una vez al día para el segundo episodio. Para el tercer episodio, reducir dosis de modo adicional hasta 50 mg una vez al día (para pacientes recientemente diagnosticados) o interrumpir el tratamiento (para pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento previo incluyendo imatinib).				

Ajustes de do	Ajustes de dosis por neutropenia y trombocitopenia					
LMc en fase acelerada y blástica y LLa Ph+	raN<0.5x109/L y/o plaquetas <10x109/L	1. Descartar que la citopenia esté relacionada con la leucemia (aspirado y/o biopsia medular). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta recuperación del RAN ≥ 1,0 × 109/l y plaquetas ≥ 20 × 109/l y reanudar a la dosis inicial original. 3. Ante un nuevo episodio de citopenia/s, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg una vez al día (tercer episodio). 4. Si la citopenia está relacionada con la leucemia, valorar aumentar la dosis a 180 mg una vez al día.				

RAN: Recuento absoluto de neutrófilos.

B. Acontecimientos hemorrágicos:

Se ha atribuido un doble efecto del tratamiento: inmunosupresor y antiagregante plaquetario (estudios *in vivo* e *in vitro* de función plaquetaria sugieren que dasatinib afecta de modo reversible a la activación de las plaquetas).

La mayoría de los sangrados son leves y aparecen en mucosas, sobre todo en el tracto gastrointestinal. Se han descrito algunos casos de hemorragias de SNC (<1% en los ensayos) y hemorragias digestivas, estando la mayoría de ellas asociadas a trombocitopenia grado 3 ó 4. En los casos graves pueden requerir transfusión de hemoderivados y suspensión del tratamiento.

Se aconseja precaución en pacientes en tratamiento concomitante con antiagregantes o anticoagulantes.

Maneio:

 Intervenciones específicas según severidad y localización: tratamiento de soporte, transfusión de hemoderivados, intervención endoscópica, quirúrgica o radiológica...

Manejo de dasatinib:

Grado 2:

- 1. Interrumpir el tratamiento hasta resolución del evento o vuelta al estado basal.
- 2. Reiniciar a la misma dosis si es el primer episodio o a dosis reducida si es recurrente.

Grado 3-4:

- 1. Interrumpir dasatinib hasta resolución del evento.
- 2. El tratamiento podrá ser reanudado a dosis reducidas o plantear cambio de fármaco según la severidad inicial del evento.

Ajustes de dosis:

- Para pacientes con LMC en fase crónica que recibían 100 mg diarios, se reducirá a 80 con reducción adicional de 80 a 50 mg diarios si necesario.
- Para pacientes con fase avanzada de LMC o LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) que hayan recibido 140 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 100 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario.

2. REACCIONES ADVERSAS NO HEMATOLÓGICAS

Los efectos secundarios más frecuentes incluyen retención hídrica, fatiga, cefalea, alteraciones gastrointestinales, rash cutáneo y dolor muscular.

Recomendaciones generales de manejo:

• Emplear intervenciones específicas según el tipo/localización del evento adverso.

Manejo de dasatinib:

Grado 2:

- 1. Interrumpir el tratamiento hasta resolución del evento o vuelta al estado basal.
- 2. Reiniciar a la misma dosis si es el primer episodio o a dosis reducida si es recurrente.

Grado 3-4:

- 1. Interrumpir dasatinib hasta resolución del evento.
- 2. El tratamiento podrá ser reanudado a dosis reducidas o plantear cambio de fármaco según la severidad inicial del evento.

Ajustes de dosis:

- Para pacientes con LMC en fase crónica que recibían 100 mg diarios se reducirá
 a 80 mg/día con reducción adicional de 80 a 50 mg diarios si necesario.
- Para pacientes con fase avanzada de LMC o LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) que hayan recibido 140 mg una vez al día se recomienda una reducción de dosis hasta 100 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional hasta 50 mg una vez al día (si fuese necesario) o cambio a nilotinib.

A. Trastornos generales: Fatiga, pirexia, escalofríos, cefalea...

La fatiga es el síntoma más severo referido por los pacientes. Puede atribuirse en parte a anemia moderada.

Manejo:

- **Intervenciones específicas:** tratamiento de soporte, analgésicos.
- Manejo de dasatinib: según recomendaciones generales.

B. Afectación gastrointestinal: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal...

Manejo:

- Intervenciones específicas: Tratamiento de soporte, uso de medicación antiemética o antidiarreica. Los síntomas gastrointestinales pueden mejorar si la medicación se toma con comida y un gran vaso de agua.
- Manejo de dasatinib: según recomendaciones generales.

C.Retención hídrica: ascitis, edema, derrame pleural y pericárdico.

En los ensayos clínicos se notificó retención hídrica grado 3 ó 4 en el 10% de pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib (7% de derrames pleurales, 1% derrames pericárdicos, 1% edema pulmonar, <1% de ascitis y edema generalizado).

El derrame pleural puede aparecer en cualquier momento, pero es más frecuente durante el primer año de tratamiento. Puede ser uni o bilal y se han identificado exudados de predominio linfocitario (más frecuente), transudados y quilotórax más raramente. Clínicamente se manifiesta como una disnea de esfuerzo de aparición y agravamiento progresivo, tos seca y/o dolores torácicos. Estas manifestaciones raramente se acompañan de edemas periféricos. Los pacientes que desarrollen síntomas indicativos de un derrame pleural deben ser evaluados por radiografía de tórax. Como factores de riesgo de desarrollar derrame pleural se han identificado los antecedentes de cardiopatía, la hipertensión arterial, la administración de dasatinib en dos tomas y los antecedentes de enfermedad autoimune.

Maneio:

- Intervenciones específicas: diuréticos y tratamiento de soporte. En el caso del derrame pleural y pericárdico los pacientes podrán requerir tandas de esteroides (en pacientes con síntomas significativos considerar un pulso corto de esteroides como 20 mg diarios de prednisona durante 3 días), toracocentesis y oxigenoterapia. Raramente es necesaria una pleurodesis.
- Manejo de dasatinib: según recomendaciones generales. En el caso de derrame pleural y pericárdico:
 - 1. Interrumpir dasatinib hasta que el paciente se encuentre asintomático o haya regresado a los niveles basales.
 - 2. Si el episodio no mejora en aproximadamente 1 semana, considerar el uso de diuréticos y/o corticosteroides. Derrames grado 3 ó 4 podrán requerir toracocentesis y oxigenoterapia.
 - Tras la resolución de un primer episodio se considerará la reintroducción de dasatinib en el mismo nivel de dosis. Tras un episodio posterior, reintroducir dasatinib a dosis reducidas.

- 4. A raíz de la resolución de episodio grave (grado 3 ó 4), podrá reiniciarse según proceda, a una dosis reducida en función de la gravedad inicial del evento.
- **D. Alteraciones musculoesqueléticas:** dolor musculoesquelético, artralgia, mialgia, debilidad muscular, rigidez...

Manejo: según recomendaciones generales.

E. Afectación dermatológica: erupción cutánea.

Manejo:

- **Intervenciones específicas:** tratamiento con antihistamínicos y/o esteroides tópicos o sistémicos.
- Manejo de dasatinib: según recomendaciones generales.
- **F. Trastornos cardiacos:** IC, derrame pericárdico (ver retención hídrica), arritmias, palpitaciones, alteraciones de repolarización ventricular...

Las *alteraciones de repolarización ventricular* (alargamiento del QT) son poco frecuentes (1%). Dasatinib debe administrarse con precaución en pacientes que tengan o puedan desarrollar prolongación del QT como aquellos con hipopotasemia e hipomagnesemia (deben corregirse antes de la administración de dasatinib), pacientes con QT alargado congénito y los que estén en tratamiento con antiarrítmicos, fármacos que alargan el QT y dosis altas acumulativas de antraciclinas. Considerar EKG en pacientes que toman medicación que alarga el QT.

Manejo:

 Recomendaciones generales: los pacientes con factores de riesgo (ej. diabetes, hiperlipemia, hipertensión) o historial de enfermedad cardiaca, deben ser monitorizados cuidadosamente para los signos y síntomas sugestivos de afectación cardiaca como dolor torácico, falta de aliento o diaforesis. Antes de iniciar tratamiento con dasatinib corregir posibles déficits de potasio y/o magnesio.

Manejo de dasatinib:

- 1. Interrupción del tratamiento.
- Tras la resolución del evento realizar evaluación funcional previo a la reintroducción de dasatinib.
- 3. Reintroducir a la misma dosis si eventos leves o moderados (grado≤2) y a un nivel de reducción para eventos severos (≤3).
- 4. Los pacientes que continuen con el tratamiento deberán ser monitorizados periódicamente.
- **G. Trastornos respiratorios:** disnea, tos, derrame pleural (ver retención hídrica), hipertensión pulmonar arterial (HTPA), neumonitis...

Se han descrito algunos casos de *HTPA* (hipertensión pulmonar arterial precapilar) en pacientes tratados con dasatinib, definida como un incremento de la presión arterial media de la arteria pulmonar ≥25 mmHg en reposo. Parece provocada por

un efecto directo y específico de dasatinib en la vasculatura pulmonar. Datos de la agencia francesa de farmacovigilancia sugieren que su incidencia es baja (0,45%), aunque posiblemente infraestimada. Los pacientes típicamente presentan disnea de esfuerzo, fatiga, taquipnea y edema periférico, manifestaciones que pueden aparecer en cualquier momento tras el inicio de tratamiento con dasatinib (incluso tras más de un año de tratamiento). El diagnóstico de HTPA requiere la realización de **cateterismo derecho**: Las presiones de la arteria pulmonar descritas en los *case reports* son 53 a 66 mmHg (sistólicas) y 25 a 50 mmHg (medias).

Manejo:

 Recomendaciones generales: antes de iniciar el tratamiento con dasatinib debe evaluarse si el paciente presenta signos o síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente o factores de riesgo de enfermedad cardiaca o pulmonar. Si es así, deberá realizarse una ecocardiografía al inicio del tratamiento.

Manejo de dasatinib:

- 1. Los pacientes que desarrollen disnea tras el inicio del tratamiento deberán se evaluados para descartar las etiologías más comunes: derrame pleural, edema pulmonar, anemia o infiltrados pulmonares. Durante esta evaluación, el tratamiento deberá ser reducido o interrumpido (según recomendaciones generales). Si no se encontrase explicación o mejoría con la reducción/interrupción del tratamiento, deberá considerarse el diagnóstico de HTPA.
- 2. Los pacientes que desarrollen HTPA deben discontinuar definitivamente el tratamiento con dasatinib. Aunque unos pocos pacientes tuvieron recuperación clínica y hemodinámica completa, la mayoría no tuvieron una recuperación completa tras 3-36 meses de seguimiento, aunque sí mejoría de los parámetros clínicos y hemodinámicos. En una serie de casos se administró un antagonista del receptor de la endotelina y un antagonista del calcio. No está claro si la recuperación fue debida a estas terapias o a la suspensión del tratamiento con dasatinib, o con ambos. El seguimiento deberá realizarse según las directrices de la práctica clínica habitual.

3. ALTERACIÓN DE PARÁMETROS DE LABORATORIO

A. Mielosupresión (ver sección específica).

B. Alteraciones iónicas:

- Hipocalcemia: Transitoria, generalmente no asociada a clínica. Administrar suplementos orales de calcio en grados 3 ó 4.
- Hipofosfatemia, hipomagnesemia, hiponatremia.
- C. Alteraciones de función hepática: elevación de transaminasas o bilirrubina grado 3/4 en <1% en pacientes en fase crónica (resistentes o intolerantes a imatinib), pero 1-7% en pacientes con fases avanzadas de la enfermedad o LLA Ph+. Estas

alteraciones generalmente se resuelven en unas semanas. Algunos casos requieren interrupción o reducción.

D. Elevaciones de creatinina: grado 3/4 en <1% de los pacientes en fase crónica y 1-4% en pacientes en fases avanzadas.

Manejo: según recomendaciones generales (ver página 11). Generalmente no se requiere interrupción debido a alteración en estos parámetros bioquímicos de laboratorio.

Recomendaciones generales:

En base al perfil de efectos secundarios de dasatinib sería apropiado no recomendarlo en caso de:

- Antecedentes o factores de riesgo para enfermedad cardiaca o pulmonar:
 - -Valorar realizar electrocardiograma o ecocardiograma previo al inicio del tratamiento
 - Precaución en pacientes con posibles alteraciones de la repolarización ventricular primarias (alargamiento congénito de QT) o secundarias (toma de fármacos, hipopotasemia e hipomagnesemia).
- Antecedentes de sangrados gastrointestinales severos.
- Pacientes con coagulopatías o trombocitopatías. Precaución en los que toman concomitantemente anticoagulantes o antiagregantes.

En caso de aparición de disnea durante el tratamiento, deberá descartarse la presencia de derrame pleural, edema pulmonar, anemia, infiltrados pulmonares o hipertensión pulmonar arterial.

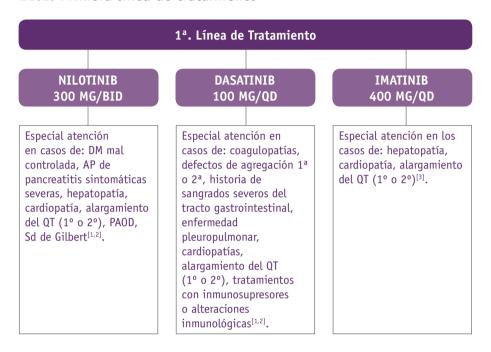
Referencias bibliográficas

- 1. Ficha técnica SPRyCEL (dasatinib), enero 2012.
- 2. Cortes JE, *et al.* Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leucemia. J Clin Oncol 2010;28:398-404.
- 3. Maldonado F, Limper AH, Jett JR. Pulmonary toxicity associated with antineoplasic therapy: Molecular targeted agents up to date.
- 4. Montani D, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Treated by dasatinib. Circulation 2012;125:2128-2137.
- 5. Cony-Makhoul P, et al. Recommandations pour la gestion des effets indésirables du traitment par dasatinib (Sprycel®) au tours de la leucémie myéloïde chronique et des leucémies aiguës lymphoblastiques à chromosome Philadelphie. Bull Cancer 2008; 95(9): 805-11.
- Brave M, et al. Sprycel for Chronic Myeloid Leukemia and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Resistant to or intolerant of imatinib Mesylate. Clin Cancer Res 2008;14:352-359.
- 7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Chronic Myelogenous Leukemia v3.2013, page 19.

11. PROPUESTA DE ALGORITMOS TERAPÉUTICOS SEGÚN PROPUESTA PRELIMINAR GRUPO ELN, ESMO 2012 Y CONSENSO DEL GALMC

11. PROPUESTA DE ALGORITMOS TERAPÉUTICOS SEGÚN PROPUESTA PRELIMINAR GRUPO ELN, ESMO 2012 Y CONSENSO DEL GALMO

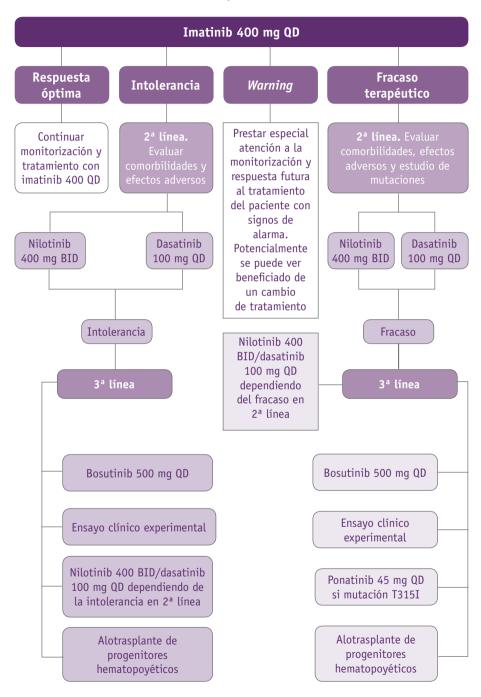
11.1. Primera línea de tratamiento



Referencias bibliográficas

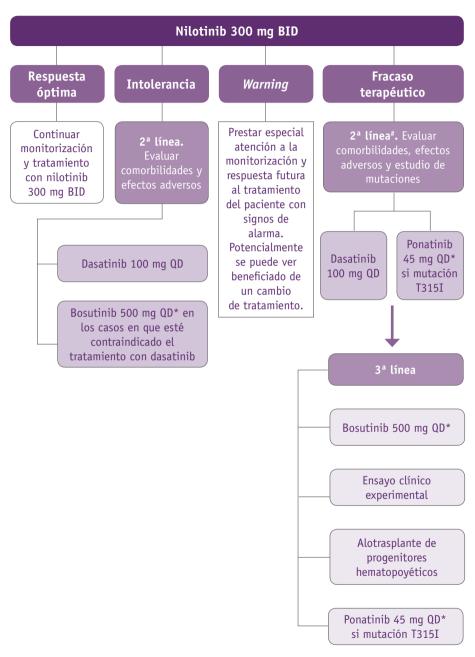
- Steegmann JL., Ramírez A. Selección del segundo y tercer inhibidor en base a criterios clínicos y de laboratorio. En: Cervantes F, Steegmann JL. Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica. Barcelona: Grupo Acción Médica, S.A; 2010. p103-p107.
- Steegmann et al. Off -target eff ects of BCR ABL1 inhibitors and their potential long-term implications in patients with chronic myeloid leukemia. Leukemia & Lymphoma, December 2012; 53(12): 2351-2361.
- 3. Ficha técnica Glivec®.

11.2. Tratamiento imatinib en primera línea



Bosutinib y ponatinib se solicitarán al Ministerio de Sanidad como "Medicamentos en Situaciones Especiales" a través del Servicio de Farmacia hasta su comercialización.

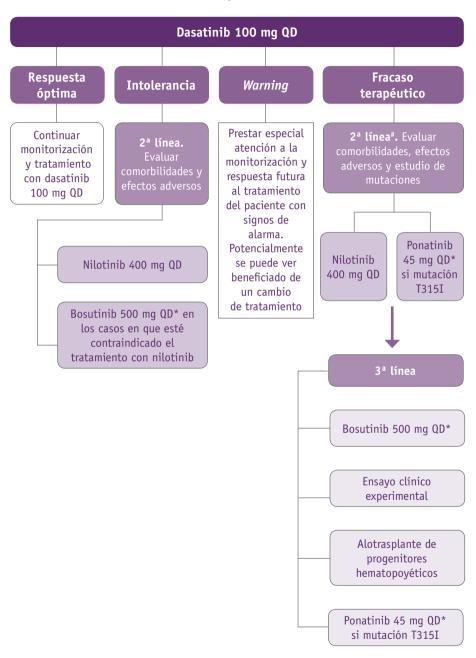
11.3. Tratamiento nilotinib en primera línea



Nota: #En paciente joven y candidato, con fracaso a un ITK2G en primera línea, valorar posibilidad de Alo-TPH, como opción en segunda línea.

^{*}Hasta su comercialización, solicitar al Ministerio de Sanidad como "Medicamentos en Situaciones Especiales" a través del Servicio de Farmacia.

11.4. Tratamiento dasatinib en primera línea



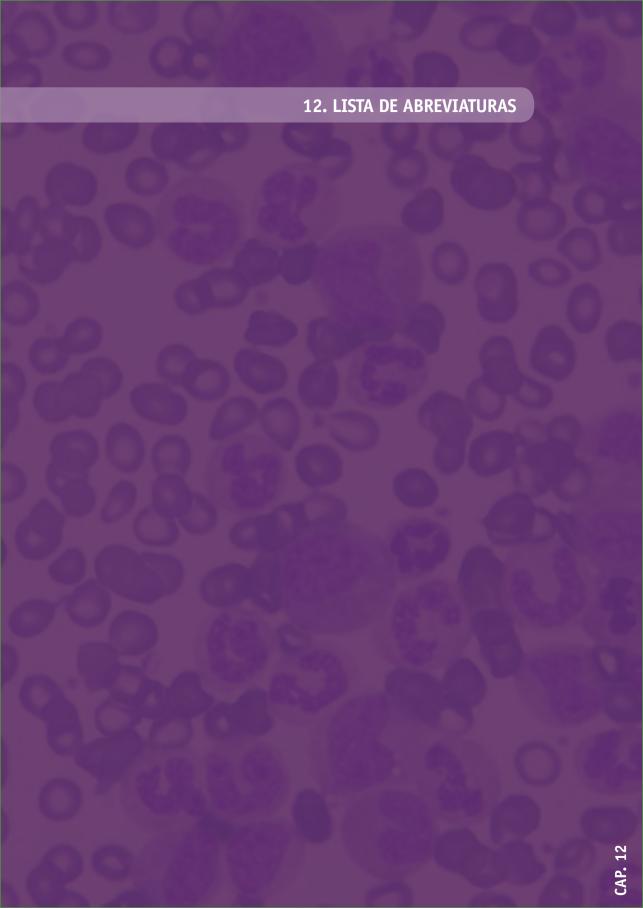
Nota: #En paciente joven y candidato, con fracaso a un ITK2G en primera línea, valorar posibilidad de Alo-TPH, como opción en segunda línea.

^{*}Hasta su comercialización, solicitar al Ministerio de Sanidad como "Medicamentos en Situaciones Especiales" a través del Servicio de Farmacia.

11.5. Tratamiento en fases avanzadas de LMC



^{*}En el caso de que el medicamento no esté aprobado para esa indicación, solicitarlo como "Medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas".



ACA: anomalías citogenéticas asociadas.

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

ASH: American Society of Hematology.

CB: crisis blástica.

cm d.r.c.: cm por debajo del reborde costal.

CRD: cuaderno de recogida de datos.

EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation.

EMA: European Medicines Agency.

ELN: European LeukemiaNet Group.

ESMO: European Society for Medical Oncology.

FA: fase acelerada.

FC: fase crónica.

FDA: US Food and Drug Administration.

FISH: técnica de hibridación fluorescente in situ.

GALMC: Grupo Andaluz de LMC.

IFN: interferon.

IS: escala internacional.

ITK: inhibidor de tirosin cinasa.

ITK2G: inhibidor de tirosin cinasa de segunda generación.

LMA: leucemia mieloide aguda.

LMC: leucemia mieloide crónica.

LOPD: Ley Orgánica de Protección de Datos.

MDACC: MD Anderson Cancer Center.

MO: médula ósea.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

NMPC: neoplasias mieloproliferativas crónicas.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

Ph: cromosoma Filadelfia.

RALMC: Registro Andaluz de LMC.

RCM: respuesta citogenética mayor.

RCm: respuesta citogenética menor.

RCmin: respuesta citogenética mínima.

RCC: respuesta citogenética completa.

RCP: respuesta citogenética parcial.

RHC: respuesta hematológica completa.

RM: respuesta molecular.

RMM: respuesta molecular mayor.

RQ-PCR: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

SG: supervivencia global.

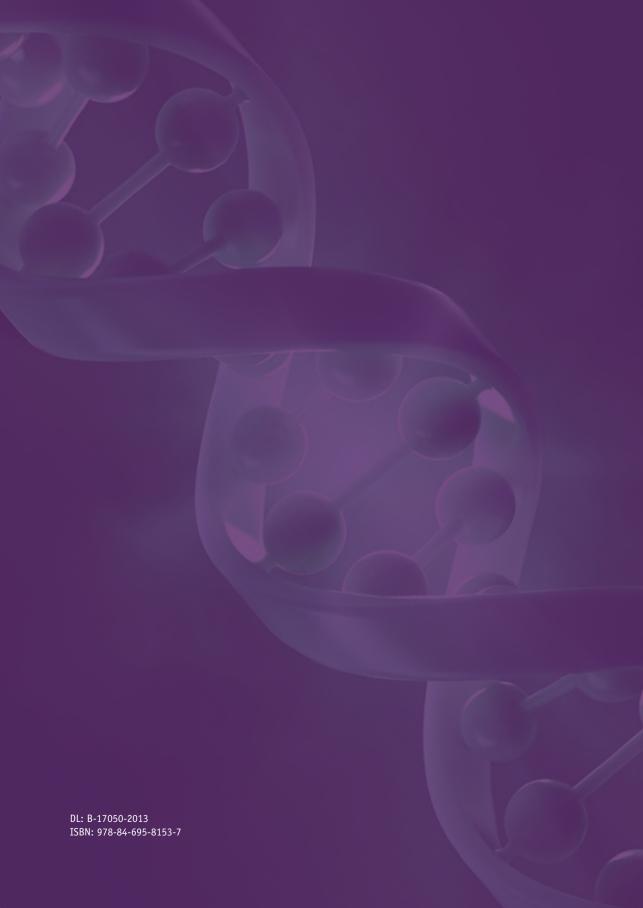
SLE: supervivencia libre de evento.

SLP: supervivencia libre de progresión.

SMD: síndrome mielodisplásico.

SNC: sistema nervioso central.

SP: sangre periférica.





Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia





Autores Guía Andaluza de LMC

Dra. Pilar López Garrido
Dr. José Manuel Puerta Puerta
Dra. María Teresa Vargas de los Monteros
Dra. María Concepción Ruiz Nuño
Dr. Antonio Jiménez Velasco
Dr. José Ramón Molina Hurtado
Dra. Margarita Jiménez Jambrina
Dra. María José Ramírez Sánchez
Dra. Alicia Rodríguez Fernández
Dr. Manuel González Silva
Dra. María Isabel Simón Pilo
Dra. Ana Rosell Mas

Dra. Elisa Arbelo Granado
Dra. María Ángeles Portero Frías
Dr. José Antonio Marcos Rodríguez
Dra. María Soledad Durán Nieto
Dr. Ricardo Sola García
Dr. Antonio Paz Coll
Dra. María Isabel Mata Vázquez
Dra. María Victoria Moreno Romero
Dra. María José García Pérez
Dra. Inmaculada Ballesteros Martín
Dra. Paloma García Martín
Dr. Alfonso Fernández Fernández