



Módulo 3

# Leucemia Mieloide Crónica

José Antonio Marcos Rodríguez

*Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla*

*Servicio de Farmacia Hospitalaria. Sección de Onco-Hematología*

[jamr\\_cho2@hotmail.com](mailto:jamr_cho2@hotmail.com)

## 1. EPIDEMIOLOGÍA

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa con una estimación de nuevos casos en 2014 en Estados Unidos de 5.980 pacientes, representando el 11,4% de todas las leucemias de nuevo diagnóstico. Se estima que la mortalidad en 2014 ha sido de 810 pacientes, lo que supone un 3,4% de las registradas por todas las leucemias<sup>1</sup>. En España es difícil conocer datos exactos epidemiológicos ya que no existen registros, aunque se estima una incidencia de 1,07 nuevos casos por 100.000 habitantes/año, similar a la descrita para los demás países europeos 1,02 (0,7-1,9 según países)<sup>2</sup>.

La mediana de edad en el momento del diagnóstico oscila entre los 60 y 65 años en Europa, pero es considerablemente menor en los países donde la población es más joven<sup>3</sup>. Es muy rara en la infancia, con escasa incidencia en las primeras décadas de la vida. Asimismo, solo un 5% de los casos son descritos en mayores de 70 años. Se diagnostica más frecuentemente en varones que en mujeres, con una ratio de 1,3-1,8 casos por 100.000 varones, frente a una ratio de 1 caso por 100.000 mujeres.

Gracias a la aparición de los fármacos inhibidores de la tirosina cinasa (ITC), la supervivencia de estos pacientes es cada vez mayor, motivo por el cual la prevalencia de esta enfermedad está aumentando en los últimos años<sup>4</sup>. En 2009 se estimó una prevalencia en Europa de 50.000 pacientes con LMC<sup>5</sup> y se prevé un incremento de la misma en los países desarrollados en torno a un 10% por año<sup>6</sup>.

## 2. ETIOLOGÍA/PATOGÉNESIS

La LMC también recibe el nombre de leucemia mielógena o granulocítica crónica y se define como una enfermedad neoplásica hematológica maligna clonal de las células troncales pluripotentes. Según la clasificación de la OMS de 2008, está situada dentro del grupo de neoplasias mieloproliferativas crónicas<sup>7</sup>.

En las células hematopoyéticas de los pacientes con LMC es característico encontrar una traslocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, originando un brazo largo acortado de uno de los cromosomas del par 22, conocido como cromosoma Filadelfia (Ph). Esta anomalía citogenética llamada t(9;22)(q34;q11), implica la traslocación de la región ABL del cromosoma 9, que se fusiona a la región BCR del cromosoma 22. El gen ABL en el cromosoma 9 normalmente codifica una proteína tirosina cinasa, que está altamente regulada. El gen de fusión BCR-ABL se escapa a este grado de regulación y su actividad aumenta notablemente, conduciendo a una 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<sup>8,9,10</sup>. Se estima que entre un 95% y un 100% de los pacientes diagnosticados de LMC poseen la fusión del gen BCR-ABL.

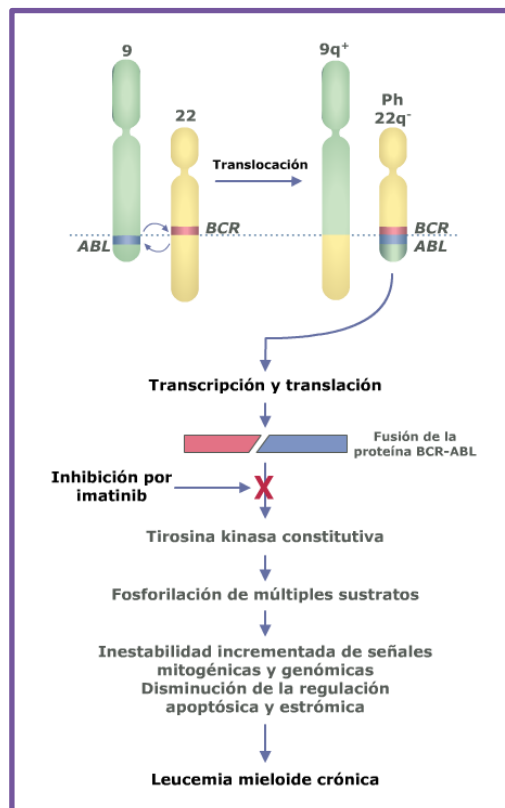


Figura 1. David g. Savage, M.D., and Karen H. Antman, M.D., Imatinib Mesylate — a new oral targeted therapy. N engl j med 2002;346:683-693

Además, se han identificado mecanismos de resistencia a los fármacos empleados en el tratamiento de la LMC, como es el incremento de la expresión BCR-ABL tirosina cinasa a través de la amplificación del gen BCR-ABL, alteración de la afinidad de unión de la tirosina cinasa al fármaco como resultado de la mutación en la proteína, e incremento en la expresión de la glicoproteína p170, lo que provoca una intensificación en el aclaramiento celular del fármaco y una disminución de su acúmulo intracelular o aumento de su catabolismo a través de mecanismos no definidos<sup>11</sup>.

## 3. FACTORES DE RIESGO

Se desconoce la causa que origina la traslocación típica de la LMC y hay muy pocos factores de riesgo conocidos que aumentan la posibilidad de aparición de leucemia.

- La exposición a altas dosis de radiación es el único factor de riesgo que se ha asociado con un incremento de la incidencia de LMC.
- La exposición ocupacional a pesticidas o bencenos parece presentar un aumento moderado del riesgo de aparición de LMC.
- El riesgo de aparición de LMC aumenta con la edad, aunque este riesgo continúa siendo muy pequeño incluso a medida que se envejece. La LMC también tiene una frecuencia ligeramente superior en hombres que en mujeres.

#### 4. FISIOPATOLOGÍA

Como se ha citado anteriormente, la LMC es una enfermedad mieloproliferativa, en la que se origina una proteína obtenida por la fusión BCR-ABL. Esta proteína (p210), es una proteína cinasa con un tamaño de 210 kD, que está permanentemente activada y que actúa fosforilando varios sustratos, entre los que se incluyen factores de regulación tales como Grb-2, p21ras, c-myc, bcl-2 y PI-3 cinasa, conduciendo a la expresión maligna de las células mieloides.

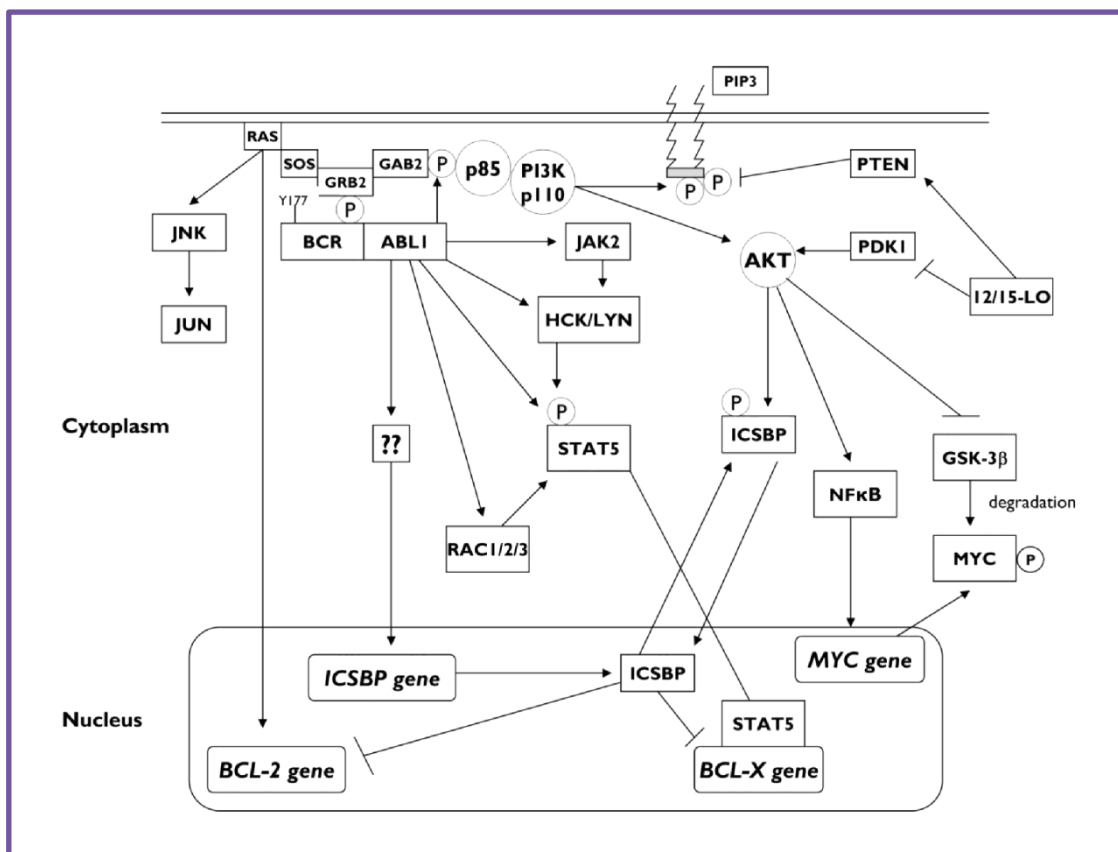


Figura 2. Quintas-Cardama A, Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. Blood. 2009; 113:1619-30.

La activación de esta cascada de señales se traduce entre otras cosas en la alteración de la mitosis en el ciclo celular, provocando una división más rápida; inhibir el proceso de apoptosis, favoreciendo así la proliferación celular; e impedir la síntesis de proteínas encargadas de controlar el paso de las células al torrente sanguíneo facilitando así la salida de blastos de la médula ósea.

Existe otra ruta que está implicada, en este caso, en la progresión de la enfermedad y es la señal SRC. Esta ruta es una de las causas potenciales de que la enfermedad evolucione más rápidamente. El SRC es un oncogén que una vez alterado, da lugar a la producción de otra

proteína tirosina cinasa denominada SRC. Es la sobreproducción de esta proteína o el aumento de su actividad, la responsable de acelerar el crecimiento celular y/o evolución de la enfermedad.

En el dominio ABL *cinasa de BCR-ABL* pueden aparecer una serie de mutaciones que son la causa mejor conocida de resistencia a los ITC. El dominio cinasa de la proteína ABL abarca desde el aminoácido 242 al 493 y es la zona clave para la función de esta proteína y el lugar de unión de los ITC. Su origen no está claro, aunque hay indicios de que son consecuencia de la inestabilidad génica que produce la presencia del gen quimérico *BCR-ABL*. Es importante detectar su presencia y tipo, ya que nos orientará hacia el empleo de distintos tratamientos.

En la siguiente tabla podemos encontrar las mutaciones más características y su grado de sensibilidad con respecto a los diferentes ITC comercializados en España, además de la región donde se produce esta mutación:

Tabla 1. Molecular biology of bcr-abl1–positive chronic myeloid leukemia.

		Imatinib (nM)	Nilotinib (nM)	Dasatinib (nM)
P-loop	Native BCR-ABL1	260	13	0.8
	M244V	2000	38	1.3
	G250E	1350	48	1.8
	Q252H	1325	70	3.4
	Y253H	>6400	450	1.3
	Y253F	3475	125	1.4
	E255K	5200	200	5.6
	E255V	>6400	430	11
ATP binding site	V299L	540	NA	18
	F311L	480	23	1.3
	T315I	>6400	>2000	>200
	T315A	971	61	125
	F317L	1050	50	7.4
	F317V	350	NA	53
Catalitic domain	M351T	880	15	1.1
	E355G	2300	NA	1.8
	F359V	1825	175	2.2
A-loop	V379I	1630	51	0.8
	L387M	1000	49	2
	H396R	1750	41	1.3
	H396P	850	41	0.6

Quintas-Cardama A, Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1–positive chronic myeloid leukemia. Blood. 2009; 113:1619-30

High sensitivity

Intermediate sensitivity

High insensitivity



*NOTA: La nomenclatura que se usa internacionalmente para denominar las mutaciones es la siguiente: sigla del aminoácido en la secuencia germinal seguido de la posición del aminoácido y de la sigla del aminoácido por el que cambia (p.e., T315I; cambio de una treonina por isoleucina en la posición 315).*

## 5. PREVENCIÓN/SCREENING

No existen técnicas de detección o de prevención universalmente conocidas o aceptadas para la LMC. La investigación está centrada en la identificación de polimorfismos de nucleótido único (SNP) que puedan predecir la enfermedad.

## 6. SIGNOS Y SÍNTOMAS

Hasta un 50% de los pacientes con LMC permanecen asintomáticos en el momento del diagnóstico, dada la fase indolente inicial de la enfermedad. A medida que la enfermedad evoluciona, se produce la aparición paulatina de signos y síntomas, que son el resultado de la anemia y esplenomegalia característica de estos pacientes. Estos signos y síntomas pueden incluir fatiga, pérdida de peso, malestar general, saciedad, sudoración y dolor en hipocondrio izquierdo.

Pueden aparecer manifestaciones poco comunes como es el sangrado (asociado a un nivel bajo de plaquetas y/o disfunción plaquetaria), trombosis, artritis gotosa (respecto a los niveles elevados de ácido úrico), priapismo (por lo general con leucocitosis marcada o trombocitosis), hemorragias retinianas, y ulceración y sangrado en el tracto gastrointestinal superior (por elevación de los niveles de histamina debido a basofilia). También es poco frecuente la aparición de linfadenopatía e infiltración de la piel u otros tejidos.

La esplenomegalia es el signo físico más consistente en la LMC, y es detectado en el 50-60% de los casos. La hepatomegalia es menos frecuente (10-20%).

En el laboratorio, el dato más importante es el hallazgo de leucocitosis, normalmente mayor de  $25 \times 10^9/L$ , pudiendo alcanzar un rango entre  $100 - 300 \times 10^9/L$ . Cuando los niveles de leucocitos superan los  $100 \times 10^9/L$ , aparece un síndrome llamado leucostasis. Este aumento persistente permite la infiltración a tejidos de órganos mayores comprometiendo la funcionalidad de los mismos. Los órganos más afectados suelen ser los pulmones y el sistema nervioso central (SNC), aunque la leucostasis presente también puede aumentar el riesgo de sufrir un infarto de miocardio e ictus. Por ello es importante un tratamiento precoz con terapia antileucémica (hidroxiurea o quimioterapia de inducción) y leucoforesis.

Otros datos analíticos que podemos encontrarnos en estos pacientes incluyen megacariocitosis, basofilia, eosinofilia, hiperpotasemia, hiperuricemia, y aumento de lactato deshidrogenasa (LDH), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y vitamina B12 en suero.

La médula aparece marcadamente hipercelular (75-90%), con aumento de la eritropoyesis, aumento de megacariocitos, marcada hiperplasia granulocítica, mínima displasia y <10% de blastos.

## 7. DIAGNÓSTICO

La gran mayoría de los pacientes son diagnosticados en fase crónica. Habitualmente es el médico de atención primaria quien ve primero al paciente y tras un hallazgo causal en una analítica de control, observa una leucocitosis persistente e inexplicable. El paciente es derivado al especialista, el cual completará el estudio con las pruebas que mencionaremos a continuación y que tienen como objetivo confirmar el diagnóstico de la LMC y ayudar a decidir cuál es el tratamiento más adecuado para el paciente.

### 1. Examen físico:

La finalidad será identificar los síntomas relacionados con la enfermedad, como es la aparición de fatiga, pérdida de peso, malestar general, saciedad precoz, sudoración, dolor en hipocondrio izquierdo además de la esplenomegalia característica de estos pacientes.

### 2. Hemograma y recuento leucocitario diferencial

Se observa una marcada leucocitosis (leucocitos  $>25 \times 10^9/L$ ), que puede llegar a superar los  $100 \times 10^9/L$  dando lugar a leucostasis, ya comentada en apartados anteriores, basofilia, y eosinofilia. Es frecuente la aparición de granulocitos inmaduros, principalmente metamielocitos, mielocitos, y promielocitos, y ocasionalmente mieloblastos.

Es frecuente presentar una disminución de la hemoglobina, que normalmente corresponde a una anemia que suele ser generalmente normocítica normocrómica. Las plaquetas pueden estar aumentadas o disminuidas.

Existe un incremento en el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa).

### 3. Bioquímica:

Suelen estar aumentados parámetros como el ácido úrico, LDH y la vitamina B12 sérica. También se pueden presentar alteraciones en el calcio y fósforo.

La fosfatasa alcalina granulocitaria permite diferenciar las leucocitosis producidas por la LMC (con niveles escasos o inexistentes) de otras producidas por síndromes mieloproliferativos y reacciones leucemoides.

### 4. Aspirado de médula ósea.

Puesto que el lugar de origen de la LMC es la médula ósea, la primera exploración que debe hacerse para saber si un individuo cuyos leucocitos están aumentados tiene esta enfermedad, será realizar un aspirado de la médula ósea.

Esta prueba consiste en obtener una pequeña muestra de la médula ósea mediante una punción en el hueso del esternón o en la cresta ilíaca a fin de examinar los precursores de las células sanguíneas, lo que permitirá determinar sus características y hacer un análisis citogenético de las mismas para determinar la presencia del cromosoma Ph, que confirmará el diagnóstico de LMC.

Es muy importante cuantificar el porcentaje de blastos en médula ósea, para determinar la fase en la que se encuentra la enfermedad.

## **5. Biopsia de médula ósea**

Se trata de obtener una pequeña muestra del hueso, no sólo de la médula. Hay que valorar el grado de fibrosis e infiltración leucémica.

## **6. Determinaciones analíticas**

Además del análisis de los cromosomas de la médula se realiza habitualmente un análisis de biología molecular, es decir, un estudio de los genes de las células sanguíneas para comprobar si éstas presentan el oncogén BCR-ABL, lo que además de corroborar el diagnóstico de LMC, facilitará el seguimiento de la enfermedad y el control de su tratamiento.

Este tipo de análisis puede realizarse en la médula ósea o en la sangre.

## **7. FISH o hibridación in situ fluorescente**

En una pequeña proporción de pacientes con LMC no es posible demostrar la existencia del cromosoma Ph mediante los métodos convencionales de análisis de los cromosomas. En estos casos es imprescindible utilizar las técnicas de biología molecular o, alternativamente, emplear la técnica denominada de hibridación in situ fluorescente (FISH), que marca el oncogén BCR-ABL con una sustancia fluorescente.

## **8. Prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa. (RT-PCR).**

Estudio cualitativo-cuantitativo para identificar y medir el gen BCR-ABL. Esta prueba amplifica fragmentos de ARN, para que sea más fácil detectarlos y cuantificarlos. De este modo, la anomalía BCR-ABL puede detectarse incluso cuando está presente en un número muy bajo de células.

## 7.1. ESTADIFICACIÓN<sup>12</sup>

El curso natural de la enfermedad presenta una fase crónica (FC) que evoluciona a una fase blástica o aguda (FB), con similitudes a una leucemia mieloide o linfoide. Entre estas dos fases puede darse una fase de aceleración (FA).

**FC → FA → FB**

### Fase Crónica

Fase donde se encuentran la mayoría de los pacientes al diagnóstico. Caracterizada por un aumento del recuento de leucocitos y esplenomegalia, típicamente con un porcentaje muy bajo de blastos. Tiene una duración variable que oscila entre 1 y 4 años.

Es una fase muy sensible a la terapia farmacológica.

### Fase Acelerada

No siempre se observa y sólo se presenta en un 40-45% de los pacientes tras la fase crónica. Aparece anemia, incremento de basófilos y blastos en médula ósea y sangre periférica, enfermedad extramedular (hueso, sistema nervioso central, mucosas, nódulos linfáticos y piel), exacerbación de la esplenomegalia, trombocitosis o trombocitopenia, dolores óseos, fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna.

La duración de esta fase es de unos pocos meses, presenta una mediana de supervivencia en torno a 12-18 meses y es menos sensible a la farmacoterapia.

A continuación se describen los criterios que definen la fase acelerada según diferentes organismos internacionales: MD Anderson Cancer Center, Organización Mundial de la Salud y European LeukemiaNet.

**Tabla 2. Criterios de Fase Acelerada**

	MDACC (MD Anderson Cancer Center)	Criterios OMS (Organización Mundial de la Salud)	Criterios ELN 2013 (European LeukemiaNet)
Blastos (MO o SP)	≥15%	10-19%	15-29%
Promielocitos + Blastos (MO o SP)	≥30%	-	>30% (Si el total de blastos es <30%)
Basófilos	≥20%	≥20%	≥20%
Plaquetas (x 10 <sup>9</sup> )	≤100	≤100 o ≥1000	Trombocitopenia persistente ≤100, no relacionada con el tratamiento ITC
Otros	Evolución clonal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolución clonal</li> <li>• Esplenogemalia progresiva</li> <li>• Mal control de la leucocitosis</li> </ul>	Anomalías cromosómicas asociadas en la clona Ph+, ruta mayor, o durante el tratamiento.

MO: médula ósea. SP: sangre periférica

## Fase Blástica

Se trata de una transformación a una leucemia aguda, que puede ser mieloide o linfoide. La sintomatología presente es la típica de una leucemia aguda y la duración de esta fase es de algunas semanas.

El pronóstico es mucho más desfavorable por su resistencia al tratamiento. La mediana de supervivencia en esta fase es de 6 meses.

Los criterios que sugieren la fase blástica de la enfermedad definidos por diferentes organismos internacionales son:

Tabla 3. Criterios de Fase Blástica		
	Criterios OMS (Organización Mundial de la Salud)	Criterios ELN 2013 (European LeukemiaNet)
Blastos (MO o SP)	20%	30%
Promielocitos + Blastos (SP)	30%	-
Promielocitos + Blastos (MO)	50%	-
Otros	Infiltración blástica extramedular (ganglios, SNC, u otros órganos).	Infiltración blástica extramedular, aparte del bazo.

### Factores pronóstico

Se han estudiado muchos factores pronóstico desfavorables, pero no se ha encontrado ninguno con peso suficiente para definir una estrategia terapéutica específica al inicio.

Entre los factores pronóstico desfavorables, podemos destacar: Edad avanzada (>60 años), gran tamaño del bazo, trombocitosis, elevado porcentaje de blastos y anomalías citogenéticas adicionales.

En la actualidad disponemos de tres índices para identificar a los pacientes que pueden tener un peor pronóstico:

#### a. Índice de Sokal<sup>13</sup>

Desarrollado por J.E. Sokal en 1984, mide las siguientes variables: Edad del paciente al diagnóstico, tamaño del bazo en centímetros medido por palpación por debajo del reborde costal, recuento total de plaquetas y porcentaje de blastos en sangre periférica (SP) al diagnóstico. Puede calcularse con la siguiente fórmula matemática:

$$\text{Índice de Sokal} = \exp [(0,0116 \times (\text{edad} - 43,4)) + (0,0345 / (\text{tamaño del bazo} - 7,51)) + 0,188 \times (\text{plaquetas}/700)^2 - 0,563) + 0,0887 \times (\text{blastos en SP} - 2,1)]$$



## Grupos de riesgo:

- Riesgo bajo < 0,8. Supervivencia a los 4 años del 62%.
- Riesgo intermedio 0,8-1,2. Supervivencia a los 4 años del 43%.
- Riesgo alto > 1,2. Supervivencia a los 4 años del 33%.

## b. Índice de Hasford (Euro Score)<sup>14</sup>

Se tiene en cuenta, además de los parámetros vistos para el índice de Sokal, los porcentajes de eosinófilos y basófilos.

*Índice de Hasford = [0,6666 × edad (o cuando edad < 50 años, 1 si ≥ 50) + 0,0420 × tamaño del bazo (cm d.r.c.) + 0,0584 × blastos (%) + 0,0413 × eosinófilos (%) + 0,2039 × basófilos (0 cuando < 3%; 1 si ≥ 3%) 1,0956 × no de plaquetas (0 si < 1.500 × 10<sup>9</sup>/L; 1 si ≥ 1.500) × 1.000]*

## Grupos de riesgo:

- Riesgo bajo ≤ 780. Mediana de supervivencia de 98 meses.
- Riesgo intermedio >780, ≤1.480. Mediana de supervivencia de 65 meses.
- Riesgo alto >1.480. Mediana de supervivencia de 42 meses.

## c. EUTOS Score<sup>15</sup>

Predice la probabilidad de alcanzar respuesta citogenética completa a los 18 meses de tratamiento, marcador sustituto de la supervivencia. Las variables predictivas son el tamaño del bazo medido por palpación en centímetros por debajo del reborde costal y el porcentaje de basófilos en sangre periférica al diagnóstico.

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

## Grupos de riesgo:

- EUTOS Score <87. Pacientes con bajo riesgo de no alcanzar respuesta citogenética completa en los 18 meses de tratamiento.
- EUTOS Score >87. Pacientes con alto riesgo de no alcanzar respuesta citogenética completa en los 18 meses de tratamiento.

## 8. TRATAMIENTO

Para los pacientes en tratamiento con ITC se han definido tres tipos de respuesta diferente.

Los criterios de respuesta al tratamiento son los siguientes:

### Respuesta Hematológica<sup>16</sup>:

- Leucocitos  $< 10 \times 10^9/L$ .
- Plaquetas  $< 450 \times 10^9/L$ .
- Basófilos  $< 5\%$ .
- Ausencia de granulocitos inmaduros: mielocitos, promielocitos y mieloblastos.
- Bazo no palpable.

### Respuesta Citogenética<sup>16</sup>:

- Completa (RCC): ninguna metafase Ph+.
- Parcial (RCP): 1-35% metafases Ph+.
- Mayor (RCM): 0-35% metafases Ph+ → (Respuesta completa + parcial).
- Menor (RCm):  $> 35\%$  metafases Ph+.

### Respuesta Molecular<sup>12,16</sup>:

Se evalúa de acuerdo con la Escala Internacional como la proporción de los transcritos de BCR-ABL y transcritos ABL. Se expresa en % de BCR-ABL en una escala logarítmica, donde el 10%, 1%, 0,1%, 0,01%, 0,0032% y 0,001% corresponden a una disminución de 1, 2, 3, 4, 4.5 y 5 logs respectivamente.

- **Respuesta Molecular Mayor (RMM):** Cociente de BCR-ABL respecto a ABL es  $\leq 0,1\%$  en la escala internacional.
- **Respuesta Molecular Completa (RMC):** Tradicionalmente se define como la no detección de ARNm BCR-ABL por la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa. Este término empieza a ser sustituido por el término leucemia molecularmente indetectable, especificando el número de copias de genes control de transcripción. Según este criterio, se puede definir la respuesta molecular (RM) como:

- Respuesta Molecular 4 (RM4): Presenta alguna de estas características:
  - BCR-ABL en escala internacional (IS)  $\leq 0,01\%$ .
  - BCR-ABL es indetectable y el número de copias de ABL estudiadas es  $\geq 10.000$  o el número de copias de  $\beta$ -glucuronidasa (GUSB) estudiadas es  $\geq 24.000$ .
- Respuesta Molecular 4.5 (RM4.5): Presenta alguna de estas características:
  - BCR-ABL en escala internacional (IS)  $\leq 0,0032\%$ .
  - BCR-ABL es indetectable y el número de copias de ABL estudiadas es  $\geq 32.000$  o el número de copias de GUSB estudiadas es  $\geq 77.000$ .
- Respuesta Molecular 5 (RM5): Presenta alguna de estas características:
  - BCR-ABL en escala internacional (IS)  $\leq 0,001\%$ .
  - BCR-ABL es indetectable y el número de copias de ABL estudiadas es  $\geq 100.000$  o el número de copias de GUSB estudiadas es  $\geq 240.000$ .

Es importante destacar que hay estudios<sup>17</sup>, que analizando los pacientes que recibieron imatinib en primera línea y dasatinib o nilotinib tras fracaso de imatinib, concluyen que un valor de transcripción  $>$  de 9,84% a los tres meses de tratamiento se relaciona con una menor probabilidad de supervivencia global (SG) a 8 años que aquéllos con menores niveles de transcritos (56,9% vs 93,3%,  $p < 0,001$ ), menos supervivencia libre de progresión (SLP) (57% vs 92,8%,  $p < 0,001$ ) y menos tasas de RCC (21,7% vs 99,4%,  $p < 0,001$ ). Es importante determinar la respuesta a los tres meses, pues como vemos, es un importante factor pronóstico.

Otros términos que se deben definir antes de abarcar el tratamiento farmacológico de los pacientes diagnosticados de LMC y que están presentes en los diferentes ensayos clínicos llevados a cabo con los ITC, son los siguientes<sup>6</sup>:

- **Intolerancia:** Aunque no hay un claro consenso en la definición, podríamos definirla como aquella situación en la que el paciente debe interrumpir el fármaco de forma definitiva por la presencia de una toxicidad que le impide el cumplimiento del mismo a la dosis mínima eficaz. Estos efectos secundarios pueden producir un daño orgánico y/o alterar la calidad de vida, lo que supone que no alcance respuestas óptimas en los tiempos adecuados.
- **Resistencia:** Los pacientes resistentes se suelen definir como aquéllos en los que se produce un fracaso del tratamiento. Este fracaso implica la no consecución de respuesta al fármaco en un período determinado de tiempo (resistencia primaria) o bien la pérdida de

respuesta tras haberla conseguido (resistencia secundaria). Se han observado numerosas mutaciones en el dominio cinasa de ABL responsable de esta posible resistencia.

## 8.1. FÁRMACOS

### 1. BUSULFÁN

Prácticamente no se utiliza en la actualidad por el perfil de efectos adversos desfavorable que presenta. La dosis inicial es de 0,06 mg/kg/día (máximo 4 mg/día) y de 0,5-2 mg/día para mantenimiento. Puede ser de interés en pacientes de edad avanzada con mala tolerancia a hidroxiurea e imatinib.

### 2. HIDROXIUREA

Útil para producir una disminución del recuento leucocitario, especialmente si las cifras son excesivamente altas, antes de pasar a otras opciones terapéuticas. Puede ser una alternativa para pacientes que no toleran ITC, aunque no modifica la progresión de la enfermedad a fase blástica.

La dosis inicial suele ser de 30-60 mg/kg/día, para pasar luego a dosis de 15-30 mg/kg/día, ajustándose posteriormente en función del recuento de leucocitos.

### 3. INTERFERÓN ALFA

Se utiliza a dosis de 4-5 MU/m<sup>2</sup>/día para administración subcutánea y su uso está limitado por el perfil desfavorable de reacciones adversas. Puede administrarse junto con citarabina a dosis bajas y puede considerarse el uso del derivado pegilado.

Al igual que hidroxiurea, puede ser útil para pacientes no tolerantes o resistentes a los ITC y que no son candidatos a trasplante alogénico, pero, a diferencia de ésta, interferón alfa produce un aumento de la supervivencia y puede alcanzar respuestas hematológicas y citogenéticas, retrasando la aparición de la fase blástica<sup>18</sup>.

### 4. IMATINIB

Es el primer ITC que fue aprobado en 2002 por la agencia reguladora americana Food and Drug Administration (FDA). Está indicado en pacientes con LMC cromosoma Ph+ de diagnóstico reciente para los que no se considera como tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea y en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica.

Imatinib es una molécula que presenta actividad inhibitoria de la proteína tirosina cinasa que inhibe de forma potente la actividad de la tirosina cinasa BCR-ABL, así como varios receptores tirosina cinasa: Kit, el receptor para el factor de célula madre codificado por el proto-oncogén c-Kit, los receptores del dominio discoidin (DDR1 y DDR2), el receptor del factor estimulante de colonias (CSF-1R) y los receptores alfa y beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-alfa y PDGFR-beta). Imatinib también puede inhibir los eventos celulares mediados por la activación de estos receptores cinasas.

La eficacia de imatinib en este contexto fue evaluada en el ensayo clínico (IRIS), en el que demostró ser superior en eficacia y seguridad a interferón  $\alpha$  y dosis bajas de citarabina para el tratamiento en primera línea<sup>19</sup>. Un análisis actualizado de los pacientes incluidos en este ensayo a los 8 años, revela que en fase crónica, imatinib consigue una alta tasa de respuestas citogenéticas completas (83%) y respuestas moleculares mayores (86%). Revela una SG del 89% (93% si consideramos las muertes solo por LMC), una supervivencia libre de eventos (SLE) del 81% y una SLP a fase acelerada o fase blástica del 92%. Sin embargo, el 45% de los pacientes habían interrumpido el tratamiento (6% por eventos adversos, 16% por resultados terapéuticos insatisfactorios, 3% por trasplante de células madre, 3% por muerte y 17% por otros motivos)<sup>20</sup>.

Es un fármaco de administración oral, indicado en primera línea de la LMC en fase crónica a una dosis de 400 mg/día. Puede aumentarse la dosis a 600 mg/día ó 800 mg/día (administrados en dosis de 400 mg dos veces al día) en determinadas situaciones como son: progresión de la enfermedad, no conseguir respuesta terapéutica adecuada, o pérdida de respuesta una vez alcanzada. A dosis más elevadas es más frecuente la aparición de eventos adversos, con lo que es recomendable la monitorización estrecha del paciente.

Los datos de seguridad aportados por el ensayo IRIS a los 5 años fueron similares al estudio inicial realizado a 12 meses. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron: edema (incluyendo el periférico y el edema periorbital) (60%), calambres musculares (49%), diarrea (45%), náuseas (50%), dolor musculoesquelético (47%), erupción y otros problemas de la piel (40%), dolor abdominal (37%), fatiga (39%) y dolor de cabeza (37%). Los eventos adversos clasificados grado 3/4, fueron los siguientes: neutropenia (17%), trombocitopenia (9%), anemia (4%), elevación de enzimas hepáticas (5%). Pasados los primeros años de tratamiento con imatinib la aparición de nuevos eventos adversos incluyendo los clasificados como grado 3/4 son infrecuentes<sup>21</sup>.

Imatinib es un fármaco metabolizado por el citocromo P450, principalmente por la isoenzima CYP3A4. Además puede inhibir de forma competitiva el metabolismo de

fármacos que son sustratos de CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4, y es sustrato del transportador hOCT1, Glicoproteína P y BCRP. Todo esto hace que sea susceptible de presentar interacciones farmacológicas cuando se administra concomitantemente con otros fármacos, especialmente cuando se administran potentes inhibidores o inductores enzimáticos, lo que puede comprometer la eficacia y seguridad del medicamento<sup>22,23</sup>.

## 5. DASATINIB

Fue el primer ITC de segunda generación aprobado por la FDA y la Agencia Europea para Evaluación de Medicamentos (EMA), indicado en el tratamiento de la LMC cromosoma Ph+ en fase crónica de nuevo diagnóstico y LMC en fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a imatinib.

La eficacia de dasatinib en pacientes resistentes e intolerantes a imatinib fue evaluada en el ensayo START-C, donde se administró una dosis de 70 mg/12 h. Tras dos años de seguimiento mostró unos resultados en términos de RHC de 91%, RCM de 62%, RCC 53% y RMM 47%, SLP 80% y SG 94%<sup>24</sup>. En un estudio posterior de optimización de dosis se comprobó que dasatinib 100 mg/día mantenía la eficacia con menos toxicidad que dasatinib 70 mg/12 h<sup>25</sup>.

Posteriormente, dasatinib, también fue aprobado en primera línea en pacientes diagnosticados de LMC en fase crónica, gracias a los resultados del estudio DASISION donde se comparó dasatinib 100 mg/día vs imatinib 400 mg/día. La tasa de RCC confirmada a los 12 meses fue de 77% vs 66%, la RMM fue de 46% vs 28%, respectivamente observándose diferencias estadísticamente significativas. La supervivencia libre de progresión fue 96% vs 97% y la supervivencia global de 97% vs 99%, sin existir diferencias entre ambos grupos<sup>26</sup>. Datos actualizados a 4 años de seguimiento arrojaron los siguientes resultados: La respuesta molecular mayor fue de 76% para dasatinib vs 63% para imatinib, RM4 53% vs 42% y RM4.5 37% vs 30%. La variable SLP fue del 90% en ambos grupos y las tasas de SG fueron de 93% para dasatinib y 92% para imatinib<sup>27</sup>.

Dasatinib inhibe la actividad de la cinasa BCR-ABL y de las cinasas de la familia SRC junto con otras cinasas oncogénicas específicas incluyendo c-KIT, los receptores cinasa de las efrinas (EPH) y el receptor del PDGF- $\beta$ . In vitro, dasatinib, es 300 veces más potente que imatinib.

Se administra por vía oral a dosis de 100 mg/día pudiendo aumentarse a 140 mg/día ó 180 mg/día en fases avanzadas de la enfermedad o bien si no se alcanzan respuestas hematológicas o citogenéticas a la dosis recomendada al inicio<sup>28</sup>.

Los efectos adversos de dasatinib más frecuentes descritos en el ensayo DASISION a los 12 meses en tratamiento de primera línea, se resumen en la siguiente tabla<sup>26</sup>:

Tabla 4. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic- phase chronic myeloid leukemia				
Eventos	DASATINIB (n=258)		IMATINIB (n=258)	
	Cualquier grado	Grado 3 / 4	Cualquier grado	Grado 3 / 4
% pacientes				
<b>Citopenia</b>				
• Neutropenia	65	21	58	20
• Trombocitopenia	70	19	62	10
• Anemia	90	10	84	7
<b>Eventos adversos no hematológicos</b>				
Retención de fluidos	19	1	42	1
• Edema superficial	9	0	36	<1
• Derrame pleural	10	0	0	0
• Otros	5	1	8	<1
Diarrea	17	<1	17	1
Náuseas	8	0	20	0
Vómitos	5	0	10	0
Mialgia	6	0	12	0
Inflamación muscular	4	0	17	<1
Dolor musculoesquelético	11	0	14	<1
Rash	11	0	17	1
Dolor de cabeza	12	0	10	0
Fatiga	8	<1	10	0

Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic- phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2010;362(24):2260-2270.

Recientemente se han publicado los datos de seguridad a 3 años de seguimiento. La mayoría de reacciones adversas ocurrían en el primer año de tratamiento con incremento mínimo los años siguientes. Destaca la retención hídrica, donde tanto el edema superficial como el derrame pleural experimentaron un incremento notable con respecto al estudio a 1 año de seguimiento. A continuación se muestran los datos actualizados a 3 años de seguimiento<sup>29</sup>:

**Tabla 5. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION)**

Eventos	DASATINIB (n=258)		IMATINIB (n=258)	
	Cualquier grado	Grado 3 / 4	Cualquier grado	Grado 3 / 4
	% pacientes			
Retención de fluidos	31	3	44	<1
• Edema superficial	13	0	37	<1
• Derrame pleural	19	2	<1	0
Mialgia*	23	0	41	<1
Náuseas	10	0	24	0
Diarrea	21	<1	22	1
Vómitos	5	0	11	0
Rash	13	0	18	2
Dolor de cabeza	13	0	11	0
Fatiga	9	<1	11	0

\* Incluye mialgia, espasmos musculares y dolor musculoesquelético

Jabbour E, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2014. 123 (4). 494-500.

Aunque los datos del ensayo DASISION ponen de manifiesto que los eventos de sangrado en pacientes con dasatinib 100 mg/12 h en primera línea para pacientes diagnosticados de LMC fueron raros (1%) a los dos años de seguimiento, es importante destacar la experiencia presentada por el centro MD Anderson Cancer, según la cual se describieron complicaciones hemorrágicas en 138 pacientes intolerantes o resistentes a imatinib (23%)



aunque el 7% fueron grado 3. Observaron, asimismo, que el 84% de los episodios de sangrado ocurrieron con dosis >140 mg/día y determinaron que la trombocitopenia y la fase de la enfermedad eran factores de riesgo para el posible sangrado durante el tratamiento con dasatinib<sup>30</sup>.

Dasatinib sufre metabolización hepática, especialmente a través del isoenzima CYP3A4 principalmente y es sustrato de la glicoproteína P y BCRP. Tiene actividad inhibidora sobre las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4. Es importante tener en cuenta que la solubilidad de dasatinib parece ser pH-dependiente, viéndose modificada por la administración de determinados fármacos, como por ejemplo, los inhibidores de la bomba de protones o los antagonistas de los receptores  $H_2$ <sup>23,28</sup>. En los casos donde la supresión de la secreción ácida sea necesaria, los antiácidos (hidróxido de aluminio y/o hidróxido de magnesio) deberían administrarse 2 horas antes o 2 horas después de dasatinib. Puede aumentar el intervalo QT, por lo que habrá que tener especial precaución en pacientes que estén siendo tratados con fármacos que puedan alargar el intervalo QT y en situaciones de hipopotasemia o hipomagnesemia.

## 6. NILOTINIB

ITC de segunda generación indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LMC cromosoma Ph+, de nuevo diagnóstico, en fase crónica y tratamiento de adultos en fase crónica y en fase acelerada de LMC cromosoma Ph+ con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.

El ensayo pivotal 2101, fue un ensayo fase II, abierto, no controlado ni randomizado diseñado para evaluar la eficacia de nilotinib en segunda línea tras resistencia o intolerancia a imatinib. Este estudio mostró una RCM de 48,8% como variable principal y RHC de 69,9%. El 60,6% de los pacientes alcanzó una duración de respuesta citogenética de 12 meses, el 76,5% no tuvo progresión a los 12 meses y se estimó una supervivencia del 95,5% de los pacientes a los 12 meses<sup>31,32</sup>.

La aprobación de nilotinib para el tratamiento de primera línea de los pacientes con LMC en fase crónica se fundamentó en los resultados del estudio ENESTnd. Ensayo clínico fase III, multicéntrico, abierto y randomizado, en el que se comparó nilotinib 300 mg/12 h vs nilotinib 400mg/12 h vs imatinib 400 mg/24 h. La RMM (variable principal) a los 12 meses fue del 44%, 43% y 22% respectivamente y la RCC (variable secundaria) a los 12 meses fue del 80%, 78% y 65%, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de nilotinib e imatinib. Otras variables secundarias como tasa estimada de pacientes libres de progresión a fase acelerada o blástica a los 12 meses, fue del 98,5%,

99,6% y 96,5%, para ambos brazos de nilotinib e imatinib respectivamente, y la tasa estimada de SG a los 12 meses fue del 99,3%, 99,2% y 99,3% en los tres grupos de tratamiento, respectivamente. La prueba de log-rank nilotinib vs imatinib no fue significativa para encontrar diferencias entre los grupos<sup>33</sup>.

Los datos actualizados de este estudio a 5 años siguen mostrando datos beneficiosos para la tasa de RMM cuando comparamos nilotinib 300 mg/12 h vs imatinib 400 mg/24 h (77% vs 60%) y RM4.5 (54% vs 31%), ambas con diferencias estadísticamente significativas. No hay diferencias en las tasas de SLP ni SG<sup>34</sup>.

Nilotinib es un inhibidor potente de la actividad de la tirosina cinasa ABL de la oncoproteína BCR-ABL tanto en las líneas celulares como en las células leucémicas primarias cromosoma Ph+. La sustancia se une con alta afinidad al lugar de unión del ATP de tal manera que es un inhibidor potente del BCR-ABL de tipo germinal y mantiene la actividad frente a 32/33 formas mutantes de BCR-ABL resistentes a imatinib. Como consecuencia de esta actividad bioquímica, nilotinib inhibe de forma selectiva la proliferación e induce la apoptosis en líneas celulares y en células leucémicas primarias cromosoma Ph+ de pacientes con LMC.

Nilotinib se administra por vía oral cada 12 horas. La dosis recomendada de nilotinib es 300 mg dos veces al día en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico en fase crónica y de 400 mg dos veces al día en pacientes con LMC en fase crónica o fase acelerada con resistencia o intolerancia al tratamiento previo<sup>32</sup>. Es importante no tomar nilotinib junto con alimentos, ya que éstos pueden aumentar su biodisponibilidad.

Las reacciones adversas descritas en el mencionado estudio ENESTnd se resumen en la siguiente tabla<sup>33</sup>:

**Tabla 6. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up**

	Cualquier grado			Grado 3 / 4		
	Nilotinib 300 mg/12h (n=279)	Nilotinib 400 mg/12h (n=277)	Imatinib 400mg/día (n=280)	Nilotinib 300 mg/12h (n=279)	Nilotinib 400 mg/12h (n=277)	Imatinib (n=280)
<b>Nº de pacientes (porcentaje)</b>						
<b>Eventos adversos no hematológicos</b>						
Rash	86 (31)	100 (36)	32 (11)	1 (<1)	7 (3)	4 (1)
Dolor cabeza	39 (14)	58 (21)	23 (8)	3 (1)	3 (1)	0
Náuseas	32 (11)	54 (19)	86 (31)	1 (<1)	3 (1)	0
Alopecia	22 (8)	36 (13)	11 (4)	0	0	0
Prurito	41 (15)	36 (13)	15 (5)	1 (<1)	1 (<1)	0
Mialgia	27 (10)	28 (10)	28 (10)	1 (<1)	0	0
Fatiga	30 (11)	25 (9)	22 (8)	0	2 (1)	1 (<1)
Vómitos	13 (5)	24 (9)	40 (14)	0	3 (1)	0
Diarrea	22 (8)	18 (6)	60 (21)	2 (1)	0	3 (1)
Calambres musculares	20 (7)	17 (6)	67 (24)	0	2 (1)	2 (1)
Edema periférico	14 (5)	15 (5)	38 (14)	0	0	0
Edema palpebral	2 (1)	5 (2)	37 (13)	0	1 (<1)	1 (<1)
Edema periorbital	1 (<1)	2 (1)	34 (12)	0	0	0
<b>Efectos adversos hematológicos</b>						
Neutropenia	120 (43)	106 (38)	189 (68)	33 (12)	27 (10)	56 (20)
Trombocitopenia	133 (48)	136 (49)	156 (56)	28 (10)	33 (12)	24 (9)

Anemia	105 (38)	105 (38)	132 (47)	9 (3)	9 (3)	14 (5)
<b>Alteraciones bioquímicas</b>						
Aumento bilirrubina total	149 (53)	171 (62)	27 (10)	10 (4)	21 (8)	1 (<1)
Aumento fosfatasa alcalina	59 (21)	76 (27)	92 (33)	0	0	1 (<1)
Disminución fosfatos	88 (32)	94 (34)	126 (45)	13 (5)	13 (5)	21 (8)
Aumento glucosa	100 (36)	113 (41)	57 (20)	17 (6)	10 (4)	0
Aumento lipasa	67 (24)	80 (29)	30 (11)	16 (6)	16 (6)	9 (3)
Aumento amilasa	42 (15)	51 (18)	35 (12)	1 (<1)	3 (1)	4 (1)
Aumento creatinina	13 (5)	15 (5)	36 (13)	0	0	1 (<1)
Aumento ALT	184 (66)	203 (73)	57 (20)	11 (4)	25 (9)	7 (2)
Aumento AST	112 (40)	134 (48)	65 (23)	4 (1)	8 (3)	3 (1)

A Larson et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia*. 2012. 26, 2197–2203.

Se han publicado también los datos de seguridad del estudio ENESTnd a tres años de seguimiento, destacando un aumento considerable de reacciones adversas clínicamente relevantes como son la enfermedad oclusiva arterial periférica y enfermedad cardíaca isquémica. En la siguiente tabla se muestran los datos de seguridad con un seguimiento de tres años<sup>35</sup>:

**Tabla 7. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib**

	<b>Nilotinib 300 mg/12h (n=279)</b>	<b>Nilotinib 400 mg/12 h (n=277)</b>	<b>Imatinib 400 mg/día (n=280)</b>
<b>Nº de pacientes (porcentaje)</b>			
Eventos adversos (EA)	254 (91.0)	267 (96.4)	262 (93.6)
Discontinuación por EA	26 (9.3)	35 (12.6)	29 (10.4)
Reducción dosis/interrupción por EA	160 (57.3)	184 (66.4)	140 (50.0)
<b>EA importantes (cualquier grado, independientemente de su relación con el fármaco estudiado)</b>			
Prolongación QT sintomática	5 (1.8)	4 (1.4)	7 (2.5)
Pancreatitis	5 (1.8)	6 (2.2)	2 (0.7)
Hepatotoxicidad	4 (1.4)	11 (4.0)	7 (2.5)
Retención de líquidos	52 (18.6)	65 (23.5)	158 (56.4)
Derrames	5 (1.8)	2 (0.7)	5 (1.8)
Rash	115 (41.2)	130 (46.9)	62 (22.1)
Sangrado importante	8 (2.9)	12 (4.3)	4 (1.4)
Hemorragia SNC	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
Hemorragia GI	7 (2.5)	11 (4.0)	3 (1.1)
Cardiopatía isquémica	9 (3.2)	11 (4.0)	3 (1.1)
Enfermedad arterial periférica oclusiva	4 (1.4)	3 (1.1)	0
<b>Alteraciones parámetros laboratorio grado 3/4</b>			
Aumento AST	4 (1.4)	8 (2.9)	4 (1.4)
Aumento ALT	12 (4.3)	26 (9.4)	7 (2.5)
Aumento bilirrubina total	11 (3.9)	22 (7.9)	1 (0.4)
Aumento lipasa	21 (7.5)	22 (7.9)	11 (3.9)
Aumento glucosa	17 (6.1)	15 (5.4)	0

Hemoglobina	11 (3.9)	13 (4.7)	16 (5.7)
Neutrófilos (segmentados + banda)	33 (11.8)	30 (10.8)	60 (21.4)
Recuento de plaquetas	29 (10.4)	34 (12.3)	25 (8.9)
<b>Prolongación QT</b>			
Prolongación QTcF absoluta $\geq$ 480 ms	0	1 (0.4)	2 (0.7)
Prolongación QTcF absoluta $\geq$ 500 ms	0	0	1 (0.4)
Cambio sobre el QTcF basal $\geq$ 60 ms	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)

Kim TD, Rea D, Schwarz M, Grille P, Nicolini FE, Rosti G, Levato L, Giles FJ, Dombret H, Mirault T, Labussière H, Lindhorst R, Haverkamp W, Buschmann I, Dörken B, le Coutre PD. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia* 2013. Jun;27(6):1316-21.

En un estudio observacional de cohorte retrospectivo reciente, se evaluó la incidencia de enfermedad oclusiva arterial periférica mediante la medición de la presión arterial en tobillo-brazo (Índice tobillo-brazo, ITB) en pacientes tratados con imatinib o nilotinib. De un total de 129 pacientes evaluados un 19% presentaron un ITB menor de 0,9. Un ITB patológico fue significativamente más frecuente en los pacientes tratados con nilotinib en primera línea (7 de 21; 26%), en los tratados con nilotinib en segunda línea (10 de 28; 35,7%), cuando se compararon con los tratados con imatinib en primera línea (3 de 48%; 6,3%). El riesgo relativo de presentar un ITB menor de 0,9 en pacientes tratados con nilotinib en primera línea frente a los tratados con imatinib fue 10,3. Todos los pacientes con ITB patológico presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular (edad mayor de 60 años, hipertensión arterial, diabetes, sexo masculino, tabaquismo, enfermedad cardíaca congestiva), y un 70% presentaron más de uno. La incidencia de ITB menor de 0,9 en el grupo tratado con imatinib fue comparable a la incidencia descrita en la población general de idénticas características pero sin LMC (1,3-6,7%), sugiriendo este hecho que la mayor incidencia de ITB patológico es debida a nilotinib<sup>36</sup>.

Otros eventos a tener en cuenta en pacientes en tratamiento con nilotinib son hiperglucemia con posible aparición de diabetes mellitus y aumento de enzimas como la lipasa asociada a pancreatitis.

Nilotinib es sustrato de la isoenzima CYP3A4 y de la proteína transportadora, glicoproteína-P. Además, puede inhibir las isoenzimas CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C8, CYP1A2 y UGT1A1; y también puede inhibir la glicoproteína-P<sup>23,32</sup>. Como consecuencia de esto, nilotinib puede aumentar la concentración plasmática de los fármacos que sean metabolizados por estas isoenzimas y transportados por la glicoproteína-P. Mediante estudios in vitro se ha comprobado que nilotinib puede también inducir la isoenzima CYP2B6. Puede aumentar el intervalo QT, por lo que habrá que tener especial cuidado con pacientes que estén siendo tratados con fármacos que puedan alargar el intervalo QT y en situaciones de hipopotasemia o hipomagnesemia.

Como hemos mencionado anteriormente, nilotinib sufre una interacción cuando se administra junto con alimentos que puede dar lugar a un aumento de su biodisponibilidad, por lo que se recomienda administrarlo en ayunas, es decir, 1 hora antes o 2 horas después de la ingesta.

## 7. BOSUTINIB

LA FDA y la EMA aprobaron bosutinib para el tratamiento de pacientes adultos con LMC con cromosoma Ph+, en fase crónica, fase acelerada o fase blástica, tratados previamente con uno o más ITC y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento<sup>37</sup>. En el momento de la redacción de este capítulo, Bosutinib no está comercializado en nuestro país.

El estudio BELA, un ensayo clínico fase III, abierto y randomizado, comparó la administración de bosutinib 500 mg/día vs imatinib 400 mg/día en pacientes recién diagnosticados de LMC, y a pesar de obtener resultados que mostraban diferencias en las tasas de RMM (41% vs 27%) y en los tiempos de consecución de RCC y RMM, no pudo demostrar diferencias en tasas de RCC a los 12 meses, que era el objetivo principal del ensayo<sup>38</sup>. Un estudio posterior, fase I/II y abierto, ha demostrado eficacia en pacientes intolerantes o resistentes a imatinib, obteniendo RCM 58% y RCC de 48% y una SLP y SG a los 2 años del 79% y 92% respectivamente<sup>39</sup>. Otro estudio fase I/II, abierto y multicéntrico, diseñado para mostrar la actividad de bosutinib en pacientes tratados previamente con más de un ITC, obtuvo como resultado una RCM de 32% y RCC de 24% y una SLP y SG a los 2 años del 73% y 83% respectivamente<sup>40</sup>.

Bosutinib inhibe la cinasa anormal BCR-ABL característica de la LMC. Los estudios de modelización indican que bosutinib se une al dominio cinasa de BCR-ABL, presentando, además, propiedades inhibitorias de la familia de cinasas SRC, que incluye SRC, Lyn y Hck. Bosutinib inhibe mínimamente el receptor de PDGF y c-Kit.

La vía de administración de bosutinib es oral a una dosis de 500 mg al día, aunque se puede aumentar a 600 mg/día en aquellos pacientes que no alcancen respuesta hematológica completa (RHC) transcurridas 8 semanas o respuesta citogenética completa (RCC) transcurridas 12 semanas de tratamiento, y no hayan experimentado reacciones adversas graves o moderadas persistentes. La vía de excreción es por las heces (91,3%) y la orina (3,3%). Los sujetos con insuficiencia renal moderada y grave experimentaron un aumento del AUC de un 35% y 60% respectivamente, con respecto a voluntarios sanos, por lo que la posología se debe ajustar en caso de insuficiencia renal (400 mg/día si CLCr 30-50 ml/min; 300 mg/día si CLCr < 30 ml/min)<sup>37</sup>.

Las reacciones adversas descritas más frecuentemente están basadas en las observaciones realizadas sobre una población de 870 pacientes provenientes del estudio fase III BELA<sup>38</sup>, o estudios clínicos de fase I/II realizados con un único grupo de pacientes, en los que se incluyó a pacientes que eran resistentes o intolerantes a tratamientos anteriores y que tenían LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica<sup>39,40</sup>.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron diarrea (78,5%), náuseas (42,1%), trombocitopenia (38,5%), vómitos (37,1%), dolor abdominal (33,4%), erupción cutánea (32,4%), anemia (27,4%), pirexia (23,4%) y elevación de la concentración de alanina aminotransferasa (ALT) (22,3%). Las reacciones adversas de grado 3 o grado 4 notificadas fueron trombocitopenia (25,4%), anemia (12,3%), neutropenia (11,5%), elevación de la concentración de alanina aminotransferasa (10,2%), diarrea (9,1%), erupción cutánea (6,1%), elevación de la concentración de lipasas (5,2%) y elevación de la concentración de aspartato aminotransferasa (5,0%). También se comunicaron otras reacciones como derrame pleural (6%), siendo de grado 3/4 el 1,7%, prolongación del intervalo QT (1,1%), de las que el 0,1% fueron grado 3/4 y trastornos musculoesqueléticos grado 3/4 (1,5%)<sup>37</sup>.

En cuanto a los aspectos farmacocinéticos más relevantes del fármaco, cabe destacar que su absorción se ve afectada por las condiciones de pH gástrico, viéndose reducida a pH básico. Si la terapia requiere la supresión de la acidez gástrica, en estos casos, es conveniente que un antagonista H<sub>2</sub> o un antiácido se administre 2 horas antes o después de bosutinib. A nivel de distribución, bosutinib se une en elevada proporción (96%) a proteínas plasmáticas. Es metabolizado principalmente por la isoenzima CYP3A4. En cuanto al efecto sobre las concentraciones de otros fármacos, estudios in vitro sugieren que bosutinib no ejerce un efecto inductor o inhibidor sobre las principales isoenzimas del citocromo p450. En cambio, si se ha descrito una inhibición de la actividad de la



glicoproteína P, por lo cual puede modificar las concentraciones plasmáticas de fármacos que se comporten como sustrato de esta proteína de transporte<sup>23,37</sup>.

## 8. PONATINIB

Ponatinib es un ITC de reciente aprobación por las agencias evaluadoras FDA y EMA que no cuenta en el momento de la redacción de este capítulo con aprobación de comercialización en España, aunque ya está aprobada su indicación por procedimiento centralizado. Su uso está restringido para pacientes con LMC en fase crónica, fase acelerada o fase blástica que sean resistentes a dasatinib o nilotinib; intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I<sup>41</sup>.

La aprobación se basó en los resultados del ensayo PACE, un estudio multicéntrico, internacional, de brazo único en pacientes con enfermedad resistente o intolerante a tratamiento previo con ITC. Las variables principales fueron la respuesta citogenética mayor para los pacientes en fase crónica y respuesta hematológica en pacientes en fase acelerada y blástica. Los resultados de eficacia demostraron una tasa de RCM del 54% en los pacientes en FC. El 70% de los pacientes en FC con la mutación T315I logró RCM. Para los pacientes en FA y FB, las tasas de RH mayor fueron 52% y 31%<sup>42</sup>. La RH mayor se definió como: Leucocitos  $\leq 10 \times 10^9/L$ , Plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ , neutrófilos absolutos  $\geq 1000/mm^3$ , no blastos ni promielocitos en sangre periférica,  $\leq 5\%$  de blastos en médula ósea,  $< 5\%$  de mielocitos + metamielocitos en sangre periférica,  $< 20\%$  de basófilos en sangre periférica y no implicación extramedular.

Ponatinib es un potente paninhibidor de *BCR-ABL* con característicos elementos estructurales, como un triple enlace de carbono-carbono, que proporcionan una unión de gran afinidad a la *BCR-ABL* natural y a las formas mutantes de la cinasa ABL. Ponatinib inhibe la actividad de tirosina cinasa de ABL y ABL mutante T315I. Ponatinib presenta actividad celular contra RET, FLT3 y KIT y miembros de las familias de cinasas FGFR, PDGFR y VEGFR.

Su forma farmacéutica son comprimidos para administración oral. La dosis inicial recomendada es de 45 mg/día.

Las reacciones adversas descritas se identificaron en el mencionado ensayo PACE ensayo internacional, multicéntrico, abierto y de un solo grupo de 449 pacientes con LMC y LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con ITC incluidos pacientes con la mutación T315I de BCR-ABL. Las reacciones adversas graves más frecuentes consistieron

en pancreatitis (5,1%), dolor abdominal (3,6%), fiebre (3,3%), anemia (2,9%), neutropenia febril (2,9%), trombocitopenia (2,9%), infarto de miocardio (2,9%), diarrea (1,6%), aumento de la lipasa (1,3%), neutropenia (1,3%) y pancitopenia (1,3%). El seguimiento postcomercialización del fármaco identificó casos de trombosis y oclusiones arteriales y venosas, incluido infarto de miocardio mortal, ictus, estenosis de las grandes arterias cerebrales, vasculopatía periférica grave y necesidad de procedimientos de revascularización urgente que paralizó la comercialización de ponatinib pasando a un programa de dispensación restringida<sup>41,42</sup>.

Se metaboliza por la acción de la CYP3A4, por lo que habrá que tenerlo en cuenta cuando se administra conjuntamente con inductores o inhibidores de esta enzima. Asimismo, ponatinib es un inhibidor de la glucoproteína P y BCRP con lo cual puede alterar las concentraciones plasmáticas de sustratos de dichos transportadores, como por ejemplo, digoxina, tolvaptán, doxorubicina o docetaxel<sup>23,41</sup>.

Tabla 8. Resumen de los ITC

TOXICIDAD		TRATAMIENTO DEL EFECTO ADVERSO
IMATINIB	Retención de líquidos (Derrame pleural, edema, ascitis)	Diuréticos. Tratamiento de soporte. Vigilar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Reducir/suspender tratamiento.
	Calambres musculares	Suplementos de calcio. Bebida isotónica.
DASATINIB	Hipertensión arterial pulmonar	Interrumpir tratamiento.
	Retención de líquidos (Derrame pleural, edema, ascitis)	Diuréticos. Tratamiento de soporte. Curso corto de tratamiento con esteroides. Reducir/suspender tratamiento.
NILOTINIB	Prolongación intervalo QT	Electrocardiograma al inicio, 7 días después del inicio y periódicamente, luego corregir hipopotasemia e hipomagnesemia. Reducir/suspender tratamiento.
	Elevación de lipasa o amilasa sérica	Suspender hasta recuperar valores normales, luego reducir dosis.
	Toxicidad hepática	Suspender hasta recuperación, luego reducir dosis o suspender.
	Enfermedad oclusiva arterial periférica	Interrumpir tratamiento.
BOSUTINIB	Toxicidad hepática	Suspender hasta recuperación, luego reducir dosis o suspender.
	Diarrea	Suspender hasta recuperación.
PONATINIB	Toxicidad hepática	Suspender hasta recuperación, luego reducir dosis o suspender.
	Patologías isquémicas	Suspender tratamiento.
	Elevación de lipasa o amilasa sérica. Pancreatitis sintomática	Suspender hasta recuperación, luego reducir dosis o suspender.

Tabla 9. Consideraciones farmacológicas

	IMATINIB	DASATINIB	NILOTINIB	BOSUTINIB	PONATINIB
Dosis (FC)	400 mg/día. Oral	100 mg/día. Oral	300 mg/12 h. Oral	500 mg/día. Oral	45 mg/día. Oral
Reducción de dosis	Insuficiencia renal y/o hepática	-	Insuficiencia hepática	Insuficiencia hepática	Insuficiencia hepática
Interacción con comidas	Mejora tolerabilidad con comidas Tomar con un vaso grande de agua	Puede tomarse con o sin comidas	Tomar con el estómago vacío (1h antes o 2 h después comer)	Mejora tolerabilidad con comidas Tomar con un vaso grande de agua	Puede tomarse con o sin comidas
Metabolismo	Sustrato e inhibidor del CYP3A4. Inhibidor débil del CYP2D6 y 2C9	Sustrato del CYP3A4	Sustrato e inhibidor del CYP3A4. También del CYP2C8, 2C9, y 2D6	Sustrato del CYP3A4	Sustrato del CYP3A4
Interacciones farmacológicas	Usar con precaución con warfarina	Evitar antagonistas H <sub>2</sub> e inhibidores de la bomba de protones durante 2 h	Potencia el alargamiento del intervalo QT	Los inhibidores de la bomba de protones disminuyen la concentración de bosutinib, valorar antagonistas H <sub>2</sub> o antiácidos de corta duración	Evitar antagonistas H <sub>2</sub> , inhibidores de la bomba de protones y antiácidos

## 9. OMACETAXINA

Fármaco aprobado por la FDA en el año 2012 que actúa inhibiendo la formación de proteínas, evitando la etapa de elongación inicial de la síntesis de proteínas. Esto implica que puede retrasar o detener la multiplicación y el crecimiento celular. Está indicado en EEUU en pacientes adultos con LMC en fase crónica o fase acelerada con resistencia y/o intolerancia a dos o más ITC. Se administra por vía subcutánea a dosis de 1,25 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días cada 28 días (máximo 6 ciclos), luego durante 7 días cada 28 días como mantenimiento.

La eficacia fue evaluada usando una cohorte combinada de dos ensayos con pacientes diagnosticados de LMC. El 20% de los pacientes en fase crónica alcanzaron una RCM con una duración media de 18 meses, con un resultado de una mediana de supervivencia global de 34 meses. En los pacientes con fase acelerada, ninguno de los pacientes alcanzó una respuesta citogenética mayor y el 27% de los pacientes tuvieron una respuesta hematológica mayor con una mediana de supervivencia global de 16 meses<sup>43</sup>.

Según un estudio publicado en 2012, omacetaxina mostró eficacia en pacientes que presentaban la mutación T315I, mostrando tasas de RH de 77%, RCM de 23% y RCC de 16%. La mediana de tiempo de supervivencia libre de progresión fue 7,7 meses. La toxicidad grado 3/4 notificada en el ensayo fue trombocitopenia (76%), anemia (39%), neutropenia (44%) y ocasionalmente artralgias/mialgias (2%), diarrea (2%), fatiga (5%) y náuseas (2%)<sup>44</sup>.

### 8.2. MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA (ITC) SEGÚN LA EUROPEAN LEUKEMIANET<sup>12</sup>

Se ha demostrado que la respuesta a los ITC es el factor pronóstico más importante. Por lo tanto, se han definido diferentes situaciones para ayudarnos a la toma de decisiones en función de la respuesta obtenida en los tiempos programados.

- 1. Respuesta óptima:** Según los resultados actuales disponibles sobre la evolución de los pacientes con ese grado de respuesta, la supervivencia a largo plazo va a ser adecuada y no implica cambio en el tratamiento.
- 2. Signos de alarma, alerta o warnings:** Sustituye a la antigua situación conocida como "respuesta subóptima". La aparición de estos signos indica que el ITC puede que no consiga una respuesta adecuada. Es imprescindible una monitorización más estrecha del paciente.

- 3. Fallo o fracaso:** Continuar con el mismo tratamiento y misma dosis no es adecuado para el paciente. Se debe plantear un cambio en el tratamiento para evitar o limitar el riesgo de progresión o muerte.

A continuación se resumen los criterios de respuesta del grupo European LeukemiaNet en pacientes con LMC en fase crónica en tratamiento con ITC en primera línea y segunda línea<sup>12</sup>.

Tabla 10. Monitorización y criterios de respuesta al tratamiento con ITC en primera y segunda línea			
Primera Línea			
	Óptima	Alerta	Fallo/Fracaso
Al diagnóstico	-	Alto riesgo de Sokal o ACC/Ph+ (ruta mayor)	-
3 meses	<i>BCR-ABL</i> ≤10% y/o Ph+ ≤35%	<i>BCR-ABL</i> >10% y/o Ph+ 36-95%	No RHC y/o Ph+ >95%
6 meses	<i>BCR-ABL</i> ≤1% y/o Ph+ 0	<i>BCR-ABL</i> 1-10% y/o Ph+ 1-35%	<i>BCR-ABL</i> >10% y/o Ph+ >35%
12 meses	<i>BCR-ABL</i> ≤0,1%	<i>BCR-ABL</i> >0,1-1%	<i>BCR-ABL</i> >1% y/o Ph+ >0
En cualquier momento	<i>BCR-ABL</i> ≤0,1%	ACC/Ph- (-7, o 7q-)	Pérdida RHC, RCC, RCP, o RMM. ACC/Ph+. Mutaciones
Segunda línea, tras fracaso de imatinib.			
	Óptima	Alerta	Fallo/Fracaso
Al diagnóstico	-	Alto riesgo de Sokal o no RHC o pérdida de RHC o falta de RC	-
3 meses	<i>BCR-ABL</i> ≤10% y/o Ph+ <65%	<i>BCR-ABL</i> >10% y/o Ph+ 65-95%	No RHC o Ph+ >95% o nuevas mutaciones

6 meses	<i>BCR-ABL</i> ≤10% y/o Ph+ <35%	Ph+ 35-65%	<i>BCR-ABL</i> >10% y/o Ph+ >65% y/o nuevas mutaciones
12 meses	<i>BCR-ABL</i> <1% y/o Ph+ 0	<i>BCR-ABL</i> 1-10% y/o Ph+ 1-35%	<i>BCR-ABL</i> >10% y/o Ph+ >35% y/o nuevas mutaciones
En cualquier momento	<i>BCR-ABL</i> ≤0,1%	ACC/Ph- (-7, o 7q-) o <i>BCR-ABL</i> >0,1%	Pérdida RHC, RCC, RCP, o RMM. ACC/Ph+. Mutaciones.

(Baccarani M, European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013 122: 872-884.)

## Primera y segunda línea

AAC/Ph+: alteraciones citogenéticas clonales adicionales. Ruta mayor: Anomalías citogenéticas: Trisomía del cromosoma 8, segundo cromosoma Ph, isocromosoma 17q y trisomía del cromosoma 19. ACC/Ph-: Anomalías citogenéticas clonales en células Philadelphia negativas. RHC: Respuesta Hematológica completa. RCC: Respuesta citogenética completa. RCP: Respuesta citogenética parcial. RMM: Respuesta molecular mayor.

Tabla 11. Calendario de monitorización de respuesta de los ITC<sup>12</sup>

TEST	RECOMENDACIONES
Citogenética médula ósea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Al diagnóstico, para establecer la fase de la enfermedad.</li> <li>• A los 3 meses desde el inicio de la terapia, si no es posible realizar RT-PCR.</li> <li>• A los 12 meses desde el inicio de la terapia, si no obtenemos RCC o RMM.</li> <li>• A los 18 meses desde el inicio de la terapia, si no alcanzamos RMM y RCC a los 12 meses.</li> <li>• Si aumentan los niveles del transcrito BCR-ABL y no se ha alcanzado RMM.</li> </ul>
RT-PCR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Al diagnóstico.</li> <li>• Cada 3 meses cuando el paciente está respondiendo al tratamiento. Después de alcanzar la RCC, cada 3 meses y luego cada 3-6 meses.</li> <li>• Si aumentan los niveles del transcrito BCR-ABL y se ha alcanzado RMM, repetir en 1-3 meses.</li> </ul>

### 8.3. TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

El único tratamiento con capacidad curativa hasta el momento para los pacientes con LMC es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). El alo-TPH consiste en la sustitución de los precursores de las células sanguíneas del paciente por los de un individuo sano compatible a nivel de los antígenos de histocompatibilidad (HLA), generalmente un hermano o, en caso de no ser posible, un donante voluntario no familiar pero que sea HLA compatible. Por otra parte, los precursores se pueden obtener de la médula ósea, de la sangre o de un cordón umbilical.

Los pacientes jóvenes que reciben un alo-TPH de un donante familiar idéntico en la fase inicial de la enfermedad presentan una supervivencia libre de enfermedad a los cinco años del 60% al 85%. Existe entre un 5% y un 15% de recaídas tras el trasplante, pudiéndose tratar transfundiéndole al paciente linfocitos del donante o con fármacos inmunomoduladores o inhibidores de tirosina cinasa.



El porcentaje de éxito a largo plazo disminuye en pacientes de mayor edad o trasplantados en fases más avanzadas (fase crónica tardía, fase de aceleración o crisis blástica). Aún así, existen pacientes trasplantados en estas fases que llegan a estar libres de enfermedad.

Sin embargo, el alo-TPH se ve limitado tanto por la disponibilidad de un donante como por la importante tasa de mortalidad asociada a este proceso. Los efectos secundarios, tanto a corto como a largo plazo, son derivados fundamentalmente de la enfermedad del injerto contra el huésped, la toxicidad de los tratamientos de acondicionamiento y las infecciones que pueden ocurrir. Además, los buenos resultados de los ITC han desplazado a esta opción de la primera línea de tratamiento.

## 8.4. INMUNOTERAPIA

El control de la LMC por el sistema inmune, al igual que en otras hemopatías malignas, es bien conocido y tiene su mejor exponente en el trasplante de progenitores hematopoyéticos, cuya acción se basa en el efecto injerto contra leucemia.

- Uno de los fármacos más conocidos y que se está estudiando en combinación con los ITC es el interferón-alfa. Este interés es debido a que en estudios de interrupción de tratamiento con ITC, se ha observado que el uso previo de IFN-alfa estaba relacionado con una mayor supervivencia libre de tratamiento (es decir, el número de pacientes que no recaían al suspender el ITC era mayor si habían recibido IFN en una línea anterior). El posible mecanismo de acción en este contexto reside en el potencial de promover la diferenciación celular y apoptosis de las células progenitoras de LMC y en la activación del sistema inmune mediante las células B, T, natural killer (NK) y dendríticas.
- Recientemente se han descubierto anticuerpos monoclonales que estimulan el reconocimiento inmune y la actividad citotóxica de los linfocitos T y/o NKs frente a los antígenos tumorales. Estos fármacos están siendo ampliamente estudiados en una gran variedad de tumores sólidos. En el campo de la LMC, se ha mostrado que las células stem leucémicas tienen receptores PDL-1, lo que las convierte en potencial diana terapéutica para agentes que bloqueen la interacción PD-1/PDL-1; actualmente existe un ensayo clínico en marcha en combinación con ITC de segunda generación.
- Dasatinib tiene un conocido efecto estimulador de linfocitos NKs con fenotipo citotóxico, por lo que está en estudio si este mecanismo de acción añadido pudiera tener un efecto adicional en el control de la enfermedad mínima residual, que se pudiera traducir en un impacto en las tasas de supervivencia libre de tratamiento.

## 8.5. ADHERENCIA

El cumplimiento terapéutico tiene especial interés en aquellos tratamientos que se han de realizar indefinidamente y, sobre todo, si los pacientes sufren efectos secundarios, ya que con el transcurso del tiempo el grado de adherencia puede disminuir.

En el caso de los pacientes con LMC, el estudio ADAGIO mostró que solamente un 14,2% de los pacientes fueron perfectamente adherentes al tomar el 100% de las dosis de imatinib prescritas y entre los pacientes con respuesta subóptima hubo más porcentaje de pacientes no adherentes que entre los que tenían respuesta óptima (23,2% vs 7,3%  $p=0,005$ )<sup>45</sup>. Otro estudio demostró en pacientes con LMC tratados con imatinib durante algunos años que la mala adherencia puede ser la razón predominante para la incapacidad de obtener respuestas moleculares adecuadas<sup>46</sup>.

## 8.6. INTERRUPCIÓN DE TRATAMIENTO

Actualmente no se recomienda la interrupción del tratamiento con ITC en ausencia de falta de eficacia o intolerancia al tratamiento. Se han realizado estudios con imatinib en los que a pacientes con RMC al menos durante dos años se les interrumpía el tratamiento. Se observó que aproximadamente un 40% de los pacientes mantenían el mismo grado de respuesta a un seguimiento de 1 a 4 años. Casi todos los que tuvieron alguna recaída molecular recuperaron el mismo nivel de respuesta cuando se volvió a instaurar imatinib. Los datos aún son insuficientes pero puede ser importante en las mujeres fértiles, ya que el embarazo está contraindicado durante el tratamiento con los ITC<sup>47</sup>.

Según revisión de la European LeukemiaNet de 2013, las recomendaciones para el tratamiento en fase crónica son las siguientes<sup>12</sup>: (Tabla XII)

**Tabla 12. Recomendaciones para el tratamiento en fase crónica**

**Primera línea:**

- Imatinib o nilotinib o dasatinib.
- Buscar hermanos y pacientes HLA compatibles, solo en caso de advertencias/kartings basales (alto riesgo, ruta mayor ACA/Ph+).

**Segunda línea, intolerancia al primer ITC.**

- Cualquiera de los otros ITC aprobados en primera línea (imatinib, nilotinib, dasatinib).

**Segunda línea, fracaso a imatinib en primera línea.**

- Dasatinib o nilotinib. Otra opción pueden ser bosutinib o ponatinib (actualmente no están comercializados en España).
- Buscar hermanos y pacientes HLA compatibles.

**Segunda línea, fracaso a dasatinib/nilotinib en primera línea.**

- Nilotinib/dasatinib (respectivamente) o bosutinib o ponatinib.
- Buscar hermanos y pacientes HLA compatibles; buscar donante no emparentado; considerar alo-TPH.

**Tercera línea, fracaso y/o intolerancia a dos ITC.**

- Cualquiera de los ITC restantes; se recomienda alo-TPH en todos los pacientes elegibles.

**Cualquier línea, mutación T315I.**

- Ponatinib.
- Buscar hermanos y pacientes HLA compatibles; buscar donante no emparentado; considerar alo-TPH.

## 8.7. RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA LMC EN FASE ACELERADA O CRISIS BLÁSTICA<sup>12</sup>

### Nuevos diagnósticos en FA y FB, no tratados con ITC

- Imatinib 400 mg/12 h o dasatinib 70 mg/12 h (también 140 mg/día).

- A continuación alo-TPH para todos los pacientes en FB y para aquellos en FA y que no han alcanzado una respuesta óptima.
  - Puede ser necesario el empleo de quimioterapia antes del alo-TPH para el control de la enfermedad.

## **Pacientes pretratados con ITC en fase crónica que han progresado a FA y FB**

- Cualquiera de los ITC que no han sido utilizados previamente (ponatinib, puede ser una alternativa en caso de estar presente la mutación T315I).
- A continuación alo-TPH en todos los pacientes.
  - Frecuentemente es necesario el uso de quimioterapia para poder llevar a cabo el alo-TPH.

Nilotinib no dispone todavía de indicación en crisis blásticas y como se ha nombrado anteriormente, bosutinib y ponatinib no están comercializados actualmente en España.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2014. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2014. Disponible online.
2. Hoffmann V. et al. The EUTOS population based registry-incidences of CML across Europe. European Hematology Association 2014. Abstract 274.
3. Baccarani M, Pileri S, Steegmann J-L, Muller M, Soverini S, Dreyling M, 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. Björkholm M, Ohm L, Eloranta S, Derolf A, Hultcrantz M, Sjöberg J, Andersson T, Höglund M, Richter J, Landgren O, Kristinsson SY, Dickman PW. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 20;29(18):2514-20.
5. Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009 Sep;22(3):295-302.
6. Storey S. Chronic myelogenous leukaemia market. *Nat Rev Drug Discov*. 2009 Jun;8(6):447.
7. López P, Puerta JM, Portero MA. *Guía Andaluza de Leucemia Mieloide Crónica*. Granada. 2012. 124.
8. Goldman J. ABC of clinical haematology. Chronic myeloid leukaemia. *Br Med J*. 1997;314(7081):657-660.
9. Rector JT, Veillon DM, Schumacher HR, Cotelingam JD. The chronic leukemias of myeloid origin. *Med Lab Observer*. 1998;30(12):28.
10. Sawyers CL. Chronic myeloid leukaemia. *N Engl J Med*. 1999;340(17):1330-1340.
11. Giraldo P, Franco ME, Palomera L. *Guía clínica de actuación en LMC 2003*.

12. Baccarani M et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013 122: 872-884.
13. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discreditation in “good-risk” chronic granulocytuc leukemia. *Blood*. 984;63:789-799.
14. Hasford J, Pffirmann 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 intereron alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Jun 3;90(11):850-858.
15. 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.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia. Version 3.2014.
17. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, et al. Assessment of BCR-ABL transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2012;30:232–8.
18. Guilhot, F, Chastang C, Michallet M et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *New Engl J Med*. 1997; 337:223-9.
19. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al; IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(11):994-1004.
20. Michael Deininger, MD et al. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009 114: Abstract 1126.

21. BJ Druker BJ, et al. Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *n engl j med* 355;23. 2408-2417.
22. Glivec® (imatinib mesilato): ficha técnica. Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000406/WC500022207.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf)
23. Marcos JA, Portero MA. Interacciones farmacológicas de los inhibidores de la tirosín cinasa en leucemia mieloide crónica. Sevilla. 2014. 319.
24. Mauro MJ, Baccarani M, Cervantes F, et al. Dasatinib 2- year efficacy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP) with resistance or intolerance to imatinib (START-C) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2008;26(May 20 suppl). Abstract 7009.
25. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2008; 26:3204-12.
26. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus Imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2260-2270.
27. Cortes JE, Hochhaus A, Kim DW, et al. Four-year (yr) follow-up of patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) receiving dasatinib or imatinib: efficacy based on early response. Program and abstracts of the 55th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 7-10, 2013; New Orleans, Louisiana. Abstract 653
28. Sprycel® (dasatinib): ficha técnica. Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000709/WC500056998.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf)
29. Jabbour E, et al. Early response with Dasatinib or Imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2014. 123 (4). 494-500.

30. Gugliotta G, Castagnetti F, Fogli M, Cavo M, Baccarani M and Rosti G. Impact of comorbidities on the treatment of chronic myeloid leukemia with tyrosine-kinase inhibitors. *Expert Rev. Hematol.* 2013 6(5), 563–574.
31. 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; 117:1141-5.
32. Tasigna® (nilotinib): ficha técnica. Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000798/WC500034394.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf)
33. Saglio G et al. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362:2251-2259.
34. Larson et al. ENESTnd 5-year (y) update: Long-term outcomes of patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with frontline nilotinib (NIL) versus imatinib (IM). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 7073).
35. Larson et al. Nilotinib vs Imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia.* 2012. 26, 2197–2203.
36. Kim TD, Rea D, Schwarz M, Grille P, Nicolini FE, Rosti G, Levato L, Giles FJ, Dombret H, Mirault T, Labussière H, Lindhorst R, Haverkamp W, Buschmann I, Dörken B, le Coutre PD. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with Nilotinib or Imatinib. *Leukemia.* 2013 Jun;27(6):1316-21.
37. Ficha Técnica Bosulif® European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002373/WC500141721.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf)



38. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3486-3492.
39. Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome- positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood*. 2011;118(17):4567-4576.
40. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*. 2012;119(15):3403-3412.
41. Ficha Técnica Iclusig® European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002695/WC500145646.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002695/WC500145646.pdf)
42. Cortes J, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A pivotal phase 2 trial of ponatinib in patients with chronic myeloid leukemia and Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I BCR-ABL mutation: 12-month follow-up of the PACE trial. [abstract] *Blood*. 2012;120(21). [Abstract 163].
43. Cortes J., et al. Subcutaneous Omacetaxine in Chronic or Accelerated Chronic Myeloid Leukemia Resistant to Two or More Tyrosine-Kinase Inhibitors Including Imatinib. [3761]. Presented at the American Society of Hematology in 2011.
44. Cortes J, Lipton JH, Rea D et al. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate after TKI failure in patients with chronic-phase CML with T315I mutation. *Blood*. 2012;120:2573-80.
45. Noens L, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* May 2009,113(22):5401-5411.
46. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, Apperley JF, Szydlo R, Desai R, Kozlowski K, Paliompeis C, Latham V, Foroni L, Molimard M, Reid A, Rezvani K, de

Lavallade H, Guallar C, Goldman J, Khorashad JS. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol.* 2010 May 10;28(14):2381-8.

47. Mahon FX, Re´a D, Guilhot J, et al; Intergroupe Francais des Leucemies Myeloides Chroniques. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(11).