

MANUAL

DE RECOMENDACIONES EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

DEL GRUPO ESPAÑOL DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (GELMC)

Edición 2024

COORDINADORES

Dr. Valentín García Gutiérrez

Dra. Blanca Xicoy Cirici

MANUAL

DE RECOMENDACIONES EN
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA
DEL GRUPO ESPAÑOL DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (GELMC)

Edición 2024



Coordinadores:

Dr. Valentín García Gutiérrez
Dra. Blanca Xicoy Cirici

Autores:

Dra. Anna Angona Figueras
Dr. Gonzalo Carreño Gómez-Tarragona
Dr. Felipe Casado Montero
Dra. Natalia de las Heras Rodríguez
Dra. Raquel de Paz Arias
Dra. Francisca Ferrer Marín
Dr. Valentín García Gutiérrez
Dr. Juan Carlos Hernández Boluda
Dr. Guillermo Ortí Pascual
Dr. Santiago Osorio Prendes
Dr. Manuel M. Pérez Encinas
Dra. Lucía Pérez Lamas
Dr. Raúl Pérez López
Dra. Ruth Stuckey
Dr. Rolando Vallansot
Dra. Blanca Xicoy Cirici

© 2024 GELMC

Esta guía terapéutica ha sido elaborada
y aprobada por el Grupo GELMC.

Índice

Prólogo | **Página 04**

Capítulo 1

Generalidades de la LMC:

formas de presentación, diagnóstico y pronóstico | **Página 06**

Capítulo 2

Estudios genéticos y moleculares:

técnicas, momentos de estudio e interpretación de resultados | **Página 18**

Capítulo 3

Tratamiento de primera línea | **Página 36**

Capítulo 4

Tratamiento de segundas líneas | **Página 52**

Capítulo 5

Estado actual de la discontinuación de tratamiento | **Página 68**

Capítulo 6

Manejo de efectos adversos e interacciones farmacológicas | **Página 76**

Capítulo 7a

LMC en fases avanzadas | **Página 96**

Capítulo 7b

Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en LMC | **Página 102**

Capítulo 8a

Manejo de situaciones especiales. LMC en el embarazo | **Página 108**

Capítulo 8b

Manejo de situaciones especiales. LMC en edad pediátrica | **Página 116**

Abreviaturas | **Página 126**

Prólogo

La actual edición del “Manual de recomendaciones en LMC” representa un paso adelante en la labor del Grupo Español de Leucemia Mieloide Crónica (GELMC), consolidando nuestro compromiso con el rigor científico y la utilidad práctica para los hematólogos en su actividad diaria. Esta edición responde a las necesidades actuales de los especialistas para el cuidado de sus pacientes, y brinda recomendaciones claras y aplicables a los desafíos que plantea el manejo de la leucemia mieloide crónica (LMC).

Es el esfuerzo conjunto de numerosos expertos trabajando dentro del GELMC, un grupo que en el 2025 cumplirá 15 años de andadura, y que ha contribuido sustancialmente, con sus ensayos, estudios y publicaciones, al conocimiento de la LMC y a su mejor diagnóstico y tratamiento.

A diferencia de ediciones anteriores, esta actualización no ha esperado la publicación de las recomendaciones del *European LeukemiaNet* (ELN), reflejando la confianza en la experiencia y el criterio acumulados por los especialistas españoles.

Se incorporan los avances más recientes en el tratamiento de la LMC, como la aprobación de un nuevo fármaco con un mecanismo de acción innovador, que ofrece nuevas posibilidades en líneas avanzadas de tratamiento y potencial para futuras ampliaciones de su indicación.

En esta edición hemos reservado más espacio a la genética molecular. No sólo para evaluar la causa de las resistencias, sino para describir el potencial uso pronóstico de la detección de mutaciones asociadas a cáncer. Aunque aún existen preguntas pendientes, antes de su recomendación generalizada en la práctica clínica, es indudable la importancia de la introducción de estas herramientas en la práctica clínica habitual.

Uno de los puntos clave en esta edición es la discontinuación del tratamiento, un objetivo que sigue ganando relevancia junto con la mejora de la calidad de vida de los pacientes. Este manual ofrece estrategias para avanzar hacia un manejo más integral y centrado en el paciente.

Otra de las novedades más relevantes en el campo de la LMC, como ocurre en otras patologías, es el "conflicto" entre las dos clasificaciones principales: la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la de la clasificación combinada de la *International Consensus Classification* (CCI).

Finalmente, este manual está diseñado como una herramienta práctica y accesible, orientada a mejorar la atención de los pacientes y apoyar la labor de los hematólogos. Desde el GELMC, agradecemos la colaboración de todos los autores y coordinadores, cuyo trabajo ha sido fundamental para hacer realidad esta nueva edición, y de todas las entidades colaboradoras, especialmente la Fundación ZeroLMC.

Dr. Valentín García Gutiérrez
Presidente GELMC

Dr. Juan Luis Steegmann
Presidente ZeroLMC

Capítulo 1

Generalidades de la LMC: formas de presentación, diagnóstico y pronóstico

Qué es la LMC

Manifestaciones clínicas

El diagnóstico de la LMC

Las fases acelerada y blástica

La estratificación de riesgo en la LMC en FC

Bibliografía

Autores:

Dr. Manuel M. Pérez Encinas

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela

Dr. Rolando Vallansot

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Hospital Universitari Joan XXIII

Institut Català d'Oncologia. ICO-Tarragona

Qué es la LMC

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa que se origina en la célula madre pluripotencial común a las tres series hematopoyéticas como consecuencia de la formación del gen de fusión *BCR::ABL1*. Este gen se produce por una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, t(9;22)(q34;q11), dando origen a una proteína cinasa quimérica constitutivamente activada. Esta oncoproteína induce una proliferación no controlada de los progenitores hematopoyéticos mieloides a través de vías de señal *RAS*, *RAF*, *JUN* cinasas, *MYC* y *STAT*¹⁻³.

Manifestaciones clínicas

Epidemiología

Se estima una incidencia en occidente de 1-2 casos por 100000 habitantes por año, pudiendo presentarse a cualquier edad, con un pico en Europa entre los 50 y 60 años, siendo ligeramente más frecuente en varones^{2,3}.

Presentación

En nuestro medio el 50% de los casos se diagnostican de forma incidental en una analítica de rutina. Si existen síntomas, estos suelen ser leves o moderados como astenia, anorexia, pérdida de peso, sudoración nocturna y molestias en el hemiabdomen izquierdo por esplenomegalia, que se observa en un 20-40%. Se observa hepatomegalia en un 5-10% y más rara vez infiltración de otros órganos como la piel y adenopatías. Otros síntomas menos frecuentes son la artritis por hiperuricemia, hemorragias, trombosis, ulceración gástrica y síntomas por leucostasis como disnea, confusión o priapismo.

El hemograma cursa casi siempre con leucocitosis con predominio de granulocitos maduros y elementos inmaduros como promielocitos, mielocitos, metamielocitos, blastos (generalmente entre 0-5%), basofilia prácticamente siempre y, con frecuencia, eosinofilia. También es común observar trombocitosis y anemia. La trombocitopenia es infrecuente y se asocia a fases avanzadas. La bioquímica sérica muestra aumento de la LDH, ácido úrico y cianocobalamina.

Evolución

En su evolución natural, la LMC sigue un curso bifásico caracterizado por una fase inicial, de presentación indolente, denominada fase crónica (FC) y una fase final llamada fase blástica (FB) o crisis blástica (CB), mucho más agresiva y similar a una leucemia aguda, que puede presentar un fenotipo mieloide o linfoide. La transición entre las dos fases de la enfermedad puede darse de forma abrupta o a través

de una fase intermedia denominada fase acelerada (FA). En el 90% el diagnóstico se realiza en la FC de la enfermedad, el resto debutan en FA o, rara vez, en FB.

Antes de la aparición de los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) y sin un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (Alo-TPH), el curso de la enfermedad era inevitablemente progresivo y fatal con una mediana de supervivencia de 3-4 años^{2,3}. Los ITC han cambiado el curso de la enfermedad evitando en la mayoría de casos la evolución a la FA/FB, lo cual ha llevado a una supervivencia a los 10 años del 80-90%, similar a la de la población general⁴, la mayoría de los pacientes con LMC fallecen por causas no relacionadas con la LMC. Aquellos que debutan en FA también tienen una buena supervivencia, solo un poco inferior a la de la FC. Sin embargo, los que debutan en FB (3-4%) o los que evolucionan a FB durante bajo tratamiento con un ITC (4-7% en los dos primeros años) siguen teniendo un pronóstico malo con supervivencias de 1-2 años⁵. La FB es rara después del segundo año en los pacientes tratados con un ITC.

El diagnóstico de la LMC

Las pruebas mínimas necesarias para el diagnóstico son el frotis de sangre periférica (SP), el aspirado medular (MO), el cariotipo y una PCR para la detección de *BCR::ABL1*^{2,3,6-8} (tabla 1). Por otro lado, es fundamental un detallado estudio del paciente (tabla 2), siendo la presencia de comorbilidades cardiovasculares un aspecto crítico debido a las toxicidades asociadas con algunos ITC⁹.

El diagnóstico genético suele ser muy fiable, pero, aunque infrecuentes, podría haber falsos positivos o negativos en las técnicas⁷. Si el estudio incluye reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), cariotipo e hibridación in situ por fluorescencia (FISH), es altamente improbable que se pase por alto una LMC. Además, debemos pensar en las presentaciones raras como la trombocitosis extrema similar a una trombocitemia esencial, monocitosis que asemeja a una leucemia mielomonocítica crónica, o la presentación aislada como sarcoma. La fibrosis medular puede llevar a la confusión con un síndrome mielodisplásico (SMD) con fibrosis o con una mielofibrosis primaria.

Estudio morfológico e inmunofenotípico de la SP y la MO

- Frotis en sangre periférica (SP) y aspirado de MO: son estudios imprescindibles^(2,3,6). El estudio citológico debe ser detallado y se recomienda contar 500 células en MO y 200 en SP. El porcentaje de blastos es esencial, pues es el factor pronóstico más importante (en SP suele ser menor al 5%, pero aumenta en la FA y FB). La MO muestra una celularidad aumentada a expensas de la serie granulo-

Tabla 1. Estudios relacionados con el diagnóstico de la LMC.

- Síntomas.
- Exploración física, en particular esplenomegalia. Ecografía si dificultad para valorar la esplenomegalia.
- Hemograma y fórmula leucocitaria, en particular porcentaje de basófilos y de blastos.
- Bioquímica sérica: GOT/AST, GPT/ALT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina, urea, creatinina, aclaramiento de creatinina, ácido úrico, glucosa, HbA1c, sodio, potasio, magnesio, calcio, fósforo, LDH, albúmina, CK, lipasa, amilasa, TSH. Lipidograma: colesterol total, y colesterol LDL y HDL. Estudio básico de orina con proteínas. Opcional: proteinograma, vitamina D, pro-BNP.
- Test de embarazo en mujeres en edad fértil.
- Serología para los virus de hepatitis B y C.
- Aspirado medular con conteo celular detallado, sobre todo porcentaje de blastos. Biopsia de médula ósea recomendada si aspirado de médula hipocelular.
- Citometría si blastos ≥10% en MO o SP. En los demás casos opcional. Panel LMA y LAL.
- Punción lumbar si aumento de linfoblastos.
- Cariotipo en MO, con mínimo de 20 metafases. Recomendable complementar con FISH en MO o SP.
- RT-PCR en MO o SP para *BCR:ABL1* cualitativo, con identificación de la isoforma.
- NGS con panel “mieloide” y “linfoide” recomendable en FA/FB.
- Score EBMT-TPH y estudio HLA cuando hay indicación de alo-TPH.
- Clasificación como FC, FA o FB.
- Score de riesgo ELTS: https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html

EALO-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, BMT: *European Group for Bone Marrow Transplantation*, ELTS: *EUTOS long-term survival*, FA: fase acelerada, FB: fase blástica, FC: fase crónica, FISH: hibridación in situ fluorescente, HLA: antígenos leucocitarios humanos, LAL: leucemias agudas linfoblásticas, LMA: leucemia mieloblástica aguda, MO: aspirado medular, NGS: Next Generation Sequencing, RT-PCR: reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa, SP: sangre periférica, TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 2. Estudios relacionados con el paciente y la evaluación pretratamiento.

- Comorbilidades y hábitos: especialmente las cardiovasculares, metabólicas, pulmonares, del aparato digestivo y oncológicas. Tabaquismo, alcohol y otras adicciones. Intolerancias a alimentos o excipientes. Hábitos dietéticos, ejercicio.
- Medicación concomitante, historia de mala adherencia a tratamientos previos, revisión de interacciones.
- Identificar los pacientes frágiles, apoyo familiar, sociosanitario y necesidades particulares.
- En mujeres jóvenes, conocer expectativas en relación con embarazos.
- ECOG, Karnofsky, índice de comorbilidad de Charlson (<https://www.samiuc.es/indice-de-comorbilidad-de-charlson-cci/>). Cálculo del riesgo cardiovascular (Score2 o similar).
- Edad, sexo, peso, altura, índice de masa corporal, tensión arterial sistólica y diastólica.
- ECG con QT y QT corregido.
- Ecocardiograma transtorácico: en pacientes con historia de patología cardíaca o si hay intención de tratamiento con nilotinib, dasatinib, bosutinib o ponatinib.
- Índice de tobillo-brazo y/o eco-doppler vascular: si tratamiento con nilotinib o ponatinib.
- Otras pruebas en función de la historia clínica.
- Información oral y escrita. Facilitar teléfonos de contacto y/o correo electrónico.

cítica, con un patrón de maduración similar al de la SP y sin displasia. Es frecuente la presencia de células de pseudo-Gaucher e histiocitos azul-marino debido al incremento en la producción y destrucción celular. Los megacariocitos son más pequeños de lo normal y suelen tener un núcleo hipolobulado.

- **Inmunofenotipo:** su estudio estaría indicado en la FB para tipificar los blastos como mieloides (60-70%), linfoides (20-30%) o mixtos. Sin embargo, con los nuevos criterios de la FB de la WHO e ICC^{2,3,6} se debate si debiera estudiarse el inmunofenotipo de los blastos en todos los casos al diagnóstico. Todavía no hay consenso sobre cuándo indicar un inmunofenotipo ni qué panel utilizar. Nuestra recomendación es realizar el estudio en aquellos pacientes con blastos $\geq 10\%$ (criterio clásico de FA o FB), utilizando un panel similar al de las leucemias agudas. En los demás casos, mientras no se disponga de más información, se considera un estudio opcional, a valorar en cada centro.

- **Biopsia de médula ósea (BMO):** si bien no es imprescindible para el diagnóstico, es útil en varios escenarios como un aspirado medular hipocelular o sospecha de FB. La biopsia de MO (BMO) informa del grado de fibrosis, aumentada en un 30% de los pacientes y que se correlaciona con un aumento de megacariocitos, mayor esplenomegalia y peor pronóstico^{10,11}. Por otro lado, la inmunohistoquímica en una biopsia puede detectar acúmulos de blastos sugestivos de FB.

Cariotipo, FISH y diagnóstico molecular (tabla 1, capítulo 2)

- **Cariotipo en MO (también puede hacerse en SP):** procedimiento imprescindible en el diagnóstico de la LMC. Se recomienda analizar un mínimo de 20 metafases⁷. Permite detectar la t(9;22) (q34;q11.2), *BCR::ABL1*, así como la presencia de translocaciones variantes y las alteraciones citogenéticas adicionales (ACAs). El cariotipo debe informarse según la nomenclatura ISCN.

- **ACAs/Ph±:** se presentan al diagnóstico solo en un 2-5% de los pacientes en FC, pero son muy frecuentes en casos de fracaso del tratamiento y en FB. Las llamadas de alto riesgo^{7,8,12,13} tanto al diagnóstico como emergentes, se asocian a mayor probabilidad de evolución a FB, corta supervivencia y fracaso de los ITC. La pérdida del cromosoma Y (-Y) en el varón no tiene significado pronóstico. Las ACAs en la clona Ph- se observan generalmente en pacientes bajo tratamiento, sin valor pronóstico a excepción de -7/del(7q), que se ha asociado a displasia, SMD y progresión a leucemia mieloblástica aguda (LMA).

- **FISH:** muy útil y siempre recomendable, pero no puede reemplazar al estudio

citogenético convencional y debe ser entendida como un complemento de esta última.

- **PCR para *BCR::ABL1*:** el estudio mediante RT-PCR cualitativa es imprescindible para identificar el tipo de transcrito *BCR::ABL1*⁷. Idealmente debería estar diseñado para identificar tanto las isoformas típicas como las atípicas. El estudio mediante PCR cuantitativa (RT-qPCR) al diagnóstico no es imprescindible.

- **NGS:** el estudio de *Next Generation Sequencing* (NGS), con paneles u otras técnicas de secuenciación masiva, ha permitido identificar mutaciones fuera del dominio cinasa de *ABL1* en el 20-30% de los pacientes en FC al diagnóstico, sobre todo en *ASXL1*, las cuales se asocian a peor respuesta^{7,14}. Actualmente no se recomienda su estudio de rutina si el diagnóstico es en FC pero sí se realiza en los ensayos clínicos y en los raros casos que debutan en FB.

Las fases acelerada y blástica

La FC se diagnóstica después de excluir la FA y FB. Los criterios de la FA son heterogéneos y, en la era previa a los ITC, se definieron para predecir qué pacientes tendrán una supervivencia menor de 18 meses con el objetivo de llevarlos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico¹⁵. Estos criterios del MDACC fueron adaptados por otros grupos como la *European LeukemiaNet* (ELN) y la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Para clasificar correctamente la fase, sería necesario conocer el porcentaje de blastos en SP y MO, el fenotipo de los blastos, el porcentaje de basófilos en SP y las ACAs. La **tabla 3** muestra los criterios de la FA según la ELN de 2020 y la Clasificación de Consenso Internacional (ICC) de 2020 (las recomendaciones ELN están en revisión en el momento de publicar este manual).

En la 5ª edición de la clasificación Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2022² se omite la FA y solo se reconoce las FC y FB. La OMS 2022 propone utilizar el calificativo de “fase crónica con características de alto riesgo” (**tabla 4**) en lugar del “fase acelerada” para identificar a los pacientes con alto riesgo de progresión. De esta manera, según los criterios OMS 2022, los pacientes con 10%-19% de blastos, previamente clasificados como FA, serían ahora considerados como FC con características de alto riesgo. Lo mismo pasaría con otros criterios de FA como la basofilia o las ACAs. Sin entrar en un debate conceptual sobre la existencia de la FA o cómo denominarla, es esencial saber que el pronóstico de los pacientes que evolucionan de una FC a una FA durante el tratamiento con un ITC es malo, y requieren un enfoque terapéutico diferente a aquellos que debutan en FA^{5,8,16}.

Tabla 3. Criterios de Fase acelerada según la ELN 2020 y la ICC 2022.

ELN 2020 ⁸	ICC 2022 ⁶
- Blastos en SP o MO 15-29%. - Blastos+promielocitos >30% con blastos <30%. - Basófilos en SP ≥20%. - Trombocitopenia ≤100x10⁹/L no relacionado con la terapia. - ACAs/Ph+ durante el tratamiento. Considerar: - ACAs/Ph+ al diagnóstico. - Resistencia a 2 ITC. - Mutaciones en <i>BCR::ABL1</i>.	- Blastos en SP o MO 10-19%. - Basófilos en SP ≥20%. - ACAs/Ph+ al diagnóstico o durante el tratamiento.

ACAs: alteraciones citogenéticas adicionales, Ph+: cromosoma Filadelfia positivo, MO: aspirado medular, SP: sangre periférica

Tabla 4. Características de la LMC-FC asociadas con riesgo aumentado de progresión-WHO 2022².

Al diagnóstico o emergentes durante el tratamiento: ≥ 10-19% blastos en sangre periférica y/o médula ósea. ≥ 20% basófilos en SP. - ACAs en las células Ph+ **.
Al diagnóstico: score ELTS de alto riesgo (> 2.2185).
Emergentes durante el tratamiento - Resistencia a los ITC incluyendo la pérdida de la previa respuesta (criterio ELN 2020) - Emergencia de ACAs**. - Mutaciones en el dominio quinasa de <i>BCR::ABL1</i>.

*La OMS 2022 sólo reconoce una FC y una FB, aunque permite usar el calificador de “fase acelerada” según práctica local. / **ACAs incluye: reordenamientos 3q26.2, monosomía 7, trisomía 8, reordenamientos 11q23, iso 17q, trisomía 19, trisomía 21, Ph adicional, y/o cariotipo complejo definido como dos o más anomalías cromosómicas adicionales. La evidencia de la asociación de un Ph adicional con la progresión es menos clara. ACAs: alteraciones citogenéticas adicionales, ELN: *European LeukemiaNet*, ELTS: EUTOS long-term survival, Ph+: cromosoma Filadelfia positivo, SP: sangre periférica, WHO: *World Health Organization*.

La definición de FB mieloide tanto en la OMS como en la ICC se sigue basando en la presencia de ≥20% de blastos mieloides en SP o MO^{2,3,6}. En cambio, el criterio de FB linfoblástica, ahora está definida en la OMS 2022 por la “detección de lin-

foblastos (incluso si son <10%)” o por el “incremento de linfoblastos >5%” por la ICC (**tabla 5**). También se considera criterio diagnóstico de FB la presencia en una BMO de sábanas de blastos, así como las proliferaciones blásticas extramedulares (piel, ganglios, sistema nervioso central etc.). Los blastos pueden ser de fenotipo mieloide, linfóide o de línea mixta/bilineal (<5%). Los blastos mieloides pueden expresar marcadores de diferenciación granulocítica, monocítica, megacariocítica o eritroide. En muchos casos los blastos mieloides expresan uno o varios marcadores linfoides. Los blastos linfoides generalmente son de origen precursor B, pero también pueden ser de origen T, y es común que expresen antígenos mieloides.

A pesar de lo que indican los criterios ICC y sobre todo la OMS 2022 (**tabla 5**), se necesitan más estudios para una correcta definición de la FB linfoblástica. Los estudios publicados son retrospectivos, con un bajo número de pacientes, con criterios no uniformes en la definición de linfoblastos, y con pronóstico heterogéneo¹⁷. El diagnóstico puede ser especialmente difícil cuando el porcentaje de linfoblastos es bajo.

Siempre es un reto diferenciar una leucemia linfoblástica aguda *BCR::ABL1* o una leucemia de fenotipo ambiguo *BCR::ABL1* de una LMC que se presenta en forma de FB. Se sugiere esto último cuando se encuentra: transcrito con proteína p210, demostración de *BCR::ABL1* por FISH en el compartimento granulocítico o persistencia de una intensa positividad de la RT-PCR para *BCR::ABL1* después de una inducción con remisión completa.

Igualmente es difícil diferenciar una LMC que debuta como fase mieloblástica de una LMA *BCR::ABL1*. Orienta a una FB de una LMC la basofilia, la infiltración blástica menor del 40%, y la esplenomegalia.

Tabla 5. Criterios que definen la fase blástica.

ELN 2020 ⁸	WHO 2022 ²	ICC 2022 ⁶
- Blastos en SP ó MO ≥30%. - Proliferación blástica extramedular aparte del bazo.	- Mieloblastos en SP o MO ≥20%. - Proliferación extramedular de blastos. - Detección de linfoblastos en SP o MO (incluso si <10%).	- Mieloblastos en SP o MO ≥20%. - Sarcoma mieloide (proliferación blástica extramedular). - Presencia linfoblastos (>5%).

ELN: *European LeukemiaNet*, ICC: *International Consensus Classification*, MO: aspirado medular, SP: sangre periférica, WHO: *World Health Organization*.

La estratificación de riesgo en la LMC en FC

La supervivencia de los pacientes con LMC en FC en la era de los ITC es similar a la población general y la mayoría de las muertes no están relacionadas con la LMC. Por ello, el enfoque en la estratificación pronóstica ha cambiado y ya no considera la supervivencia global sino la supervivencia relacionada con la LMC y la probabilidad de fracaso de tratamiento.

El score “EUTOS long-term survival” (ELTS) se diseñó para conocer la probabilidad de fallecer por LMC analizando 2290 pacientes con LMC en FC tratados con imatinib⁴. La probabilidad de fallecer por LMC (definida como muerte después de la progresión a FA o FB según los criterios ELN) se asoció a mayor edad, mayor porcentaje de blastos en SP, mayor tamaño del bazo medido en cm bajo reborde costal y menor cifra de plaquetas. La probabilidad de fallecer por LMC a los 5 años fue del 2-3%, 4-6% y 11-15% en los grupos de bajo, intermedio y alto riesgo respectivamente. Solamente un 12% de los pacientes se asignaron al grupo de alto riesgo. En todos los pacientes debe calcularse el índice ELTS (https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/elts_score/). Éste, también puede reconocer un grupo de alto riesgo entre los que debutan en FA.

El clásico índice de Sokal se diseñó para predecir la supervivencia global pero su capacidad predictiva es inferior a la del ELTS. El índice Sokal se ha usado en muchos de los ensayos realizados en LMC, por lo que también recomendamos su uso (https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/). Otros índices utilizados en el pasado son el Hasford y el EUTOS.

Estos índices son clínicos, y no incluyen datos biológicos como la presencia de ACAs. La ELN 2000 define como “alarma” al diagnóstico, un ELTS de alto riesgo y las ACAs de alto riesgo; mientras que la emergencia de ACAs de alto riesgo durante el tratamiento se considera fracaso⁸. Está bien demostrado el valor de las ACAs como predictivas de supervivencia y de evolución a FB, tanto las ACAs al diagnóstico como las que emergen durante el tratamiento, y especialmente con bajo porcentaje de blastos^{16,18,19}. No todas las ACAs de alto riesgo tienen el mismo valor pronóstico y, en particular, el i(17), -7/7q-, y 3q26.2 se asocian una FB inminente, por lo que son consideradas de muy alto riesgo, mientras que Ph+ y +8, cuando se presentan de forma aislada, se asocian a un riesgo intermedio¹⁸.

La fibrosis medular se asocia a mayor riesgo de desarrollar una FA y una FB^{10,11}.

Las mutaciones en *ASXL1* se asocian a menor probabilidad de alcanzar una respuesta molecular mayor con cualquier ITC, pero se necesitan más estudios para conocer en qué medida se asocian con la transformación^{7,14}.

La comorbilidades medidas por el índice de comorbilidad de Charlson (ICC≥5) tienen una influencia notable en la supervivencia independiente de la edad y el score EUTOS²⁰.



Bibliografía

1. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The Biology of Chronic Myeloid Leukemia. Epstein FH, editor. N Engl J Med. 1999 Jul 15;341(3):164-72.
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1703-19.
3. BlueBooksOnline [Internet]. [cited 2024 Sep 7]. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/63/10>.
4. Pfirrmann M, Baccarani M, Saussele S, Guilhot J, Cervantes F, Ossenkoppele G, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2016 Jan;30(1):48-56.
5. Kantarjian HM, Tefferi A. Classification of accelerated phase chronic myeloid leukemia in the era of the *BCR::ABL1* tyrosine kinase inhibitors: A work in progress. Am J Hematol. 2023 Sep;98(9):1350-3.
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022 Sep 15;140(11):1200-28.
7. Cross NCP, Ernst T, Branford S, Cayuela JM, Deininger M, Fabarius A, et al. European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2023 Nov;37(11):2150-67.
8. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020 Apr;34(4):966-84.
9. ESC Scientific Document Group. [2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS)]. G Ital Cardiol 2006. 2023 Feb;24(2 Suppl 1):e1-130.
10. Hidalgo-López JE, Kanagal-Shamanna R, Quesada AE, Gong Z, Wang W, Hu S, et al. Bone marrow core biopsy in 508 consecutive patients with chronic myeloid leukemia: Assessment of potential value. Cancer. 2018 Oct 1;124(19):3849-55.
11. Buesche G, Hehlmann R, Hecker H, Heimpel H, Heinze B, Schmeil A, et al. Marrow fibrosis, indicator of therapy failure in chronic myeloid leukemia - prospective long-term results from a randomized-controlled trial. Leukemia. 2003 Dec;17(12):2444-53.
12. Clark RE, Apperley JF, Copland M, Cicconi S. Additional chromosomal abnormalities at chronic myeloid leukemia diagnosis predict an increased risk of progression. Blood Adv. 2021 Feb 23;5(4):1102-9.
13. Wang W, Cortes JE, Tang G, Khoury JD, Wang S, Bueso-Ramos CE, et al. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. Blood. 2016 Jun 2;127(22):2742-50.
14. Shanmuganathan N, Wadham C, Shahrin N, Feng J, Thomson D, Wang P, et al. Impact of additional genetic abnormalities at diagnosis of chronic myeloid leukemia for first-line imatinib-treated patients receiving proactive treatment intervention. Haematologica. 2023 Sep 1;108(9):2380-95.
15. Kantarjian HM, Dixon D, Keating MJ, Talpaz M, Walters RS, McCredie KB, et al. Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. Cancer. 1988 Apr 1;61(7):1441-6.
16. Lauseker M, Bachl K, Turkina A, Faber E, Prejzner W, Olsson-Strömberg U, et al. Prognosis of patients with chronic myeloid leukemia presenting in advanced phase is defined mainly by blast count, but also by age, chromosomal aberrations and hemoglobin. Am J Hematol. 2019 Nov;94(11):1236-43.
17. Gong Z, Qiu L, DiGiuseppe J, Xue M, Soma L, Wang W, et al. Does Detection of $\geq 20\%$ Lymphoblasts in Patients with CML Herald Imminent Blast Crisis? a Study from *BCR::ABL1* Pathology Group. Blood. 2023 Nov 2;142(Supplement 1):6364-6364.
18. Gong Z, Medeiros LJ, Cortes JE, Chen Z, Zheng L, Li Y, et al. Cytogenetics-based risk prediction of blastic transformation of chronic myeloid leukemia in the era of TKI therapy. Blood Adv. 2017 Dec 12;1(26):2541-52.
19. Hehlmann R, Voskanyan A, Lauseker M, Pfirrmann M, Kalmanti L, Rinaldetti S, et al. High-risk additional chromosomal abnormalities at low blast counts herald death by CML. Leukemia. 2020 Aug;34(8):2074-86.
20. Saussele S, Krauss MP, Hehlmann R, Lauseker M, Proetel U, Kalmanti L, et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML study IV. Blood. 2015 Jul 2;126(1):42-9.

Capítulo 2

Estudios genéticos y moleculares: técnicas, momentos de estudio e interpretación de resultados

Introducción
Diagnóstico
Seguimiento
Fracaso del tratamiento
Crisis Blástica (CB)
Bibliografía

Autores:
Dra. Ruth Stuckey
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

Dr. Gonzalo Carreño Gómez-Tarragona
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC) se caracteriza genéticamente por la presencia de la translocación cromosómica t(9;22)(q34;q11) que implica la formación del cromosoma Filadelfia (der22,t(9;22)(q34;q11) (Ph) que contiene el gen de fusión *BCR::ABL1*^{1,2}. La detección de los mismos es esencial al diagnóstico y durante el seguimiento para evaluar la respuesta al tratamiento^{3,4}. Además, es necesario el estudio de mutaciones en el dominio tirosina cinasa (*TKD*) de *ABL1* en presencia de fracaso al tratamiento. Por último, en los últimos años se ha empezado a estudiar el papel que tienen las mutaciones somáticas adicionales en el pronóstico de la enfermedad⁴.

En este capítulo se presentan las técnicas e interpretación de los resultados de los diferentes análisis genéticos (cariotipo, FISH -hibridación *in situ* fluorescente-, RT-PCR cualitativa y cuantitativa, NGS), utilizados en los distintos momentos del seguimiento de los pacientes con LMC (**figura 1**). Estos estudios deben realizarse siempre que sea posible en laboratorios acreditados (por ejemplo, con la ISO15189) y con controles de calidad externos apropiados⁴.

Diagnóstico	Seguimiento	Fallo a tratamiento	Crisis Blástica
<i>Obligatorio</i> - Cariotipo. - RT-PCR con identificación de tipo de transcrito. <i>Complementario</i> - FISH. - RT-PCR cuantitativa.	<i>Obligatorio</i> - RT-PCR cuantitativa · Escala Internacional para e13a2 y e14a2 (p210). · IMR para transcritos atípicos. · Importante el número de copias del gen control. <i>Complementario</i> - FISH (si no hubiese RT-PCR disponible).	- Mutaciones en el dominio cinasa de <i>ABL1</i> · Solo si transcritos $\geq 0.1\%$ y cumple “fallo” o “aviso” según los criterios de la ELN. · Se recomienda cambio del ITC si la variante es conocida y tiene una VAF $\geq 15\%$. · No considera las variantes detectadas si VAF $\geq 3\%$ excepto T315I. - Cariotipo. - Panel mieloide/linfoide. · si no se identifican mutaciones en TKD.	- Mutaciones en el dominio cinasa de <i>ABL1</i>. - Cariotipo. - Panel mieloide/linfoide.

Figura 1. Estudios genéticos y moleculares en Leucemia Mieloide Crónica.
FISH: hibridación *in situ* fluorescente, RT-PCR: *quantitative polymerase chain reaction*, TKD: dominio tirosina cinasa, VAF: fracción de variantes alélicas.

Diagnóstico

El diagnóstico de la LMC requiere la detección de la t(9;22)(q34;q11) y/o del reordenamiento del *BCR::ABL1* en el contexto clínico y de laboratorio adecuado^{1,2}. Además, de cara al pronóstico y seguimiento de los pacientes, es necesario identificar o descartar la presencia de alteraciones citogenéticas adicionales (ACAs) y determinar el tipo de transcrito *BCR::ABL1* que presenta el paciente⁴. En cualquier caso, no hay que olvidar que *BCR::ABL1* también puede observarse en hasta el 30% de las leucemias agudas linfoblásticas (LAL) y en la leucemia mieloblástica aguda (LMA), aunque con baja frecuencia (<2%)^{1,2,5}.

Citogenética

La citogenética convencional, que permite la identificación del cromosoma Filadelfia, sigue siendo obligatoria en los pacientes con LMC de nuevo diagnóstico^{3,4}. Esta alteración cromosómica está presente en el 90-95% de los pacientes con LMC. El 5-10% de los casos pueden presentar translocaciones variantes en las que pueden participar otros cromosomas o bien un reordenamiento críptico (no visible en el análisis convencional), todo ello sin valor pronóstico⁴. En tales casos, el gen de fusión *BCR::ABL1* está siempre presente y es detectable por FISH o RT-PCR. Hay que recordar que se deben estudiar al menos 20 metafases y que la identificación de un clon tumoral requiere la presencia de una anomalía estructural, en este caso la t(9;22), en al menos 2 metafases⁴.

En algunos pacientes (en torno a un 7% en fase crónica) pueden aparecer anomalías citogenéticas adicionales (ACAs) en el clon Ph+ (ACA/Ph+), en el momento del diagnóstico⁶. Su detección es importante, ya que son un factor de riesgo adverso. La detección ACAs de alto riesgo (**tabla 1**) en el momento del diagnóstico predice peor respuesta a los inhibidores de tirosina cinasa (ITC), y permite identificar a pacientes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad^{6,7,8}. De hecho, la clasificación de consenso internacional (ICC), que mantiene el criterio de fase acelerada de la LMC, considera la presencia de ACA de alto riesgo como un criterio de la misma².

Tabla 1. Alteraciones citogenéticas adicionales de alto riesgo.

Trisomías: +8, +17, +19, +21
Cromosoma Philadelphia Extra (+Ph)
i(17q)
-7/-7q
Alteraciones en las regiones 3q26.2 o 11q23
Cariotipo complejo

La FISH, que en ningún caso debe sustituir al estudio de un cariotipo completo, puede resultar útil para la identificación de fusiones *BCR::ABL1* crípticas por citogenética convencional y para identificar el reordenamiento en muestras en las que el cariotipo de bandas ha resultado no valorable⁴. Su uso tiene la ventaja de dar un resultado positivo independientemente del tipo de reordenamiento y, por lo tanto, puede resultar de ayuda cuando los resultados del cariotipo y RT-PCR son discordantes, aunque la RT-PCR sigue siendo imprescindible al diagnóstico para identificar el tipo de transcrito⁴.

RT-PCR

El transcrito de *BCR::ABL1* debe ser identificado siempre al diagnóstico para poder hacer un seguimiento adecuado de la enfermedad³. Aunque hay descritos numerosos puntos de rotura, especialmente en el locus de *ABL1*, los más frecuentes son el e13a2 y el e14a2 (antiguamente llamados b2a2 y b3a2) que codifican una proteína de 210kD (p210) y representan el 98% de los casos. El otro 2% expresan fusiones atípicas de *BCR::ABL1*, de las cuales las más frecuentes son e1a2 (p190) y e19a2 (p230) (**figura 2**)^{4,9}. Aunque se ha especulado mucho sobre el pronóstico adverso que presentan de los casos de LMC con transcritos atípicos, especialmente el p190, los resultados no son concluyentes, por lo que la decisión de iniciar el tratamiento con un ITC de segunda generación debe ser individualizada^{4,10}.

En cuanto a la técnica empleada, se recomienda que sea capaz de identificar el tipo de transcrito antes de iniciar el tratamiento para poder hacer un seguimiento adecuado, siendo opcional la realización de la PCR cuantitativa (PCR)⁴. Aquellos centros que solamente determinen p210, p190 o p230 deben especificar en su informe que no se puede descartar la presencia de transcritos atípicos y deberán apoyarse en los resultados de cariotipo o FISH⁴. Cabe recordar que el seguimiento de los transcritos atípicos no se encuentra estandarizado y que en el caso de no disponer de una RT-PCR específica de seguimiento será necesario hacerlo por técnicas de citogenética⁴.

NGS

Aproximadamente un 30% de casos de LMC en fase crónica presentan variantes adicionales en genes relacionados con el cáncer (*ASXL1* es el más frecuente, seguido de *RUNX1*, *TET2* o *DNMT3A*)^{11,12,13}. La presencia de estas mutaciones adicionales, especialmente en el caso de *ASXL1*, parece asociarse a peores resultados. A pesar de ello, todavía no está recomendada la realización del panel en práctica clínica, dado que sus resultados no cambian el manejo terapéutico. Es probable que esto cambie en un futuro próximo cuando se genere mayor evidencia sobre su papel en la respuesta a los distintos ITC⁴.

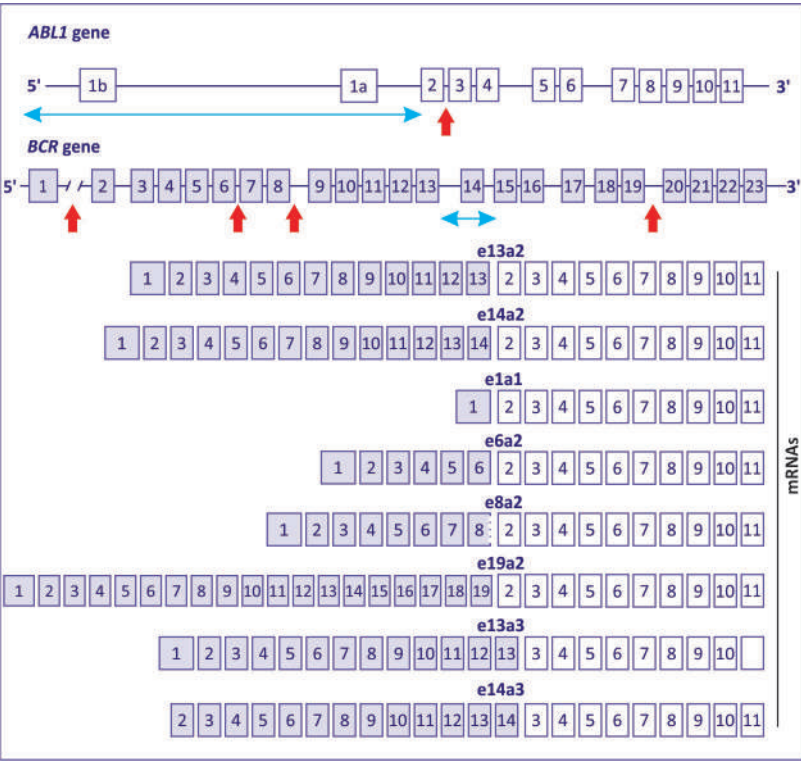


Figura 2. Fusiones *BCR::ABL1*.

Las flechas azules indican los puntos de rotura más frecuentes (5' del exón 2 de *ABL1* y entre los exones 13 y 15 de *BCR*, que dan lugar a las fusiones de ARNm e13a2 y/o e14a2 *BCR::ABL1* (p210). Las flechas rojas indican los puntos de rotura recurrentes en las variantes atípicas (e1a2, e6a2, e8a2, e19a2, e13a3, e14a3), aunque existen otras variantes. Los diagramas son ilustrativos y no están a escala. Imagen extraída de Cross NCP, et al. *Leukemia* 2023, bajo una licencia de Creative Commons CC BY.

Seguimiento

La monitorización de los niveles de *BCR::ABL1* por RT-PCR cuantitativa se estableció hace ya décadas¹⁴. Es importante recordar que los niveles de mRNA de *BCR::ABL1* en leucocitos totales de sangre periférica representan bien la carga de la en-

fermedad y por lo tanto la respuesta al tratamiento (**tabla 2**)^{3,4}. Debido a esto, el estudio del cariotipo ha quedado sustituido por la PCR cuantitativa (salvo en casos de recaída/progresión) y la FISH queda restringida a aquellos casos con transcritos atípicos en los que no se dispone de PCR. En cuanto los genes controles a utilizar, se consideran válidos *ABL1*, *GUSB* y *BCR*, aunque la mayoría de laboratorios utilizan el primero^{4,15}. Por último, en los últimos años se está extendiendo el uso de la PCR digital, la cual es igual de válida que la PCR cuantitativa tradicional¹⁶.

Tabla 2. Criterios de respuesta según la ELN 2020.			
	Óptima	Alarma	Fallo
Basal	-	Alto riesgo por ELTS o ACA de alto riesgo	-
3 meses	$BCR\text{-}ABL1^{15} \leq 10\%$	$BCR\text{-}ABL1^{15} > 10\%$	$BCR\text{-}ABL1^{15} > 10\%$ confirmada en 1-3 meses
6 meses	$BCR\text{-}ABL1^{15} \leq 1\%$	$BCR\text{-}ABL1^{15} > 1\text{-}10\%$	$BCR\text{-}ABL1^{15} > 10\%$
12 meses	$BCR\text{-}ABL1^{15} \leq 0,1\%$	$BCR\text{-}ABL1^{15} > 0,1\text{-}1\%$	$BCR\text{-}ABL1^{15} > 1\%$
Tras el diagnóstico, en cualquier momento	$BCR\text{-}ABL1^{15} \leq 0,1\%$	$BCR\text{-}ABL1^{15} > 0,1\text{-}1\%$ Pérdida de RMM ($\leq 0,1\%$)*	$BCR\text{-}ABL1^{15} > 1\%$ o mutaciones de resistencia o ACA de alto riesgo

ACA: alteración citogenética adicional. ELN: *European LeukemiaNet*. ELTS: *Eutot Long-Term Survival*;
*Pérdida de respuesta molecular mayor (RMM) significa fracaso de tratamiento tras la discontinuación del ITC.

La escala internacional de medida de *BCR::ABL1*

En presencia de transcritos p210 (e13a2 y e14a2) los niveles de enfermedad deben expresarse en función de la Escala internacional (IS) que se define como el porcentaje de *BCR::ABL1*/gen control relativo a un estándar utilizado en el ensayo clínico IRIS¹⁸. Es este valor el que define la profundidad de la respuesta (en función de la reducción logarítmica) y permite establecer los criterios de la misma a lo largo del tiempo (**tablas 2 y 3**)^{4,17}. Se considera que una respuesta molecular grado 2 (MR²) equivale a una respuesta citogenética completa y que la respuesta molecular profunda se presenta a partir de MR⁴^{4,17}.

Es importante señalar que los informes deben incluir no solamente el número de copias de *BCR::ABL1* y *BCR::ABL1/ABLIS* si no también el número de copias del gen control, lo que es fundamental para determinar la sensibilidad de la técnica en esa muestra (**tabla 3**)^{4,17,18}. Esto hace que los resultados obtenidos con tecno-

logías como la de GenXpert® deban ser confirmados por técnicas manuales antes de tomar decisiones terapéuticas, dado que a pesar de que es una metodología automática de gran utilidad no es tan fiable cuando los niveles de *BCR::ABL1* son elevados ni da número de copias de *ABL1*^{4,19,20}.

Tabla 3. Definiciones de respuesta molecular y número de transcritos mínimos de genes de referencia para poder evaluar la respuesta.

Grado de respuesta	Nivel de transcrito y número mínimo de transcritos requeridos
Respuesta molecular mayor (RMM)	<i>BCR::ABL1</i> ¹⁵ ≤0,1% con n° copias <i>ABL1</i> ≥10.000 o ≥24.000 <i>GUSB</i>
Respuesta molecular grado 4 (RM ⁴)	<i>BCR::ABL1</i> ¹⁵ detectable ≤0,01% <i>BCR::ABL1</i> ¹⁵ no detectable con n° copias <i>ABL1</i> ≥10.000 o ≥24.000 <i>GUSB</i>
Respuesta molecular grado 4.5 (RM ^{4.5})	<i>BCR::ABL1</i> ¹⁵ detectable ≤0,0032% <i>BCR::ABL1</i> ¹⁵ no detectable con n° copias <i>ABL1</i> ≥32.000 o ≥77.000 <i>GUSB</i>
Respuesta molecular grado 5 (RM ⁵)	<i>BCR::ABL1</i> ¹⁵ detectable ≤0,001% <i>BCR::ABL1</i> ¹⁵ no detectable con n°copias <i>ABL1</i> ≥100.000 o ≥240.000 <i>GUSB</i>

Transcritos Atípicos

En aquellos casos en los que esté disponible, el seguimiento de los pacientes con transcritos distintos de e13a2 y e14a2 debería hacerse con RT-PCR cuantitativa o digital. En estos casos, el resultado no puede expresarse en la escala internacional y se recomienda evaluar la respuesta como respuesta molecular individual, es decir, en relación con los niveles de enfermedad al diagnóstico²¹. Se recomienda el uso de los mismos genes de referencia que los utilizados en la escala internacional (*ABL1*, *GUSB* y *BCR*), especialmente *GUSB*, el cual ayuda a asegurar la linealidad de las medidas con niveles altos de enfermedad. Los criterios para evaluar una respuesta molecular mayor (RMM) serán los mismos que los utilizados en la escala internacional⁴. Sin embargo, hay que destacar que en muchos casos los test de PCR no se encuentran disponibles y el seguimiento se debe hacer por FISH con mucha menos sensibilidad, y por tanto, no será adecuado a la hora de decidir una discontinuación⁴.

Velocidad de reducción de la enfermedad (halving time)

El número de días en los que los niveles de *BCR::ABL1* tardan en reducirse a la mitad con respecto al diagnóstico, el llamado *halving time*, tiene valor pronóstico tanto para la respuesta temprana como para resultados a largo plazo, incluida la supervivencia libre de tratamiento^{22,23}. A día de hoy no cambia el manejo tera-

péutico de los pacientes y no se recomienda su cálculo utilizando los valores de la escala internacional ya que ésta es menos exacta con valores por encima del 10% debido a las características de los genes control, especialmente *ABL1*⁴.

Fracaso del tratamiento

La ELN define los criterios de fracaso al tratamiento teniendo en cuenta el grado de respuesta en diferentes momentos del tratamiento con ITC (**tabla 2**). También se considera fracaso la detección de mutaciones en el TKD de *ABL1* que confieren resistencia, o la identificación de una ACA de alto riesgo en el clon Ph+ en cualquier momento³.

Las mutaciones en el TKD de *ABL1* son la causa más frecuente y mejor conocida de fracaso al tratamiento con ITC. Se estima que aparecen en el 10-15% de los pacientes que reciben imatinib y en menos del 10% de los pacientes que reciben ITC de segunda generación³. Otros mecanismos de resistencia a los ITC incluyen la evolución clonal (ACA) y mecanismos independientes de *BCR::ABL1*. Por último, en los últimos años se ha estudiado el papel que tienen las mutaciones somáticas en el pronóstico de la enfermedad, lo que ha llevado a que se considere realizar la secuenciación de paneles implicados en patologías mieloides y/o linfoides ya indicados en crisis blástica (CB) de forma más precoz. Todos ellos se explicarán a continuación.

Estudio de mutaciones del dominio tirosina cinasa

Se recomienda el estudio de mutaciones en el TKD en todos los pacientes que:

- no logran alcanzar una respuesta óptima,
- o en aquellos que tienen una respuesta óptima de larga duración pero que pierden en cualquier momento la RMM³.

Su estudio es imprescindible cada vez que se considera un cambio de línea de tratamiento para detectar posibles mutaciones que confieran resistencia, ya que el tipo de mutación orientará hacia el uso del ITC más adecuado (**tabla 4**). El tratamiento con un ITC no adecuado (según su espectro de sensibilidad) puede implicar una expansión de clones resistentes, incluso con múltiples mutaciones y/o mutaciones compuestas^{24,25,26}. Además, su detección se asocia con inestabilidad genómica y un mayor riesgo de progresión²⁷.

Hasta la fecha, se han descrito más de 100 mutaciones, y siguen apareciendo nuevas con el empleo de nuevos ITC. La presencia de la mutación T315I confiere resistencia total a los ITC de primera y segunda generación (imatinib, dasatinib,

nilotinib, y bosutinib); en cambio, ponatinib y asciminib sí tienen actividad frente a la misma. El diferente mecanismo de inhibición de asciminib le permite tener eficacia contra mutaciones resistentes a otros ITC aunque ya se han descrito mutaciones de resistencia específicas al mismo (**tabla 4**).

Tabla 4. Detección de mutaciones comunes que confieren resistencia a los diferentes ITC.	
Tipo de ITC	Mutaciones que confieran resistencia
Imatinib	T315I G250E, Y253H, E255K/V, F317L, M351T, F359V, L387M, H396R
Dasatinib	T315I, T315A V299L, F317C/I/V
Nilotinib	T315I Y253H, E255K/V, F359C/I/V
Bosutinib	T315I G250E, E255K, V299L, F317L (baja actividad)
Ponatinib	T315L/M T315I/G250E, T315I/E255K, T315I/M351T*
Asciminib	G109D, P223S, A337T/V, F359C/I/V, G463S, P465S, V468F, I502L T315I/E255K, T315I/M351T, T315I/F359I, T315I/E453Q*

A modo de ejemplo, si se detecta la mutación V299L, está contraindicado el uso de dasatinib o bosutinib.
*Solo se listan las mutaciones compuestas descritas con ponatinib y asciminib; son numerosas las mutaciones compuestas que confieren resistencia a los otros ITC.

Metodología

El método recomendado para el estudio de mutaciones es la NGS. El límite de detección de la técnica es superior al 0,1% de transcritos. No se recomienda el análisis de mutaciones en el TKD al diagnóstico en fase crónica, por no haber habido ninguna presión selectiva por parte de un ITC. Tampoco está indicado el estudio en casos de recaída tras la discontinuación de ITC.

El uso de la secuenciación Sanger es aceptable si no se tiene acceso a la NGS⁴. La NGS tiene las ventajas de detectar mutaciones de baja frecuencia con relevancia clínica, y cuantificarla (VAF), facilitando su seguimiento. Si se detecta una variante con baja VAF y significado clínico desconocido, la monitorización secuencial mediante NGS puede ser útil para observar si el clon se expande, ya que se espera que una variante que confiera una ventaja clonal y cause resistencia (y no un polimorfismo), se expanda si no se cambia el ITC.

El método de detección de mutaciones mediante secuenciación NGS es similar

al de Sanger. La muestra de partida para la preparación de la librería es cDNA (se requiere 50 ng, como mínimo) y se sigue con la amplificación de la región completa del dominio cinasa mediante PCR y la preparación de la librería a partir del amplicón obtenido.

Se prefiere realizar una única ronda de PCR porque disminuye los errores de incorporación en la PCR y los de secuenciación. Sin embargo, se puede realizar una segunda ronda de amplificación a partir del primer amplicón como molde (PCR “nested” o anidada) para generar un amplicón que corresponde al TKD.

Se recomienda comprobar las variantes detectadas por la NGS en el visor *Integrative Genomics Viewer* (IGV, del *Broad Institute*, disponible en <https://igv.org/>), de acceso gratuito.

Interpretación de resultados

No existen guías actualizadas sobre cómo informar las mutaciones del TKD en contradas; las últimas disponibles se publicaron en 2009²⁸. Sin embargo, la ELN publicó algunas recomendaciones de laboratorio en el 2023⁴, que incluyen:

- No informar mutaciones relevantes detectadas por NGS con una VAF <3%, salvo en el caso de T315I, dado su fuerte significado clínico.
- Confirmar mutaciones no descritas con una VAF <15% en una muestra independiente.
- Solo informar las variantes con una buena cobertura. El parámetro de la profundidad mínima de cobertura debe ser determinado en cada laboratorio, pero debe ser lo suficiente profundo para confiar en las variantes detectadas (mínimo de 25 lecturas del alelo alternativo).
- El informe debe reflejar el método usado y su límite de sensibilidad. En el caso de NGS, suele ser del 1-3%; con secuenciación Sanger es del 15-25%.
- No informar la inserción de 35 aminoácidos al final de exón 8, ya que su efecto es benigno²⁹.
- Tener cuidado con el uso de los heat map para la interpretación de variantes. Muchos de ellos se basan en observaciones in vitro (IC50) y no en evidencia derivada de ensayos clínicos o estudios de pacientes que han desarrollado resistencia en la vida real.

Por último, aunque el informe del laboratorio puede recomendar un ITC eficaz contra la mutación específica detectada, es el clínico quien debe seleccionar el tratamiento más adecuado, teniendo en cuenta otros factores como las comorbilidades y factores de riesgo del paciente.

Mutaciones compuestas

La identificación de mutaciones compuestas (un clon con varias mutaciones) tiene una gran relevancia clínica por varios motivos: primero, su presencia está asociada a fases avanzadas de la enfermedad; segundo, las células con mutaciones compuestas requieren una dosis mucho más alta de ITC para su inhibición comparado con las mutaciones simples³⁰. Por ejemplo, tanto la variante G250E como V299L son sensibles a dasatinib, pero la mutación compuesta G250E/V299L es muy resistente. Algunas mutaciones compuestas presentan incluso resistencia a ponatinib y asciminib. Por ejemplo, T315I/G250E y T315I/M351T confieren resistencia a ponatinib, mientras que T315I/M351T, T315I/F359I y T315I/E453Q son resistentes a asciminib. La mutación compuesta T315I/E255K tiene resistencia tanto a ponatinib como a asciminib³¹. Por lo tanto, la presencia de mutaciones compuestas limita significativamente las opciones terapéuticas. Es por este motivo que en ensayos clínicos, aleatorizados se están evaluando tratamientos combinados de asciminib con otro ITC, incluyendo ponatinib.

La detección de mutaciones compuestas es un reto importante para el laboratorio y depende de varios factores:

- La distancia entre las dos variantes.
- La longitud del amplicón.
- El tipo de secuenciación (por ejemplo, 2 x 300 pb o 2 x 150 pb).

Además, su cuantificación requiere el uso de UMIs (identificadores moleculares únicos), que actúan como “códigos de barra”, lo cual encarece el estudio. Debido a estas limitaciones, las nuevas modalidades de secuenciación de tercera generación de “lecturas largas” son alternativas muy prometedoras porque permiten secuenciar fragmentos de ADN más grandes, sin necesidad de fragmentar, lo que permite la identificación de mutaciones compuestas. Las principales tecnologías en este campo son *Oxford Nanopore* y *Pacific Biosciences*.

Cariotipo

La aparición de ACAs durante el tratamiento con ITC se conoce como evolución clonal. Se ha descrito la asociación de i(17q), -7/del(7q), y el reordenamiento del 3q26.2 con una respuesta no óptima al ITC, y se detectan ACA en el 45% de los casos resistentes a tratamiento con ITC³². Por lo tanto, se recomienda repetir el cariotipo en médula ósea si el paciente pierde la RMM o no logra una respuesta óptima. La aparición de ACAs durante el seguimiento (no presentes al diagnóstico) se considera un “fracaso” porque se trata de una evolución clonal. Aunque en hasta un

10% de los casos son transitorias, otras están claramente asociadas a un alto riesgo de progresión, como es el caso de la monosomía 7 o la del(7q)^{8,33}.

NGS

Como se ha mencionado, el 30% de los casos de LMC en fase crónica presentan variantes adicionales en genes relacionados con el cáncer (*ASXL1* es el más frecuente, seguido de *RUNX1*, *TET2*, *DNMT3A*, *BCOR* o *EZH2*)³⁴. La *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomienda considerar el uso de un panel de mutaciones mieloides mediante NGS en pacientes que no alcanzan una respuesta óptima y no tienen mutaciones identificables en el TKD de *ABL1*, con el fin de identificar mutaciones en genes que puedan conferir resistencia a los ITC³⁵ aunque a día de hoy no hay tratamiento específico. Por ejemplo, se ha asociado una respuesta no óptima a imatinib con variantes en *BCL2L1/BIM* u otros factores epigenéticos,^{36,37} como *ASXL1*, *IKZF1*, *DNMT3A*, y *CREBBP*; además, mutaciones en *TP53* se han relacionado con una peor respuesta a los ITC en general¹³.

La presencia de estas mutaciones adicionales en la fase crónica, especialmente en *ASXL1*, parece estar asociada con peores resultados^{34,38}. Existe evidencia clara de que la acumulación de mutaciones somáticas es un marcador importante de progresión a fases avanzadas de la enfermedad^{39,40} y su detección precoz puede ayudar esta evolución. Sin embargo, aún no se recomienda realizar un estudio de panel de genes al diagnóstico, ya que los resultados no cambian el manejo terapéutico en la actualidad².

Un 5-10% de pacientes con LMC muestran resistencia primaria a los ITC, incluso a los de segunda y tercera generación. Además de las mutaciones en el TKD, y la sobreexpresión de *BCR::ABL1* en algunos casos, existen otros mecanismos de resistencia secundaria que son independientes de *BCR::ABL1*. Estos incluyen la activación de vías de señalización de cinasas de la familia Src⁴¹, así como de otras vías, como PI3K-mTOR y RAF-MEK-ERK, y NF-κB⁴². También se han identificado mecanismos que afectan el metabolismo del ITC y su concentración intracelular, como la acción de las enzimas del citocromo P450 y de proteínas transportadoras. En este sentido, se han descrito variantes en genes que codifican transportadores como ABCB1 (MDR1), ABCB2, y SLC22A1 (OCT1), todos transportadores de imatinib, los cuales influyen en la respuesta al fármaco^{43,44}. Sin embargo, los laboratorios de referencia no suelen estudiar estos mecanismos de resistencia, ya que se consideran investigacionales y aún quedan muchos mecanismos de resistencia por determinar.

Crisis Blástica (CB)

Aunque el tratamiento con ITC ha mejorado significativamente el pronóstico de los pacientes con LMC en fase crónica, aproximadamente un 5% de ellos progresan a CB. Aún no está claro por qué algunos pacientes progresan a CB, mientras que otros permanecen en una FC estable durante muchos años. Predecir qué pacientes tienen riesgo de progresar a la CB representa un desafío clínico importante.

Ante sospecha de progresión a fases avanzadas, es necesario realizar un cariotipo de médula ósea, además del estudio de mutaciones del TKD. También se recomienda realizar la secuenciación de un panel de genes implicados en patologías mieloides o linfoides en caso de CB.

Mutaciones de TKD *ABL1*

Se detectan mutaciones en el dominio cinasa de *ABL1* en hasta un 70-80% de los pacientes con LMC en CB⁴⁵. Adicionalmente, se observa una mayor frecuencia de mutaciones compuestas en pacientes que progresan a CB⁴⁶.

Ante la sospecha de progresión durante el tratamiento, debe realizarse el estudio de mutaciones TKD. También debe llevarse a cabo al diagnóstico si el paciente debuta CB para orientar el tratamiento (ver capítulo 7 para más información sobre el tratamiento de pacientes en fases avanzadas).

Cariotipo

Se detectan ACA en el 60-80% en los casos de CB y su aparición está asociada con la progresión a una fase más agresiva de la leucemia. Las ACAs suelen estar asociadas con el cromosoma Ph; sin embargo, también pueden incluir translocaciones de otros oncogenes conocidos, como *MLL*, *CBFB*, *IKZF1* y *PAX5*³⁹. Entre ellas, las más frecuentes son la t(3;21) y t(7;11), que involucran a los genes *RUNX1::MECOM* y *NUP98::HOXA9*, respectivamente. En la mayoría de los casos, estas alteraciones son similares a las descritas en leucemias agudas y parecen ser específicas del fenotipo: la trisomía 8, el i(17q) y la hiperploidía suelen estar más asociadas con la CB mieloide, mientras que la hipoploidía o la pseudodiploidía se asocian más frecuentemente con la CB linfocítica⁴⁷. La presencia de dos o más ACAs también influye negativamente en el pronóstico^{34,40}.

Siempre se realiza el cariotipo en casos de progresión a fases avanzadas.

NGS

Las recomendaciones de la NCCN destacan la importancia de realizar un panel mieloide en todos los pacientes con sospecha de progresión, dado que hasta un 80% de ellos presentan mutaciones somáticas relacionadas con cáncer^{35,48}. Dependiendo de si se trata de una CB linfocítica o mieloide, el perfil de mutaciones varía, siendo genes como *IKZF1* y *CDKN2A/B* más prevalentes en CB linfocítica, y genes como *ASXL1* y *TP53* en CB mieloide⁴⁰. Por lo tanto, se recomienda el uso de paneles que incluyan genes asociados tanto a patologías tanto mieloides como linfocíticas, debido a la prevalencia de mutaciones en genes como *BCOR*, *PAX5* e *IKZF1*, relevantes en CB.

La secuenciación de RNA (RNA-seq) o paneles dirigidos basados en ADN que cubren fusiones pueden aportar ventajas al identificar alteraciones genéticas relevantes, como deleciones de exones en los genes linfocíticos *CDKN2A/2B*, *PAX5* e *IKZF1*. Es importante señalar que cualquier fusión novedosa o deleción detectada en un panel de RNA debe ser confirmada por una segunda técnica, como la FISH o amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA), respectivamente.

Se ha observado una influencia negativa en la supervivencia de pacientes con mutaciones en *ASXL1* y/o *BCOR*, y aquellos con ACA incluyendo i(17q), trisomía del cromosoma 21, y cariotipo complejo. Un modelo de estratificación pronóstica mostró que la acumulación de factores de mal pronóstico empeoraba de manera significativa la supervivencia de los pacientes. Además, los pacientes con mutaciones *TP53* y del(17p), es decir los multihit, presentaron una supervivencia francamente peor⁴⁰.

Aunque la accionabilidad de las mutaciones detectadas puede ser limitada, incluso en CB, su identificación sigue siendo relevante, especialmente en pacientes muy resistentes o en aquellos en los que no se han detectado mutaciones en TKD. En algunos casos podría ayudar a identificar tratamientos dirigidos, aunque principalmente en el contexto de ensayos clínicos.

Bibliografía

1. Khoury JD, Solary E, Abela O et al. (2022) The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 36, 1703-1719.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP et al. (2022) International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 140, 1200-1228.
3. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT et al. (2020) European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 34, 966-984.
4. Cross NCP, Ernst T, Branford S et al. (2023) European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 37, 2150-2167.
5. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR et al. (2022) Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 140, 1345-1377.
6. Hehlmann R, Voskanyan A, Lauseker M et al. (2020) High-risk additional chromosomal abnormalities at low blast counts herald death by CML. *Leukemia* 34, 2074-2086.
7. Gong Z, Medeiros LJ, Cortes JE et al. (2017) Cytogenetics-based risk prediction of blastic transformation of chronic myeloid leukemia in the era of TKI therapy. *Blood advances* 1, 2541-2552.
8. Wang W, Cortes JE, Tang G et al. (2016) Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood* 127, 2742-2750.
9. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G et al. (2019) The proportion of different BCR-ABL1 transcript types in chronic myeloid leukemia. An international overview. *Leukemia* 33, 1173-1183.
10. Gong Z, Medeiros LJ, Cortes JE et al. (2017) Clinical and prognostic significance of e1a2 BCR-ABL1 transcript subtype in chronic myeloid leukemia. *Blood cancer journal* 7, e583.
11. Bidikian A, Kantarjian H, Jabbour E et al. (2022) Prognostic impact of ASXL1 mutations in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood cancer journal* 12, 144.
12. Ernst T, Busch M, Rinke J et al. (2018) Frequent ASXL1 mutations in children and young adults with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 32, 2046-2049.
13. Kim T, Tyndel MS, Kim HJ et al. (2017) Spectrum of somatic mutation dynamics in chronic myeloid leukemia following tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood* 129, 38-47.
14. Branford S, Apperley JF (2022) Measurable residual disease in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 107, 2794-2809.
15. Cross NC, White HE, Colomer D et al. (2015) Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 29, 999-1003.
16. Scott S, Cartwright A, Francis S et al. (2021) Assessment of droplet digital polymerase chain reaction for measuring BCR-ABL1 in chronic myeloid leukaemia in an international interlaboratory study. *British journal of haematology* 194, 53-60.
17. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A et al. (2006) 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* 108, 28-37.
18. Branford S, Cross NC, Hochhaus A et al. (2006) Rationale for the recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts in patients with chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 20, 1925-1930.
19. (GELMC) GEDLMC (2020) Manual Para El Control y El Tratamiento de Los Pacientes Con Leucemia Mieloide Crónica.
20. García-Gutiérrez V, Gómez-Casares MT, Puerta JM et al. (2017) A BCR-ABL1 cutoff of 1.5% at 3 months, determined by the GeneXpert system, predicts an optimal response in patients with chronic myeloid leukemia. *PloS one* 12, e0173532.
21. Schäfer V, White HE, Gerrard G et al. (2021) Assessment of individual molecular response in chronic myeloid leukemia patients with atypical BCR-ABL1 fusion transcripts: recommendations by the EUTOS cooperative network. *Journal of cancer research and clinical oncology* 147, 3081-3089.
22. Shanmuganathan N, Pagani IS, Ross DM et al. (2021) Early BCR-ABL1 kinetics are predictive of subsequent achievement of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Blood* 137, 1196-1207.
23. Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M et al. (2014) Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib. *Leukemia* 28, 1988-1992.
24. Soverini S, Bavaro L, De Benedittis C et al. (2020) Prospective assessment of NGS-detectable mutations in CML patients with nonoptimal response: the NEXT-in-CML study. *Blood* 135, 534-541.
25. Shah NP, Skaggs BJ, Branford S et al. (2007) Sequential ABL kinase inhibitor therapy selects for compound drug-resistant BCR-ABL mutations with altered oncogenic potency. *The Journal of clinical investigation* 117, 2562-2569.
26. Khorashad JS, Kelley TW, Szankasi P et al. (2013) BCR-ABL1 compound mutations in tyrosine kinase inhibitor-resistant CML: frequency and clonal relationships. *Blood* 121, 489-498.
27. Khorashad JS, de Lavallade H, Apperley JF et al. (2008) Finding of kinase domain mutations in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia responding to imatinib may identify those at high risk of disease progression. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26, 4806-4813.
28. Jones D, Kamel-Reid S, Bahler D et al. (2009) Laboratory practice guidelines for detecting and reporting BCR-ABL drug resistance mutations in chronic myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a report of the Association for Molecular Pathology. *The Journal of molecular diagnostics* 11, 4-11.

29. O'Hare T, Zabriskie MS, Eide CA et al. (2011) The BCR-ABL35INS insertion/truncation mutant is kinase-inactive and does not contribute to tyrosine kinase inhibitor resistance in chronic myeloid leukemia. *Blood* 118, 5250-5254.
30. Gibbons DL, Priel S, Posocco P et al. (2014) Molecular dynamics reveal BCR-ABL1 polymutants as a unique mechanism of resistance to PAN-BCR-ABL1 kinase inhibitor therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111, 3550-3555.
31. Cortes JE, Hughes TP, Mauro MJ et al. (2020) Asciminib, a First-in-Class STAMP Inhibitor, Provides Durable Molecular Response in Patients (pts) with Chronic Myeloid Leukemia (CML) Harboring the T315I Mutation: Primary Efficacy and Safety Results from a Phase 1 Trial. *Blood* 136, 47-50.
32. Perrotti D, Jamieson C, Goldman J et al. (2010) Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. *The Journal of clinical investigation* 120, 2254-2264.
33. Watmore AE, Potter AM, Sokol RJ et al. (1985) Value of cytogenetic studies in prediction of acute phase CML. *Cancer genetics and cytogenetics* 14, 293-301.
34. Branford S, Kim DDH, Apperley JF et al. (2019) Laying the foundation for genomically-based risk assessment in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 33, 1835-1850.
35. Shah NP, Bhatia R, Altman JK et al. (2024) Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* : JNCCN 22, 43-69.
36. Ng KP, Hillmer AM, Chuah CT et al. (2012) A common BIM deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer. *Nature medicine* 18, 521-528.
37. Nteliopoulos G, Bazeos A, Claudiani S et al. (2019) Somatic variants in epigenetic modifiers can predict failure of response to imatinib but not to second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica* 104, 2400-2409.
38. Schönfeld L, Rinke J, Hinze A et al. (2022) ASXL1 mutations predict inferior molecular response to nilotinib treatment in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 36, 2242-2249.
39. Branford S, Wang P, Yeung DT et al. (2018) Integrative genomic analysis reveals cancer-associated mutations at diagnosis of CML in patients with high-risk disease. *Blood* 132, 948-961.
40. Ochi Y, Yoshida K, Huang YJ et al. (2021) Clonal evolution and clinical implications of genetic abnormalities in blastic transformation of chronic myeloid leukaemia. *Nature communications* 12, 2833.
41. Donato NJ, Wu JY, Stapley J et al. (2003) BCR-ABL independence and LYN kinase overexpression in chronic myelogenous leukemia cells selected for resistance to STI571. *Blood* 101, 690-698.
42. Loscocco F, Visani G, Galimberti S et al. (2019) BCR-ABL Independent Mechanisms of Resistance in Chronic Myeloid Leukemia. *Frontiers in oncology* 9, 939.
43. Angelini S, Soverini S, Ravegnini G et al. (2013) Association between imatinib transporters and metabolizing enzymes genotype and response in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients receiving imatinib therapy. *Haematologica* 98, 193-200.
44. Jaruskova M, Curik N, Hercog R et al. (2017) Genotypes of SLC22A4 and SLC22A5 regulatory loci are predictive of the response of chronic myeloid leukemia patients to imatinib treatment. *Journal of experimental & clinical cancer research*: CR 36, 55.
45. Soverini S, Martinelli G, Rosti G et al. (2012) Advances in treatment of chronic myeloid leukemia with tyrosine kinase inhibitors: the evolving role of Bcr-Abl mutations and mutational analysis. *Pharmacogenomics* 13, 1271-1284.
46. Soverini S, Martelli M, Bavaro L et al. (2021) BCR-ABL1 compound mutants: prevalence, spectrum and correlation with tyrosine kinase inhibitor resistance in a consecutive series of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients analyzed by NGS. *Leukemia* 35, 2102-2107.
47. Radich JP (2007) The Biology of CML blast crisis. *Hematology American Society of Hematology Education Program*, 384-391.
48. Grossmann V, Kohlmann A, Zenger M et al. (2011) A deep-sequencing study of chronic myeloid leukemia patients in blast crisis (BC-CML) detects mutations in 76.9% of cases. *Leukemia* 25, 557-560.

Capítulo 3

Tratamiento de primera línea

Introducción

Tratamiento inicial complementario

Opciones de tratamiento disponibles:

características y breve resumen de resultados

Factores a considerar en la elección del tratamiento

Nuevas opciones de tratamiento

Conclusiones y recomendaciones finales

Bibliografía

Autores:

Dr. Santiago Osorio Prendes

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Dr. Felipe Casado Montero

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Hospital Virgen de la Salud, Toledo

Introducción

Desde la aparición del imatinib (IM), el primer inhibidor de tirosina cinasa (ITC) utilizado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC), y su rápida aprobación en primera línea gracias al estudio IRIS¹, los resultados del tratamiento de esta enfermedad han sido extraordinarios, alcanzando tasas de supervivencia global (SG) a largo plazo en torno al 90%²⁻⁴. Sin embargo, la aparición de resistencia o intolerancia a IM, con cifras que varían entre el 26% y el 50% en diversos estudios^{5,6}, llevó a la necesidad de buscar alternativas terapéuticas.

Los ITC de segunda generación (ITC2^aG) como dasatinib (DAS), nilotinib (NIL) y bosutinib (BOS) fueron utilizados inicialmente para tratar a pacientes resistentes o intolerantes a IM por su mayor potencia. Posteriormente fueron aprobados para el tratamiento en primera línea, tras demostrar su superioridad en estudios aleatorizados en términos de rapidez y profundidad de la respuesta, aunque con una influencia limitada en la supervivencia libre de progresión (SLP) o la supervivencia global (SG). Esto podría explicarse por la disponibilidad de tratamientos en líneas posteriores que logran rescatar a los pacientes resistentes o intolerantes a IM, equilibrando así los resultados.

Recientemente, han emergido dos nuevos ITC de tercera generación como ponatinib (PON) y asciminib (ASC); sin embargo, éstos aún no están aprobados para su uso en primera línea. A pesar de ello, los resultados iniciales de los estudios con ASC indican que las tasas de respuesta son superiores y que la toxicidad es significativamente menor comparado con IM y con los ITC2^aG, por lo que se anticipa su aprobación en primera línea por parte de las agencias reguladoras en los próximos años.

En cualquier caso, gracias a la eficacia de todos estos fármacos, varios estudios epidemiológicos han demostrado que la esperanza de vida de los pacientes con LMC en fase crónica (FC) ya es comparable a la de la población general, y las causas de muerte en estos pacientes mayoritariamente no están relacionadas con la enfermedad^{7,8}.

Por lo tanto, se dispone de cuatro fármacos para el tratamiento inicial. En este capítulo, se analiza el enfoque inicial del tratamiento, los resultados y características básicas de cada ITC, así como los factores que pueden influir en la elección de una u otra alternativa terapéutica.

Tratamiento inicial complementario

El riesgo de lisis tumoral en general es bajo, por lo que no es imprescindible implementar medidas de prevención en todos los casos. Se han documentado episodios de lisis tumoral y/o deterioro de la función renal en algunos pacientes con alta carga tumoral, por lo que en estos casos se recomienda realizar profilaxis con alopurinol si hay leucocitosis marcada o hiperuricemia basal. En cualquier caso, es aconsejable mantener una adecuada hidratación al inicio del tratamiento. La hidroxiurea (Hydrea®) se ha utilizado tradicionalmente al inicio del tratamiento como citorreductor mientras se confirma el diagnóstico, a dosis iniciales de 30-50 mg/kg/día por vía oral (de 0.5 a 3 g/día). Actualmente, su uso no se considera imprescindible, y el tratamiento con ITC debe iniciarse lo antes posible una vez confirmado el diagnóstico, independientemente de la cifra de leucocitos. Un estudio reciente sugiere que el uso previo de hidroxiurea no mejora los resultados y puede aumentar la toxicidad hematológica posterior de los ITC, por lo que su empleo debería limitarse únicamente a pacientes con leucocitosis marcada y síntomas durante la fase de diagnóstico⁹.

Opciones de tratamiento disponibles: características y breve resumen de resultados

Las características básicas de los 4 inhibidores disponibles se detallan en la **tabla 1**. A continuación se resumen los resultados de eficacia de cada ITC (**tabla 2**).

Imatinib

IM 400 mg/día (IM 400). Con IM 400, se consiguen respuestas óptimas en muchos de los casos, pero en hasta un 26-50% según los estudios, se requiere cambio de ITC por respuesta insatisfactoria o intolerancia^{5,6}. En la última actualización del estudio IRIS con casi 11 años de seguimiento⁴ la SG y supervivencia libre de evento (SLE) estimada a 10 años fue del 83,3% y 79,6%. El índice de riesgo de Sokal tuvo influencia en la SG a 10 años: alto riesgo (68,6%), intermedio (80,3%) o bajo (89,9%). La tasa de respuesta citogenética completa (RCC) acumulada a los 10 años fue del 82,8%, la de respuesta molecular mayor (RMM) en los pacientes evaluables a los 10 años el 93,1% y la de RM4.5 del 63,2%. Ningún paciente con RMM ha progresado a FA/CB. Sin embargo, el 45% de los enfermos abandonaron el tratamiento y un 23% por toxicidad/ineficacia. En éstos, la SG a los 5 años cayó a un 50%¹⁰. Posteriormente, el estudio alemán CML-IV mostró que en el brazo de IM 400 la tasa de RM profunda (RMP) aumentaba progresivamente con el tiempo (incidencias acumuladas de RM4 y RM4.5 a los 8 años: 77,5% y 62,3%¹¹).

En otros estudios se describen las siguientes respuestas a los 5 años: RMM entre

60-80%, RMP (RM4 o mejor) entre el 35-68%, SLP entre 80-90%, SG entre 90-95%¹².

La tolerancia de IM 400 es muy buena, sin contraindicaciones absolutas y habitualmente sin toxicidades graves. Los motivos de intolerancia principales son los edemas, toxicidad gastrointestinal, artralgias o dolor muscular, erupción cutánea, toxicidad hematológica y astenia.

Dasatinib

El estudio DASISION comparó DAS con IM 400 en primera línea. En el análisis a los 5 años de seguimiento(15), la RMM (76% vs 64%) y la RM4.5 (42% vs 33%) fueron más frecuentes y más rápidas con DAS. Las tasas de progresión a FA y CB fueron del 4,6% con DAS y del 7,3% con IM 400, pero sin diferencias en SLE o SG. Hubo más retención de líquidos, mialgias, hipofosfatemia, vómitos y erupción cutánea con IM 400. Los derrames pleurales únicamente aparecieron con DAS (29%, la mayoría grado 1 ó 2). Varios estudios posteriores han mostrado resultados parecidos¹².

La toxicidad principal de DAS es el derrame pleural (y menos frecuentemente pericárdico) que aparece hasta en el 37% de los enfermos, a veces de forma tardía. Se han identificado factores de riesgo de aparición de estos derrames entre los que se incluyen la dosis del fármaco o su administración dos veces al día, los niveles plasmáticos valle, la edad avanzada, la historia de enfermedad cardíaca o pulmonar, la hipertensión arterial, o presencia de enfermedades autoinmunes previas.

Más rara vez puede producir hipertensión pulmonar, complicación grave que generalmente obliga a una suspensión definitiva. Otras toxicidades son la retención de líquidos, la erupción cutánea, la toxicidad hematológica y la gastrointestinal. Actualmente cuenta con presentación genérica. Existen estudios que exploran su utilización con dosis reducidas.

Nilotinib

El estudio ENESTnd comparó la utilización de NIL 300 o 400 mg 2 veces al día frente a IM 400 mg y se han publicado datos con 10 años de seguimiento. La probabilidad de alcanzar RMM, RM⁴ y RM^{4.5} a los 5 y 10 años fueron de 77% y 82,6%, 66% y 73% y 54% y 64% respectivamente, muy superiores a las obtenidas por IM 400: las diferencias fueron significativas en los distintos subgrupos de Sokal, aunque más acusadas en el grupo de alto riesgo. Con 5 años de seguimiento también hubo una reducción significativa de progresión a CB y FA con NIL (3,9% (300 mg)

Tabla 1. Características básicas de los ITC disponibles en primera línea.

ITC	Características principales
Imatinib	Inhibidor del bolsillo ATP de BCR::AB de primera generación. Aprobado para cualquier fase de la enfermedad, en cualquier línea de tratamiento. Se trata del ITC más antiguo y con el que hay más experiencia acumulada. Se utiliza normalmente a dosis de 400 mg/día, aunque se ha usado a dosis de hasta 800 mg/día con cierta mejoría de la eficacia, y también a dosis reducidas, habitualmente 300 mg/día, y ocasionalmente incluso inferiores. Su tolerancia es muy buena, sin apenas eventos cardiovasculares, siendo los efectos adversos más frecuentes la retención de líquidos, la toxicidad hematológica, náuseas y diarrea, dolores musculoesqueléticos, erupción cutánea y astenia. Actualmente tiene presentación genérica.
Dasatinib	Inhibidor del bolsillo ATP de BCR::ABL de segunda generación. Aprobado para LMC en cualquier fase de la enfermedad y en cualquier línea de tratamiento. Inhibe ABL y otras cinasas como SRC, c-KIT, PDGFR-α y PDGFR-β. Es más potente que imatinib y respecto a éste ha demostrado respuestas más rápidas y profundas y una discreta reducción de las transformaciones sin clara influencia en la supervivencia global. La dosis aprobada en fase crónica es de 100 mg/día (140 mg en fases avanzadas), aunque estudios recientes han demostrado una alta eficacia con dosis de 50 mg/día, y hay respuestas con 20 mg/día o a días alternos. Sus toxicidades principales son retención de líquidos, erupción cutánea, toxicidad hematológica, gastrointestinal y derrames pleurales.
Nilotinib	Inhibidor del bolsillo ATP de BCR::ABL de segunda generación. Aprobado en fase crónica y fase acelerada y en cualquier línea de tratamiento. Desarrollado para tener mayor especificidad por ABL que imatinib, con respuestas más rápidas y profundas y una discreta reducción de las transformaciones sin clara influencia en la supervivencia global. La dosis habitual en fase crónica es de 300 mg/12 h (400 mg/12 h en enfermos resistentes). Se debe separar de las comidas. Sus toxicidades principales son erupción cutánea, toxicidad hematológica, gastrointestinal, alargamiento del QT, elevación de transaminasas, pancreatitis y eventos cardiovasculares.
Bosutinib	Inhibidor del bolsillo ATP de BCR::ABL de segunda generación. Aprobado para fase crónica en cualquier línea de tratamiento, y para fases avanzadas en enfermos resistentes. No financiado en primera línea en España. Es un inhibidor dual de las cinasas ABL y SRC. Respecto de imatinib, ha demostrado respuestas más rápidas y profundas y una discreta reducción de las transformaciones sin clara influencia en la supervivencia global. La dosis aprobada en fase crónica es de 400 mg/día (500 mg/día en enfermos resistentes). Su utilización a dosis más bajas (200-300 mg/día), puede mejorar la tolerancia manteniendo la eficacia. Sus toxicidades principales son la gastrointestinal (principalmente diarrea), pancreatitis, y elevación de transaminasas.

y 2,1%(400mg) frente a 7,4% con IM400, p<0,003 IM frente a NIL 400, p=0,066 IM frente a NIL 300). Sin embargo, no se observaron diferencias en la SG a los 5 años (94% vs 92%) ni a los 10 años (87,6% vs 88,3%). La necesidad de cambio de tratamiento fue del 40% con NIL y del 50% con IM 400^{12,16}. La eficacia fue similar

Tabla 2. Resumen de los resultados de los ensayos fase 3 de primera línea con los diferentes ITCs.

Estudio	Enestnd			Dasision		Bfore	
Dosis ITCs	NIL 600	NIL 800	IM 400	DAS 100	IM 400	BOS 400	IM 400
N	282	281	283	123	123	268	268
RCC en 12m (%)	80	78	65	77	66	77,2	66,4
RMM en 12m (%)	55	51	27	46	28	46,6	36,2
RM ⁴ en 12m (%)	20	15	6	12	5	20,7	12
RM ⁴⁺⁵ en 12m (%)	11	7	1	3	2	8,1	3,3
Abandono por toxicidad a los 12m (%)	7	11	9	6,2	4,7	14,2	10,6
RCC en 24m(%)	87	85	77	80	74		
RMM en 24m(%)	71	67	44	64	46	67,2	57,5
RM ⁴ en 24m(%)	39	33	18	28	18		
RM ⁴⁺⁵ en 24m(%)	25	19	9	17	8		
SLE en 24m(%)	96,4	97,8	93,6	91,2	87,8		
SLP en 24m(%)	98	97,7	95,2	93,7	92,1		
SG en 24m(%)	97,4	97,8	96,3	95,3	95,2	99,2	97
RMM en 36m (%)	73	70	53	68	55		
RM ⁴ en 36m (%)	50	44	26	35	22		
RM ⁴⁺⁵ en 36m (%)	32	28	15	22	12		
RMM en 48m(%)	76	73	56	74	60		
RM ⁴⁺⁵ en 48m(%)	40	37	23	31	21		
RMM en 60m (%)	77	77	60	76	64	73,9	64,6
RM ⁴⁺⁵ en 60m (%)	54	52	21	42	33		
SLP en 60m(%)				85	86		
SG en 60m(%)	93,7	96,2	91,7				

BOS: bosutinib, DAS: dasatinib, IM: imatinib, ITC: inhibidor tirosina cinasa, NIL: nilotinib, RCC: respuesta citogenética completa, RMM: respuesta molecular mayor, RM⁴: respuesta molecular 4, RM⁴⁺⁵: respuesta molecular 4,5, SLE: supervivencia libre de evento, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global.

con 300 y 400 mg y, sin embargo, con 400 mg, la toxicidad fue mayor, por lo que se estableció la dosis de 300 mg cada 12 horas como la dosis óptima en primera línea. La retención de líquidos, las citopenias (salvo la trombocitopenia) y la toxicidad gastrointestinal fueron más frecuentes con IM 400, pero la toxicidad cutánea, las alteraciones del perfil hepático, las alteraciones del metabolismo de la glucosa y los eventos isquémicos arteriales periféricos y cardíacos, fueron más frecuentes con NIL.

Las toxicidades principales de NIL son toxicidad cutánea, hematológica, gastrointestinal, alargamiento del QT, elevación de transaminasas, pancreatitis y eventos cardiovasculares.

Bosutinib

En el estudio BFORE, BOS 400 mg/día mostró mejores tasas de RMM respecto a IM 400 (47,2% vs 36,9%, p=0,02). Las progresiones a FA/CB fueron del 1,6% con BOS vs 2,5% con IM 400. No se observaron diferencias significativas en SLP y SG¹⁷.

La dosis aprobada para primera línea es de 400 mg, siendo de 500 mg en líneas más avanzadas. Sin embargo, varios estudios han demostrado que iniciar BOS a dosis más bajas (200-300 mg) y escalar según respuesta y tolerancia puede ser una estrategia que mantenga la eficacia y mejore la tolerancia^{18,19}. Sus toxicidades más frecuentes son la diarrea y la elevación de transaminasas.

Este fármaco está aprobado en primera línea, pero no tiene precio reembolso en esa indicación en España, lo que limita de forma importante su uso en esta indicación.

Factores a considerar en la elección del tratamiento

Se dispone de cuatro fármacos para el tratamiento de primera línea, todos con excelentes resultados. IM es el fármaco del que se tiene más experiencia y presenta pocas toxicidades graves a largo plazo. Tiene además presentación genérica, lo que abarata mucho su coste. Los ITC2^aG obtienen respuestas más rápidas y profundas (lo cual tendría un impacto en incrementar las posibilidades de una eventual discontinuación de tratamiento), con una posible reducción del riesgo de progresión, aunque con poca influencia en la SG. DAS también tiene actualmente presentación genérica.

Los principales factores para considerar en la elección del tratamiento de primera línea se reflejan en la **tabla 3**. Los más importantes se resumen a continuación.

Edad

En pacientes con edad avanzada (65-70 años o más) la SG puede ser la prioridad principal. Conforme aumenta la edad, son más frecuentes características como fragilidad, comorbilidad, y mayor ingesta de fármacos. Esto puede hacer recomendable apostar por fármacos más seguros como IM 400. También resultan atractivas en esta franja de edad las estrategias de reducción de dosis.

Tabla 3. Factores a considerar en la elección del tratamiento de primera línea.
Datos de eficacia de cada fármaco.
Factores de riesgo de la enfermedad.
Edad.
Comorbilidades.
Perfil de toxicidad de cada fármaco.
Posibles interacciones medicamentosas.
Protocolos locales y precio.
Preferencia de médico y paciente.
Objetivos del tratamiento incluyendo priorización de posibles intentos de discontinuación.
Deseo de concepción.

Por otro lado, en pacientes más jóvenes (de hasta 50-55 años), no es deseable mantener un tratamiento durante muchos años, y la RLT debería ser el objetivo principal del tratamiento. Es en este contexto donde se puede justificar usar un ITC2^aG en el tratamiento de primera línea. En la **tabla 4** se recogen los resultados de los ensayos clínicos realizados en este contexto.

Factores de riesgo de la enfermedad

Disponemos de distintos índices clínicos para establecer el riesgo de progresión de la enfermedad: los clásicos Sokal, Hasford y EUTOS, y el más reciente EUTOS *long term survival* (ELTS) que predice algo mejor el riesgo de muerte relacionado con la leucemia. Algún estudio sugiere que puede predecir mejor la probabilidad de conseguir una RMP y discrimina mejor en pacientes tratados con ITC2^aG²⁰. En las últimas guías de la *European Leukemia Net* se recomienda usar preferentemente este índice¹². Al margen de los factores incluidos en el ELTS (edad, tamaño del bazo, porcentaje de blastos y cifra de plaquetas) otros factores de pronóstico adverso son el tipo de transcrito (p190 en algunas publicaciones²¹ y las alteraciones citogenéticas adicionales (ACAs) de alto riesgo²². Últimamente está creciendo la evidencia de que las mutaciones somáticas relacionadas con el cáncer también tienen valor pronóstico²³, aunque su uso aún no está plenamente incorporado en el diagnóstico ni está clara su implicación terapéutica. Es controvertida la utilidad

Tabla 4. Tasas de respuesta molecular a medio y largo plazo en estudios fase 3.

Estudio		5 años (%)	10 años (%)
CML-Study IV	Imatinib MR ⁴	68	81
	Imatinib MR ^{4,5}	53	72
ENESTnd	Nilotinib MR ⁴	66	73
	Nilotinib MR ^{4,5}	54	64
	Imatinib MR ⁴	42	56
	Imatinib MR ^{4,5}	35	45
Dasision	Dasatinib MR ^{4,5}	42	NA
	Imatinib MR ^{4,5}	33	NA
BFORE	Bosutinib MR ⁴	58	NA
	Bosutinib MR ^{4,5}	47	NA
	Imatinib MR ⁴	48	NA
	Imatinib MR ^{4,5}	37	NA

MR: respuesta molecular.

de todos estos predictores para elegir el tratamiento. Se ha descrito que el beneficio del uso de ITC más potente se ve en todos los grupos de riesgo. Sin embargo, dado que los pacientes de mayor riesgo tienen peor probabilidad de respuesta, se considera que pacientes de los grupos de riesgo intermedio/alto según el ELTS y/o Sokal pueden beneficiarse más del uso de un ITC2^aG como tratamiento de primera línea y algunas guías así lo recomiendan²⁴.

Comorbilidades y perfil de toxicidades de cada fármaco

Es muy importante evaluar la presencia de comorbilidades que podrían agravarse con el uso de los ITC. Los pacientes que presentan patología pulmonar deben evitar el uso de DAS. Aquellos con problemas gastrointestinales o disfunción renal o hepática deben evitar el uso de BOS. Por último, los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, eventos vasculares o pancreatitis, deben evitar el uso de NIL. Globalmente, en pacientes con muchas comorbilidades puede ser preferible optar por opciones más seguras como IM 400. Un resumen de recomendaciones de ITC según comorbilidad se describe en la **tabla 5**.

Factores locales y precio

En muchos países en los que los pacientes se autofinancian total o parcialmente,

Tabla 5. Recomendación en la elección de ITC según las comorbilidades.

Comorbilidad	Fármaco preferido	Menos recomendable
Diabetes	IM, DAS, BOS	NIL
Enfermedad pulmonar/HTP*	IM, NIL	DAS, BOS
Problemas gastrointestinales	NIL, DAS	IM, BOS
Problemas cardiovasculares	IM, BOS	NIL, DAS
Enfermedad arterial periférica	IM, BOS	NIL
Alteraciones hepáticas	IM, DAS	BOS, NIL
Alteraciones renales	NIL, DAS	IM, BOS

*HTP: hipertensión pulmonar.

IM: imatinib, DAS: dasatinib, BOS: bosutinib, NIL: nilotinib.

es importante tener en cuenta el coste, aunque la disponibilidad de genéricos ha disminuido esta preocupación. IM y DAS tienen ya formulaciones genéricas en España, lo que reduce significativamente su coste. BOS no está financiado en esta indicación en nuestro país, lo que limita de forma importante su uso en muchas instituciones. Se espera que en corto periodo de tiempo esté disponible la comercialización de formulación genérica, lo cual podría cambiar la penetración en el mercado.

Deseo gestacional

Los ITC están contraindicados en el embarazo, claramente en el primer trimestre. Si el objetivo es intentar conseguir una respuesta profunda lo antes posible para intentar suspender el ITC previo a la concepción, sería deseable iniciar el tratamiento con un ITC2^aG. Desde el punto de vista del riesgo de teratogenicidad, parece inferior con IM y NIL que con los otros ITC²⁵.

Nuevas opciones de tratamiento

Combinaciones de ITC con interferón

Antes de la introducción de los ITC, el interferón alfa (IFN) era el tratamiento estándar para los pacientes no elegibles para un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico. Este tratamiento logra un buen control de las cifras hemoperiféricas en la mayoría de los pacientes, y en algunos casos la respuesta citogenética completa. Diversos estudios han explorado en primera línea la combinación de IM o un ITC2^aG con IFN, y aunque se observó una mejora modesta en las respuestas moleculares, no hubo diferencias significativas en la SG. Además,

se observó un aumento en la toxicidad, que a menudo requirió la reducción de la dosis de IFN o incluso su suspensión. Por lo tanto, no se recomienda la adición de IFN al tratamiento con ITC.

ITC a dosis reducidas

La ficha técnica de los ITC recomiendan dosis iniciales de 400 mg/día de IM, 100 mg/día de DAS, 400 mg/día de BOS y 300 mg/día de NIL. Estas dosis se establecieron con el esquema clásico de desarrollo de todo fármaco, que determina la dosis máxima tolerada (MTD) en estudios fase 1-2, y selecciona una dosis por debajo de la MTD en los estudios pivotaes.

Últimamente se ha explorado la posibilidad de iniciar los ITC a dosis más bajas que las aprobadas por las agencias reguladoras. Por ejemplo, se ha observado que dosis de 50 mg/día de DAS pueden producir tasas de respuesta similares a las de 100 mg, o incluso mejores, además de reducir la incidencia de derrame pleural y mielodipresión. Un estudio reciente de un solo brazo con 83 pacientes exploró el uso de DAS 50 mg/día en primera línea con resultados excelentes²⁶. La incidencia acumulada de RMM y RMP a 5 años fue del 95% y 82% respectivamente. Solo el 5% de los enfermos fueron resistentes al tratamiento. La SG a los 5 años fue del 96% y los derrames pleurales grado 3-4 fueron solo del 2%. Esta eficacia parece comparable o incluso superior a la experiencia histórica del mismo centro con DAS 100 mg, y con franca mejoría del perfil de toxicidad. Es conveniente reseñar que el porcentaje de enfermos con Sokal de alto riesgo en el estudio era bajo (6%). Esta estrategia se ha convertido en una opción muy atractiva para el manejo de los enfermos en primera línea, aunque no ha sido probada aún en estudios aleatorizados.

Un estudio realizado en Japón que evaluó la dosis de 20 mg/día de DAS en pacientes de 70 años o más mostró una buena eficacia a corto plazo, aunque aún no se dispone de datos de seguimiento más prolongado²⁷.

Por otro lado, el inicio con 400 mg diarios de BOS puede provocar una alta incidencia de efectos secundarios gastrointestinales, como diarrea, que suele ser causa de interrupciones tempranas del tratamiento. Para mitigar este problema y mejorar la adherencia, se sugiere iniciar el tratamiento a dosis bajas y aumentar de forma progresiva: 100 y 200 mg/día durante 1-2 semanas, 300 mg/día durante 1-2 meses, y posteriormente aumentar a 400 mg/día según la tolerancia y la respuesta al tratamiento^{18,19}.

Conclusiones y recomendaciones finales

Se dispone de cuatro excelentes opciones para tratar a nuestros enfermos con LMC en primera línea. Cualquiera de ellas es válida para casi cualquier paciente, salvo algunas claras contraindicaciones por el perfil del paciente y del ITC.

Si el objetivo del tratamiento en un paciente es que tenga más probabilidades de obtener una respuesta óptima, el tratamiento de elección sería NIL 600 mg/día, DAS 100 mg/día o BOS 400 mg/día indistintamente. No hay evidencia actual de que estas opciones sean superiores a IM 400 en términos de SG. DAS y BOS pueden utilizarse a dosis reducidas.

IM 400 sería el tratamiento de elección si nuestro objetivo es la SG o SLP, dado que parece que su perfil de seguridad a largo plazo es mejor.

La asociación de IFN alfa pegilado es más eficaz que la de ITC en monoterapia en la obtención de respuestas óptimas, pero no hay evidencia de que sea superior en términos de supervivencia. Esta combinación tampoco está autorizada en España. Si el objetivo del tratamiento es conseguir respuestas moleculares profundas (RM⁴ o RM^{4.5}), para intentar la suspensión del tratamiento, los tratamientos indicados serían NIL, DAS o BOS por delante de IM.

En la **tabla 6** se describen los puntos fuertes y débiles de cada ITC, y en la **tabla 7** las situaciones concretas donde puede ser razonable priorizar alguna de las opciones, aunque solo son recomendaciones.

Tabla 6. Puntos fuertes y débiles de los distintos ITCs.		
ITC	Puntos fuertes	Puntos débiles
Imatinib	Mayor experiencia Seguridad Precio	Menor potencia Discreto aumento de riesgo de progresión
Dasatinib	Potencia Precio Buenos resultados con ajuste de dosis	Toxicidad: derrames pleurales
Nilotinib	Potencia	Toxicidad: cardiovascular
Bosutinib	Potencia Buenos resultados con ajuste de dosis Seguridad en pacientes de alto riesgo CV	Toxicidad: gastrointestinal, hepática No financiado en España en primera línea
CV: cardiovascular.		

Tabla 7. ITC preferentes en situaciones particulares.

Situaciones particulares	Posible ITC preferente
Edad muy avanzada, fragilidad, comorbilidad severa	Imatinib
Enfermos con factores de alto riesgo	ITC de segunda generación
Enfermos donde se priorice potenciales intentos de discontinuación	ITC de segunda generación
Mujeres en edad fértil con deseo de concepción próximo	Nilotinib*
Necesidad de priorizar criterios de coste/eficiencia	Imatinib/Dasatinib

*En caso de deseo gestacional, nilotinib debe considerarse como fármaco de elección por haberse relacionado con tasas más altas de respuestas moleculares profundas que permitirían una discontinuación de tratamiento. Además, nilotinib ha mostrado ser el ITC2G con menor penetrancia en barrera placentaria. ITC: inhibidores de la tirosina cinasa.

Bibliografía

1. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 9 de octubre de 2003;349(15):1423-32.
2. Cervantes F, López-Garrido P, Montero MI, Jonte F, Martínez J, Hernández-Boluda JC, et al. Early intervention during imatinib therapy in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: a study of the Spanish PETHEMA group. *Haematologica.* agosto de 2010;95(8):1317-24.
3. Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, Müller MC, Dietz CT, Heinrich L, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV. *Leukemia.* mayo de 2015;29(5):1123-32.
4. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 9 de marzo de 2017;376(10):917-27.
5. Hehlmann R, Lauseker M, Sauße S, Pfirrmann M, Krause S, Kolb HJ, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia.* noviembre de 2017;31(11):2398-406.
6. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia.* mayo de 2016;30(5):1044-54.
7. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TML. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de agosto de 2016;34(24):2851-7.
8. Sasaki K, Strom SS, O'Brien S, Jabbour E, Ravandi F, Konopleva M, et al. Prospective Analysis: Relative Survival in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Lancet Haematol.* mayo de 2015;2(5):e186-93.
9. Kockerols CCB, Geelen I, Levin MD, Janssen JJWM, Dinmohamed AG, Hoogendoorn M, et al. The use of hydroxyurea pretreatment in chronic myeloid leukemia in the current tyrosine kinase inhibitor era. *Haematologica.* 1 de agosto de 2022;107(8):1940-3.
10. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Timothy P, et al. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib (abstract). *Blood* 2009;114:abstract 1126.
11. Hehlmann R, Müller MC, Lauseker M, Hanfstein B, Fabarius A, Schreiber A, et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de febrero de 2014;32(5):415-23.

12. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. abril de 2020;34(4):966-84.
13. Cortes JE, Kantarjian HM, Goldberg SL, Powell BL, Giles FJ, Wetzler M, et al. High-dose imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: high rates of rapid cytogenetic and molecular responses. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de octubre de 2009;27(28):4754-9.
14. Baccarani M, Druker BJ, Branford S, Kim DW, Pane F, Mongay L, et al. Long-term response to imatinib is not affected by the initial dose in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: final update from the Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity (TOPS) study. *Int J Hematol*. 2014;99(5):616-24.
15. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 10 de julio de 2016;34(20):2333-40.
16. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia*. febrero de 2021;35(2):440-53.
17. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de enero de 2018;36(3):231-7.
18. Isfort S, Manz K, Teichmann LL, Crysandt M, Burchert A, Hochhaus A, et al. Step-in dosing of bosutinib in pts with chronic phase chronic myeloid leukemia (CML) after second-generation tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy: results of the Bosutinib Dose Optimization (BODO) Study. *Ann Hematol*. octubre de 2023;102(10):2741-52.
19. Dose optimization of second line bosutinib in elderly CML patients: Final Results of the BEST Study. Poster EHA 2020. Castagnetti et al.
20. Zhang XS, Gale RP, Huang XJ, Jiang Q. Is the Sokal or EUTOS long-term survival (ELTS) score a better predictor of responses and outcomes in persons with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine-kinase inhibitors? *Leukemia*. Febrero de 2022;36(2):482-91.
21. Verma D, Kantarjian HM, Jones D, Luthra R, Borthakur G, Verstovsek S, et al. Chronic myeloid leukemia (CML) with P190 BCR-ABL: analysis of characteristics, outcomes, and prognostic significance. *Blood*. 10 de septiembre de 2009;114(11):2232-5.
22. 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*. 22 de diciembre de 2011;118(26):6760-8.
23. Branford S, Fernandes A, Shahrin N, Maqsood M, Shanmuganathan N, Wadham C. Beyond BCR::ABL1-The Role of Genomic Analyses in the Management of CML. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. febrero de 2024;22(1):e237335.
24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Chronic Myeloid Leukemia Version 1.2025 — August 8, 2024.
25. Chelysheva E, Apperley J, Turkina A, Yassin MA, Rea D, Nicolini FE, et al. Chronic myeloid leukemia diagnosed in pregnancy: management and outcome of 87 patients reported to the European LeukemiaNet international registry. *Leukemia*. abril de 2024;38(4):788-95.
26. Gener-Ricos G, Haddad FG, Sasaki K, Issa GC, Skinner J, Masarova L, et al. Low-Dose Dasatinib (50 mg Daily) Frontline Therapy in Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia: 5-Year Follow-Up Results. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. octubre de 2023;23(10):742-8.
27. Murai K, Ureshino H, Kumagai T, Tanaka H, Nishiwaki K, Wakita S, et al. Low-dose dasatinib in older patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase (DAVLEC): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. diciembre de 2021;8(12):e902-11.

Capítulo 4

Tratamientos de segundas líneas

Introducción

Monitorización y criterios de respuesta

Criterios de fracaso del tratamiento

Pruebas a realizar ante fracaso terapéutico

Tratamiento de segunda línea y posteriores

Pacientes con mutación T315I

Bibliografía

Autores:

Dra. Lucía Pérez Lamas

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid

Dr. Valentín García Gutiérrez

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Introducción

A pesar del excelente pronóstico de la leucemia mieloide crónica (LMC), un importante porcentaje de pacientes (25-50%)^{1,2} presentarán un fracaso terapéutico tras la primera línea de tratamiento. El fracaso puede producirse por resistencia o por intolerancia. Es crucial realizar una evaluación exhaustiva del paciente desde el inicio para identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión. En presencia de fallo del tratamiento, es esencial analizar tanto las causas del fracaso como las comorbilidades del paciente, a fin de seleccionar la opción terapéutica más adecuada entre las diversas alternativas disponibles.

Monitorización y criterios de respuesta

Al inicio del tratamiento es recomendable realizar un hemograma cada dos semanas hasta alcanzar una respuesta hematológica completa, con el objetivo de valorar la respuesta precoz y monitorizar la aparición de citopenias y otras toxicidades. La monitorización generalmente se lleva a cabo mediante RT-PCR (Quantitative Polymerase Chain Reaction) en sangre periférica (excepto en situaciones excepcionales como en pacientes con transcritos atípicos) y se expresa como *BCR::ABL1* (%) según la escala internacional (IS). El resultado se proporciona como una razón entre los transcritos *BCR::ABL1* y los del gen de control (*ABL1*, *GUSB*, etc.), expresado en escala logarítmica. La qPCR presenta la ventaja de que existe una alta correlación entre los resultados en sangre periférica y médula ósea, permitiendo realizar la monitorización sin necesidad de hacer pruebas invasivas. En la práctica habitual, si el paciente está respondiendo adecuadamente, no es preciso realizar un estudio de médula ósea de seguimiento. En la **tabla 1** se muestra la correspondencia entre la respuesta hematológica, citogenética y molecular, y los porcentajes de niveles de transcrito asociados a cada grado de respuesta molecular.

La *European LeukemiaNet* (ELN)³ ha definido tiempos óptimos para la consecución de diversos niveles de respuesta a los 3, 6 y 12 meses (**tabla 2**), con el fin de determinar si el tratamiento debe continuar (respuesta óptima), cambiar (fallo/resistencia) o considerar su continuación o modificación de forma individualizada en función de las características del paciente, objetivos, comorbilidades, adherencia y tolerancia (situación de alerta).

En general, se recomienda una monitorización inicial con RT-PCR cada 3 meses hasta alcanzar una Respuesta Molecular Mayor (RMM) y posteriormente cada 3-6 meses en función de los objetivos (para pacientes elegibles para discontinuación,

Tabla 1. Definiciones/grados de respuesta molecular y correlación con respuesta citogenética.

Equivalente aproximado de respuesta citogenética	Respuesta molecular	Niveles de transcrito <i>BCR::ABL1</i> en escala internacional (IS)	Número mínimo de copias del gen de referencia para poder considerar dicha respuesta
Basal	No alcanzada	100%	-
RHC*	No alcanzada	10-99%	-
RCP (1-35%Ph+ metafases)	No alcanzada	≤10%	-
RCC (0%Ph+ metafases)	No alcanzada	≤1%	-
-	RMM	≤0,1%	≥10 000 ABL (≥24 000 GUSB)**
-	RM ^{4,0}	≤0,01%	≥10 000 ABL (≥24 000 GUSB)
-	RM ^{4,5}	≤0,0032%	≥32 000 ABL (≥77 000 GUSB)
-	RM ^{5,0}	≤0,001%	≥100 000 ABL (≥240 000 GUSB)

Ph: cromosoma Filadelfia, RHC: respuesta hematológica completa, normalización de las cifras hemoperiféricas sin esplenomegalia palpable ni signos o síntomas de la enfermedad. RCP: respuesta citogenética parcial. RCC: respuesta citogenética completa. RMM: respuesta molecular mayor. MR: respuesta molecular.

**Sensibilidad mínima recomendada para una cuantificación precisa.

se requiere una monitorización estrecha de la respuesta molecular -RM- al menos cada 3 meses)^{3,4,5,6}. Puede requerirse una monitorización más frecuente si:

- La cinética de respuesta no es clara.
- Situación de alerta/respuesta subóptima.
- Toxicidad que obliga a ajustes de dosis o interrupciones.
- Sospecha de potenciales interacciones farmacológicas.
- Sospecha de no respuesta óptima por falta de adherencia.

El coeficiente de variabilidad de la RE-PCR puede causar que los resultados presenten pequeñas fluctuaciones con frecuencia. Por esta razón, los cambios menores en los niveles de transcripción no deben conducir a cambios importantes en el tratamiento sin la confirmación de una tendencia clara de aumento.

Alcanzar una RMM (*BCR::ABL1*≤0,1%) predice una supervivencia similar a la de la población general, ya que la progresión de la enfermedad es infrecuente una vez alcanzado este nivel de respuesta.

Tabla 2. Hitos de tratamiento sugeridos por la *European LeukemiaNet* 2020 para el tratamiento de la LMC expresado como *BCR::ABL1* en la escala internacional (IS)⁸.

	Respuesta óptima	Alerta o respuesta subóptima	Resistencia
Basal	No aplica	ACA de alto riesgo, ETL5 score de alto riesgo	No aplica
3 meses	≤10%	>10%	>10% si se confirma a los 1-3 meses
6 meses	≤1%	>1 a 10%	>10%
12 meses	≤0,1%	>0,1 a 1%	>1%
En cualquier momento tras 12 meses	≤0,1%	>0,1 - 1%, pérdida de RMM	>1%; aparición de mutaciones de resistencia; ACA de alto riesgo

ACA: anomalías cromosómicas adicionales. RMM: respuesta molecular mayor. ETL5: EUTOS Long-Term Survival.

Criterios de fracaso del tratamiento

El tratamiento puede fracasar por resistencia (tasa en torno a 10% a los 10 años) o más frecuentemente por intolerancia (15-20% a los 10 años)^{1,7}. Es importante diferenciar entre las dos causas para un abordaje adecuado.

Fracaso del tratamiento por resistencia / alerta o respuesta subóptima

Con respecto al cambio de tratamiento en función del grado de respuesta, se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

Pacientes con criterio de resistencia por la ELN (tabla 2):

- En la evaluación a los 3 meses, aunque se evidencie un valor de *BCR::ABL1*>10%, una modificación del tratamiento es muy precoz a no ser que se evidencie una resistencia franca (ausencia de respuesta citogenética). Se recomienda vigilancia estrecha y repetir la determinación en 1-3 meses. En caso de confirmarse un valor de *BCR::ABL1*>10%, debe considerarse como resistencia y si el paciente recibía imatinib debe realizarse el cambio a un ITC de segunda generación (IT-C2G). En los casos en los que el tratamiento se haya iniciado con un ITC2G, en ocasiones las respuestas pueden ser más tardías, por lo que, si la cinética de la respuesta es favorable y no hay mutaciones que confieran resistencia, puede esperarse a la reevaluación a los 6 meses para plantear un cambio de tratamiento.
- En la evaluación a los 6 meses, un nivel de *BCR::ABL1*>10% es criterio de resistencia y debe plantearse un cambio de tratamiento.

- En la evaluación a los 12 meses o posteriormente tras el inicio del ITC, un valor de $BCR::ABL1 > 1\%$ es una clara indicación de resistencia y de necesidad de cambio de tratamiento.

Pacientes en situación de alerta o respuesta subóptima: los criterios de alerta/respuesta subóptima de la ELN, en general, no deben llevar a un cambio de tratamiento de forma sistemática. La recomendación en este caso es estrechar el seguimiento y solo plantearse el cambio en pacientes seleccionados (identificación de mutaciones resistentes, aparición de anomalías cromosómicas adicionales (ACAs), pacientes de muy alto riesgo, etc.).

En pacientes que no alcanzan RMM a los 12 meses, pero mantienen niveles de $BCR::ABL1$ entre 0,1-1% es razonable mantener el tratamiento con una monitorización estrecha, siempre que no se evidencien mutaciones de resistencia o ACAs. En esta situación, la supervivencia global a largo plazo es excelente (a los 10 años se sitúa en torno al 90%)⁸. En pacientes que se encuentran en tratamiento con imatinib puede ser aconsejable el cambio a un ITC2G con el objetivo de profundizar la respuesta, sin embargo, en pacientes que presentan este escenario bajo un ITC2G, el beneficio del cambio a un ITC3G es más controvertido.

Pacientes en RMM con objetivo de discontinuación: modificar el ITC en pacientes en RMM para profundizar la respuesta con el objetivo de llegar a la discontinuación/remisión libre de tratamiento (RLT) en pacientes con buena tolerancia al ITC puede llevar a aparición de nuevas toxicidades, incremento del coste, etc. En casos seleccionados en los que el paciente se encuentre especialmente motivado, puede discutirse de forma detallada los riesgos y beneficios de la discontinuación de cara a tomar una decisión conjunta. Este escenario es más aceptable en pacientes en tratamiento con imatinib, con alternativa de cambio a un ITC2G.

Antes del cambio, se debe siempre evaluar cuidadosamente la adherencia y las interacciones farmacológicas, para asegurarse de que existe una resistencia real.

Fracaso del tratamiento por intolerancia

La decisión de cambiar el tratamiento debido a intolerancia es más subjetiva y depende de varios factores, incluyendo las preferencias del paciente, la opinión del médico, las opciones disponibles de tratamiento de los síntomas, el grado de respuesta, etc. En general, a excepción de una serie de toxicidades “prohibitivas”, y mientras se mantenga una respuesta óptima, la dosis de los ITC deben reducirse siempre antes de considerar un cambio de tratamiento (ver capítulo 6; manejo de

efectos adversos). En general, se debe considerar un cambio de tratamiento en los siguientes casos:

- Aparición de toxicidades “prohibitivas”: ante la aparición de alguna de las toxicidades expuestas en la **tabla 3**, la recomendación es suspender el tratamiento sin intentar reducciones de dosis o tratamiento sintomático^{1,7}.
- Pacientes que experimenten toxicidades recurrentes grado 3-4 según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE), a pesar de reducción de dosis.
- Pacientes con toxicidades no hematológicas de bajo grado que no tienen un adecuado control con medidas de tratamiento sintomático y reducciones de dosis y que afectan de forma significativa en la calidad de vida.
- Pacientes en los que las reducciones de dosis para manejo de los efectos adversos tengan como consecuencia una disminución de la eficacia (definido por los criterios de fracaso por resistencia).

Tabla 3. Toxicidades prohibitivas con ITC que hacen recomendable un cambio de tratamiento de entrada^{1,7}.

Tipo de toxicidad	ITC más frecuentemente relacionado
Derrame pleural recurrente (nuevo episodio a pesar de reducción de dosis).	Dasatinib
Hipertensión pulmonar.	Dasatinib
Episodios oclusivos arteriales (accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, angina inestable y enfermedad arterial periférica).	Ponatinib/nilotinib
Pancreatitis.	Ponatinib/nilotinib
Hipertensión grave sin respuesta a terapias antihipertensivas.	Ponatinib
Enterocolitis.	Bosutinib
Neurotoxicidad.	Cualquier ITC (raro)
Fenómenos inmunomediados; neumonitis, hepatitis, miocarditis, pericarditis o nefritis.	Cualquier ITC

ITC: Inhibidores de la tirosina cinasa.

Pruebas a realizar ante fracaso terapéutico

Ante alerta/respuesta subóptima o fracaso de tratamiento y ante situaciones de progresión a fases avanzadas son recomendables los siguientes estudios complementarios:

- Aspirado/biopsia de médula ósea con estudio citogenético, con objetivo de detectar ACAs y evolución clonal.
- RT-PCR en médula ósea y sangre periférica.
- Confirmar la adherencia al tratamiento.

- Descartar posibles interacciones farmacológicas (ver capítulo 6).
- Estudio de mutaciones del dominio cinasa de *BCR::ABL1* (TKD). Este dominio es la región de unión a los ITC y la causa más común de resistencia. La Next Generation Sequencing (NGS) es actualmente la técnica de elección para detectarlas debido a su mayor sensibilidad (alrededor del 1-3%) en comparación con la secuenciación Sanger (sensibilidad 10-20%)(3,6,9). Estas mutaciones se encuentran en alrededor del 30% de los pacientes en fase crónica resistente y ascienden al 70% en pacientes que progresan a fases avanzadas. El estudio de mutaciones es fundamental porque en caso de detectarse mutaciones que confieren resistencia, van a guiar la decisión terapéutica en sucesivas líneas (**tablas 4 y 5**).

Las mutaciones detectadas con baja carga alélica (<3%) deben ser interpretadas con cautela. Si no hay urgencia en el cambio y no está clara su relación con la respuesta inadecuada, se recomienda repetir en 1-3 meses⁹. Es esperable que las mutaciones que confieren resistencia se expandan o al menos persistan si el tratamiento no se modifica.

En pacientes en los no se detecten mutaciones en el dominio cinasa se puede considerar la realización de un panel NGS de mutaciones asociadas a cáncer para identificar otras mutaciones independientes de *BCR::ABL1*. Existen estudios que sugieren que la presencia de algunas de estas mutaciones al diagnóstico o su aparición durante el tratamiento pueden tener un valor pronóstico. Sin embargo, a día de hoy, no se recomienda su realización en práctica clínica habitual⁴.

Tabla 4. Mutaciones del dominio cinasa *BCR::ABL1* e ITC contraindicados en cada caso^{3,4,5,9,10}.

ITC	Mutaciones que confieren resistencia a un ITC concreto
Imatinib*	T315I, Y253F/H, E255K/V, M315T/V, G250E, F359V/I, etc.
Bosutinib**	T315I, V299L, G250E, E255K, F317L
Dasatinib	T315I/A, F317L/V/I/C, V299L
Nilotinib	T315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I
Ponatinib	T315L, T315M [9]
Asciminib	A337V/T, P465S, F359V/I/C or M244V

*Las mutaciones de resistencia a imatinib son muy numerosas para numerar la totalidad de las descritas, en esta tabla se resumen algunas de las más frecuentes.

**Los datos disponibles sobre las mutaciones asociadas a la resistencia clínica a bosutinib in vivo son limitados. Algunos datos in vitro sugieren que la mutación E255K y, en menor medida, la E255V, podrían ser poco sensibles al bosutinib³. ITC: inhibidores de la tirosina cinasa.

Tratamiento de segunda línea y posteriores

Los fármacos aprobados en la actualidad para segunda línea y posteriores, así como su dosis según la línea e indicación, tanto en casos de intolerancia como de resistencia, se reflejan en la **tabla 5**. En la **figura 1** se recoge de forma resumida el manejo general en segunda y posteriores líneas en base a la primera línea recibida y el motivo del fracaso terapéutico.

Tabla 5. Opciones de ITC en pacientes en segunda y posteriores líneas, indicación y dosificación por ficha técnica.

	ITK	Indicación	Dosis	
1G	Imatinib	LMC-FC Ph+ de reciente diagnóstico	1L	400mg/24h
			2L (intolerantes)	400mg/24h
2G	Dasatinib	LMC-FC Ph+ de reciente diagnóstico	1L	100mg/24h Alternativa 50mg/24h*
			2L	100mg/24h*
	Nilotinib	LMC-FC Ph+ de reciente diagnóstico	1L	300mg/12h
			2L	400mg/12h*
	Bosutinib	LMC-FC Ph+ de reciente diagnóstico	1L	400mg/24h ^b
			2L	500mg/24h ^{b*}
3G	Ponatinib	1. Fallo a ≥ 2 ITK 2. LMC-FC Ph+ con la mutación T315I	3L	45mg/24h *Dosis alternativas 30mg o 15mg ^c
			T315I	45mg/24h
	Asciminib	1. Fallo a ≥ 2 ITK 2. LMC-FC Ph+ con la mutación T315I**	3L	40mg/12h**
			T315I	200mg/12h*** (solo FDA)

1G: primera generación; 2G: segunda generación; 3G: tercera generación; LMC-FC: leucemia mieloide crónica en fase crónica; Ph: cromosoma Filadelfia; ITC: inhibidores de tirosina cinasa. FDA: *food and drug administration*.

*Dosis alternativa de Dasatinib. Los estudios han mostrado una eficacia similar con una baja incidencia de efectos adversos^{11,12}.

^bCon bosutinib, un aumento lento de la dosis durante 3-4 meses (100 mg/día x 1-2 semanas, 200 mg/día x 2-4 semanas, 300 mg/día x 1 mes) hasta alcanzar la dosis final de 400 mg/día o 500 mg/día puede minimizar las toxicidades gastrointestinales.

^cRégimen de dosificación optimizado basado en el ensayo OPTIC¹³.

*En caso de fracaso por intolerancia no es necesario empezar el nuevo ITC a la dosis recomendada para resistencia en la ficha técnica. Si *BCR::ABL1* <1% puede valorarse inicio a dosis más bajas: dasatinib 20-50 mg/24h, bosutinib 100-300 mg/24h, nilotinib 200 mg/24h o 150mg cada 12h y ponatinib 15-30 mg/24h.

** Fuera de la Unión Europea, la dosis de asciminib por ficha técnica son 40mg cada 12h o 80mg cada 24h. Es posible que eventualmente 80mg/24h se convierta en la dosis recomendada también en Europa debido a sus ventajas posológicas.

***Solo aprobado por la FDA, pero no por la EMA.

En la elección del tratamiento de segunda línea y posteriores se deben tener en cuenta los siguientes factores:

- Causa del fracaso: resistencia frente a intolerancia.
- Estudio de mutaciones TKD (**tablas 4 y 5**).
- ITC usados previamente.
- Eventos adversos presentados con tratamientos previos.
- Comorbilidades del paciente que puedan predisponer a la aparición de toxicidades (**tablas 6 y 7**).
- Posibles interacciones medicamentosas (capítulo 6).
- Aspectos relacionados con la adherencia.
- Coste.

Tratamiento de segunda línea tras fracaso a imatinib

Fracaso por resistencia

Los pacientes cuya enfermedad es resistente al tratamiento inicial con imatinib deben ser tratados en segunda línea con un ITC2G (bosutinib, dasatinib o nilotinib). Estos tres ITC2G no se han comparado entre sí, si bien los resultados de los estudios Fase II indican que estos ITC serían muy similares entre sí en cuanto a eficacia. En la elección del ITC se debe considerar fundamentalmente:

- El estado mutacional del TKD (**tablas 4 y 5**).
- Las comorbilidades del paciente, teniendo en cuenta el perfil de toxicidad de cada ITC (**tabla 6**)⁸.

Fracaso por intolerancia

Se debe elegir un ITC2G teniendo en cuenta la toxicidad presentada previamente, el perfil de toxicidad del fármaco y las comorbilidades del paciente, según lo expuesto en la **tabla 6**.

Cuando el fracaso es por intolerancia, no es necesario que las dosis de inicio del nuevo fármaco sean las indicadas por ficha técnica para fracaso terapéutico. Si el paciente tiene una buena respuesta molecular ($BCR::ABL1 < 1\%$), se puede valorar comenzar con dosis más bajas: dasatinib 50 mg/día, bosutinib 300-400 mg/día, nilotinib 300 mg/12h y ponatinib 15-30 mg/día.

Tratamiento de segunda línea y posteriores tras fracaso a ITC2G

Fracaso por resistencia

En los pacientes cuya enfermedad es resistente al tratamiento inicial con bosutinib, dasatinib o nilotinib se debe tener en cuenta:

Tabla 6. Perfil de toxicidades específico de los ITC de segunda generación y situaciones en las que se recomienda evitar o prescribir con precaución.

ITC	Perfil de toxicidad*	Evitar o tener especial precaución en:
Dasatinib	- Derrame pleural. - Hipertensión pulmonar arterial (raro y reversible, pero grave). - Efecto antiagregante.	Patología pleuro-pulmonar (EPOC, etc.). Patología cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva). Hipertensión arterial no controlada. Pacientes con riesgo hemorrágico o anticoagulados.
Nilotinib	- Hiperglucemia. - Eventos oclusivos arteriales (cardiopatía isquémica, ACV, EAP). - Alargamiento del intervalo QT. - Pancreatitis.	Historia de enfermedad coronaria, ACV o EAP. FRCV mal controlados: DM, HTA, DL. Uso simultáneo con otros fármacos con riesgo de alargar el intervalo QT. Historia de pancreatitis.
Bosutinib	- Gastrointestinal: diarrea, raramente enterocolitis. - Elevación de transaminasas. - Toxicidad renal.	Enfermedad inflamatoria intestinal. Patología hepática grave. Insuficiencia renal.

*La toxicidad hematológica es un efecto adverso común a todos los ITC.

ACV: accidente cerebrovascular, EAP: enfermedad arterial periférica, FRCV: factores de riesgo cardiovascular, DM: diabetes mellitus, HTA: hipertensión arterial, DL: dislipemia, ITC: inhibidor de tirosina cinasa.

- Si se identifican mutaciones específicas de $BCR::ABL1$ que generen resistencia frente a un ITC específico, se puede seleccionar un ITC2G alternativo considerando el perfil mutacional del dominio cinasa de $BCR::ABL1$ (**tablas 4 y 5**).
- En los casos en los que no se identifican mutaciones en $BCR::ABL1$, se recomienda optar por un ITC3G, como ponatinib o asciminib (asciminib aprobado únicamente a partir de tercera línea de tratamiento), teniendo en cuenta su perfil de toxicidad (**tabla 7**). Dado que no hay estudios comparativos entre los dos fármacos, la elección entre uno y otro debe hacerse en base al perfil de riesgo cardiovascular del paciente y el grado de resistencia. Con la evidencia disponible (estudio fase 1 de asciminib, estudios ASCEMBL y OPTIC^{13,17,18} ponatinib puede ser una mejor opción en casos muy resistentes, y asciminib, con un perfil de seguridad muy favorable, puede ser preferible en casos de resistencia menos profunda (por ejemplo, aquellos pacientes en los que la resistencia está relacionada con reducciones de dosis por intolerancia). En cuanto al riesgo de eventos arterio-occlusivos (EAO), parece que asciminib puede estar asociado a tasas más bajas. En el ensayo clínico ASCEMBL, las tasas de EAO fueron de 3,4 por cada 100 pacientes-año para asciminib frente a 9,6 para la cohorte de 45 mg de ponatinib en el ensayo OPTIC¹³.

Tabla 7. Perfil de toxicidades específico de los ITC de tercera generación y situaciones en las se recomienda evitar/prescribir con precaución.

ITK	Perfil de toxicidad	Evitar o tener especial precaución en:
Ponatinib	- Eventos oclusivos arteriales (cardiopatía isquémica, ACV, EAP). - Hipertensión. - Pancreatitis.	Historia de enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares o enfermedad arterial periférica. FRCV mal controlados: DM, HTA, DL. Historia de pancreatitis.
Asciminib	- Pancreatitis. - Hipertensión. - Toxicidad hematológica*.	Historia de pancreatitis.

*La toxicidad hematológica es un efecto adverso común a todos los ITC.

ACV: accidente cerebrovascular, EAP: enfermedad arterial periférica, FRCV: factores de riesgo cardiovascular, DM: diabetes mellitus, HTA: hipertensión arterial, DL: dislipemia, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Fracaso por intolerancia

- En caso de fracaso a primera línea de tratamiento por intolerancia, debe elegirse otro ITC2G o imatinib (si no ha sido recibido previamente) teniendo en cuenta la toxicidad previa presentada, el perfil de toxicidad del ITC seleccionado y, nuevamente, las comorbilidades del paciente.
- En caso de fracaso a dos ITC por intolerancia, ya sea imatinib y un ITC2G o dos ITC2G distintos, un ITC clásico (imatinib, dasatinib, nilotinib o bosutinib) sigue siendo una opción válida. Sin embargo, asciminib, respaldado por los datos del estudio ASCEMBL, que demostró superioridad frente a bosutinib 500 mg en pacientes que habían fracasado a dos o más ITC, se ha posicionado como una opción preferente. No obstante, la decisión debe individualizarse, teniendo en cuenta el tratamiento previo recibido, las toxicidades previas, las comorbilidades del paciente, el coste y disponibilidad de genéricos, etc.
- En caso de intolerancias múltiples en pacientes en los que se dispone de escasas opciones terapéuticas, puede considerarse ponatinib a dosis de 15-30 mg/día como alternativa, si el paciente presenta $BCR::ABL1 < 1\%$ al inicio del tratamiento.
- La intolerancia cruzada parece ser más frecuente de lo que se pensaba previamente. Los pacientes que han presentado una toxicidad determinada, son más susceptibles de volver a presentarla con otro ITC, sobre todo en lo que respecta a los eventos adversos (EAs) hematológicos^{1,19,20,21}. Asciminib, por su distinto mecanismo de acción y mayor selectividad, parece tener un menor riesgo de intolerancia cruzada para muchas de las toxicidades habituales, a excepción de la pancreatitis, para la cual el riesgo de intolerancia cruzada parece persistir²². Así, en caso de intolerancia cruzada con ≥ 2 ITC el fármaco más recomendable es asciminib, siempre que la toxicidad presentada no sea pancreatitis.

Optimización de dosis de ponatinib

La dosificación inicial y mantenida de ponatinib 45 mg se asoció con un incremento relevante de EAO (en torno a 30% a los 5 años⁽²³⁾: eventos cardiovasculares 16%, eventos cerebrovasculares 13%, EAO periféricos 14%). Los resultados del ensayo clínico OPTIC¹³ han confirmado que este riesgo es dosis dependiente y han llevado a que se establezca un régimen de dosificación optimizado, con el que se ha conseguido mantener la eficacia y disminuir de forma significativa el riesgo de efectos adversos. En este régimen de dosificación, se inicia ponatinib a 45 mg/día, con reducción a 15 mg diarios tras alcanzar un nivel de $BCR::ABL1 < 1\%$, manteniendo una monitorización estrecha posterior. En los casos de pérdida de respuesta, la mayoría de los pacientes puede recuperar la respuesta tras la re-escalada de dosis a 30 mg o 45 mg al día.

En pacientes con mayor riesgo cardiovascular y menor grado de resistencia (ausencia de mutación T315I, ausencia de mutaciones del dominio cinasa de alto riesgo) o múltiples intolerancias, es posible iniciar ponatinib a menor dosis (30 mg o 15 mg) e incrementar la dosis solamente si es necesario.

Los EAO emergentes bajo tratamiento por cada 100 pacientes-año en el estudio OPTIC fueron 3,2 para la cohorte de 15 mg, 5,3 para la cohorte de 30 mg y 9,6 para la cohorte de 45 mg¹³. A la hora de decidir la dosis es necesario balancear la eficacia y seguridad e individualizar según las características del paciente.

Asciminib y su inhibición alostérica

Asciminib es un fármaco aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2022, y ya disponible en España en pacientes que han fracasado a dos o más ITC. A diferencia de los ITC clásicos, que producen una inhibición competitiva en el sitio de unión al ATP, asciminib se une al bolsillo miristoilo de $BCR::ABL1$ produciendo una inhibición alostérica¹⁵. Este fármaco puede tener ventajas en pacientes que fracasan a ITC clásicos tanto por resistencia como por intolerancia:

- En pacientes resistentes, al unirse a un lugar distante del dominio cinasa puede tener actividad frente a mutaciones en dicho dominio generadas por la presión de los ITC clásicos recibidos previamente. A pesar de haberse mostrado eficaz en muchas mutaciones del dominio cinasa, para la mutación generadora de panresistencia T315I, las dosis necesarias para alcanzar la misma respuesta parecen ser mucho mayores¹⁷. También se han descrito nuevas mutaciones en el bolsillo miristoilo durante el tratamiento con asciminib, sin embargo, actualmente no hay suficientes datos para determinar su relevancia clínica. Los estudios *in vitro* sugieren que puede conllevar una disminución de la eficacia.

- En pacientes intolerantes, dado su mecanismo de acción más específico, no actúa sobre otras cinasas del organismo que sí son inhibidas por los ITC clásicos, evitando los conocidos efectos adversos “*off target*”. Además, parece que la intolerancia cruzada para muchos de sus efectos adversos es menor que con los ITC clásicos.

Pacientes con mutación T315I

Ponatinib es el tratamiento de elección en pacientes con la mutación T315I en cualquier línea de tratamiento. En estos pacientes el inicio del tratamiento debe realizarse a dosis de 45 mg/día siempre que sea posible dado que un descenso de dosis afecta de forma muy relevante la eficacia ($BCR::ABL1 \leq 1\%$ a los 12 meses en el 60% de pacientes de la cohorte de 45 mg frente a 25% en la cohorte de 30 mg y 10,5% en la cohorte de 15 mg)¹³. En este grupo, el beneficio/riesgo de la reducción de dosis una vez alcanzado $BCR::ABL1 < 1\%$, debe evaluarse cuidadosamente y los pacientes deben ser seguidos de cerca después de la reducción, dado que el riesgo de pérdida de respuesta es mayor.

Asciminib es una opción de tratamiento para pacientes con LMC en fase crónica con la mutación T315I, pero la dosificación de 200 mg/12h que ha demostrado eficacia en estos pacientes no se encuentra aprobada en España (sí por la *Food and Drug Administration* -FDA-).

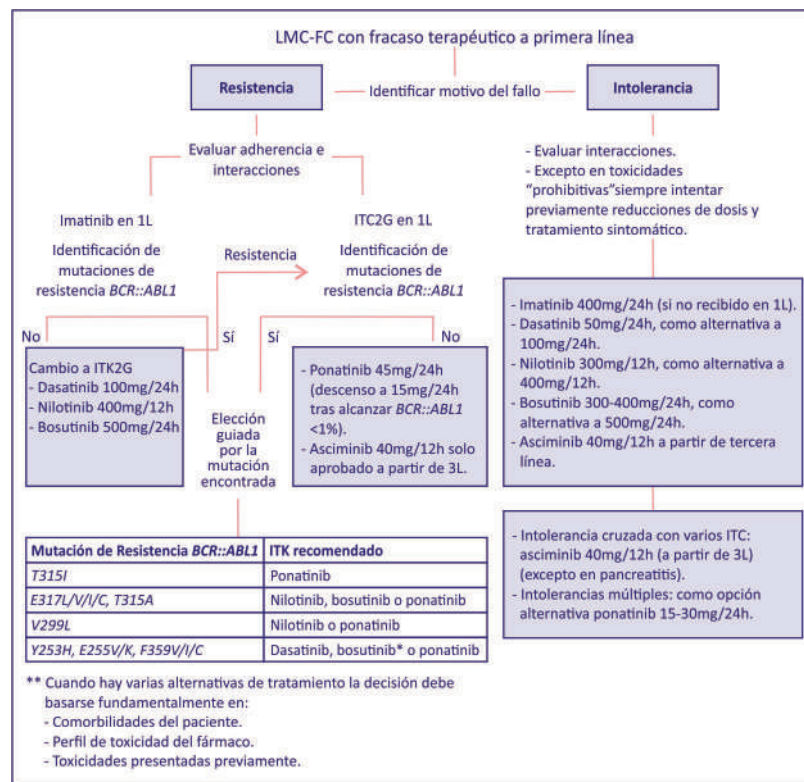


Figura 1. Algoritmo de manejo de segunda línea y posteriores según causa del fracaso y línea previa recibida.

LMC-FC: leucemia mieloide crónica en fase crónica, ITC: inhibidor de la tirosina cinasa, ITC2G: ITC de segunda generación, 1L: primera línea, 2L: segunda línea, 3L: tercera línea.

Bibliografía

1. E. Jabbour and H. Kantarjian, "Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring," *Am J Hematol*, Aug. 2024, doi: 10.1002/ajh.27443.
2. V. García-Gutiérrez and J. C. Hernández-Boluda, "Tyrosine Kinase Inhibitors Available for Chronic Myeloid Leukemia: Efficacy and Safety," *Jul. 03, 2019, Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fonc.2019.00603.
3. A. Hochhaus et al., "European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia," *Leukemia*, vol. 34, no. 4, pp. 966–984, Apr. 2020, doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.
4. N. P. Shah et al., "Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology," *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 22, no. 1, pp. 43–69, Feb. 2024, doi: 10.6004/jnccn.2024.0007.
5. A. Hochhaus et al., "Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Annals of Oncology*, vol. 28, pp. iv41–iv51, 2017, doi: 10.1093/annonc/mdx219.
6. N. Kristina Gregory et al., "NCCN Guidelines Version 2.2024 Chronic Myeloid Leukemia," 2023. [Online]. Available: <https://www.nccn.org/home/member>
7. F. G. Haddad and H. Kantarjian, "Navigating the Management of Chronic Phase CML in the Era of Generic BCR::ABL1 Tyrosine Kinase Inhibitors," *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 22, no. 1, Feb. 2024, doi: 10.6004/jnccn.2023.7116.
8. J. Senapati et al., "Management of chronic myeloid leukemia in 2023 – common ground and common sense," Dec. 01, 2023, Springer Nature. doi: 10.1038/s41408-023-00823-9.
9. S. Soverini, "Resistance mutations in CML and how we approach them," *Hematology*, vol. 2023, no. 1, pp. 469–475, Dec. 2023, doi: 10.1182/hematology.2023000447.
10. S. Soverini et al., "BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet," *Blood*, vol. 118, no. 5, pp. 1208–1215, Aug. 2011, doi: 10.1182/blood-2010-12-326405.
11. K. Naqvi et al., "Long-term follow-up of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia," *Cancer*, vol. 126, no. 1, pp. 67–75, Jan. 2020, doi: 10.1002/cncr.32504.
12. G. Gener-Ricos et al., "Low-Dose Dasatinib (50 mg Daily) Frontline Therapy in Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia: 5-Year Follow-Up Results," *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, vol. 23, no. 10, pp. 742–748, Oct. 2023, doi: 10.1016/j.clml.2023.05.009.
13. J. Cortes et al., "Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial," *Blood*, vol. 138, no. 21, pp. 2042–2050, Nov. 2021, doi: 10.1182/blood.2021012082.
14. T. H. Brümmendorf et al., "Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial," *Br J Haematol*, vol. 168, no. 1, pp. 69–81, Jan. 2015, doi: 10.1111/bjh.13108.
15. H. M. Kantarjian et al., "Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis," *Leukemia*, vol. 35, no. 2, pp. 440–453, Feb. 2021, doi: 10.1038/s41375-020-01111-2.
16. J. E. Cortes et al., "Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 34, no. 20, pp. 2333–2340, Jul. 2016, doi: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
17. T. P. Hughes et al., "Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure," *New England Journal of Medicine*, vol. 381, no. 24, pp. 2315–2326, Dec. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1902328.
18. A. Hochhaus et al., "Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL," *Leukemia*, vol. 37, no. 3, pp. 617–626, Mar. 2023, doi: 10.1038/s41375-023-01829-9.
19. J. E. Cortes et al., "Cross-intolerance with bosutinib after prior tyrosine kinase inhibitors for Philadelphia chromosome-positive leukemia: long-term analysis of a phase I/II study," *Haematologica*, vol. 108, no. 12, pp. 3454–3459, Jul. 2023, doi: 10.3324/haematol.2022.281944.
20. H. J. Khoury et al., "Cross-Intolerance With Dasatinib Among Imatinib-Intolerant Patients With Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia," *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, vol. 16, no. 6, pp. 341–349.e1, Jun. 2016, doi: 10.1016/j.clml.2016.03.004.
21. J. E. Cortes et al., "Minimal cross-intolerance with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic or accelerated phase who are intolerant to imatinib," *Blood*, vol. 117, no. 21, pp. 5600–5606, May 2011, doi: 10.1182/blood-2010-11-318949.
22. L. Pérez-Lamas et al., "Toxicity of Asciminib in Real Clinical Practice: Analysis of Side Effects and Cross-Toxicity with Tyrosine Kinase Inhibitors," *Cancers (Basel)*, vol. 15, no. 4, p. 1045, Feb. 2023, doi: 10.3390/cancers15041045.
23. J. E. Cortes et al., "Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial," *Blood*, vol. 132, no. 4, pp. 393–404, Jul. 2018, doi: 10.1182/blood-2016-09-739086.

Capítulo 5

Estado actual de la discontinuación del tratamiento

Introducción

Aspectos relevantes a tener en cuenta antes de la discontinuación del tratamiento
Factores predictivos de éxito de la discontinuación
Conclusiones y recomendaciones del GELMC
Bibliografía

Autores:

Dra. Blanca Xicoy Cirici

Servicio de Hematología y Hemoterapia
ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

Dra. Anna Angona Figueras

Servicio de Hematología y Hemoterapia
ICO-Hospital Josep Trueta, Girona

Introducción

Aproximadamente la mitad de los pacientes diagnosticados de leucemia mieloide crónica (LMC) pueden discontinuar el tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa (ITC), pero sólo el 25-30% de toda la población mantendrán la llamada remisión libre de tratamiento (RLT) a largo plazo.

En la **tabla 1** se resumen algunos de los ensayos clínicos de discontinuación con ITC llevados a cabo, siendo el primero el estudio STIM3, y el más importante el EURO-SKI2. Si bien la tasa de éxito de la discontinuación es similar, hay diferencias entre los distintos estudios como el tiempo en tratamiento, tiempo en respuesta molecular profunda (RMP), criterios de reintroducción del tratamiento o grado de respuesta molecular exigida previa a la discontinuación²⁻⁶.

Tabla 1. Resumen de algunos ensayos clínicos de discontinuación con ITCs.

Estudio	ITC	Duración mínima de tratamiento	N	Profundidad de la RM	Duración de la MR (años)	SLR con al menos RMM	Referencia
STIM	IM	2	100	RM ⁵	2	37% a los 10 años	Etienne <i>et al</i> , 2017
Euro-SKI*	IM	3	755	RM ⁴	1	49% a los 2 años	Saussele <i>et al</i> , 2018
DASfree	DAS	2	84	RM ^{4,5}	1	44% a los 5 años	Shah <i>et al</i> , Br J Haematol 2023
ENESop	NIL 2L	3	126	RM ^{4,5}	1	58% a los 4 años	Hughes <i>et al</i> , 2016: 792
DESTINY**	IM/NIL/DAS	6,9 (mediana)	125	RM ⁴	3	72% a los 3 años	Clark <i>et al</i> , 2019

*Factores predictivos principales de RLT: duración de la RMP y duración del tratamiento con ITC.

**Reducción de dosis a la mitad durante un año previo a la discontinuación.

RM: respuesta molecular, SLR: supervivencia libre de recaída, RM: respuesta molecular, IM: imatinib, DAS: dasatinib, NIL: nilotinib.

Los datos de estudios de práctica clínica corroboran y mejoran los resultados obtenidos en los ensayos clínicos de discontinuación y ello se ha asociado con una mayor duración del tratamiento con el ITC y con un uso más frecuente de un ITC de segunda generación (ITC2G)⁷. Cabe destacar que la discontinuación se puede realizar con cualquier ITC, pero sólo está incluida en la ficha técnica de nilotinib. Se ha descrito que entre un 20-40% de pacientes presentarán el llamado síndrome de

retirada del ITC que suele cursar con artromialgias, generalmente autolimitadas. Una mayor duración del tratamiento y el antecedente de síntomas osteoarticulares predisponen a la aparición del mismo.

Entre el 40-60% de los pacientes van a presentar una recaída molecular (pérdida de RMM o RM³), sensible al ITC utilizado previamente a la discontinuación y, hoy en día, requerirán de tratamiento de por vida. Las recaídas se producen mayoritariamente los primeros 6 meses, aunque pueden producirse en el 15% de los casos hasta 6 años después de la discontinuación. En este sentido, es importante destacar que la cinética de recaída es diferente con imatinib (los primeros 6 meses) que con los ITC2G (más tardía). Se han hecho segundos intentos de discontinuación con resultados claramente inferiores, por lo que hoy en día esta estrategia sigue siendo investigacional.

La discontinuación del tratamiento es hoy en día uno de los objetivos primordiales del tratamiento con ITC, especialmente en pacientes jóvenes porque mejora su calidad de vida, y en mujeres con deseo de gestación.

Gracias a los datos generados, se han elaborado recomendaciones para la discontinuación en práctica clínica habitual. En este sentido, la *European LeukemiaNet* (ELN) estableció en 2020 los criterios de discontinuación del tratamiento y está pendiente una nueva actualización (**tabla 2**)¹.

Tabla 2. Criterios de discontinuación de la <i>EuropeanLeukemiaNet</i> de 2020.		
	Criterios	<i>European LeukemiaNet 2020</i>
Imprescindible	Estado de la enfermedad Preferencia paciente BCR::ABL1 Monitorización	Solo fase crónica. Paciente motivado. PCR cuantitativa (escala internacional) con un resultado rápido. Mensual mes 1-6, cada 2 meses mes 7-12, cada 3 meses posteriormente.
Permitido	Línea de tratamiento Tipo de transcrito Duración del ITC Duración de la RMP	1L, 2L si cambio por intolerancia. Típico (e13a2 o e14a2). >5 años (>4 años para los ITC2G). 2 años.
Opción clínica	Duración del ITC Duración de la RMP	>5 años >3 años si RM ⁴ >2 años si RM ^{4,5}

ITC: inhibidor de tirosina cinasa, ITC2G: ITC de segunda generación, RM: respuesta molecular, RMP: respuesta molecular profunda.

Aspectos relevantes a tener en cuenta antes de la discontinuación de tratamiento

Grado de respuesta previa a la discontinuación

Los estudios iniciales como el STIM plantearon la discontinuación de tratamiento con la llamada entonces respuesta molecular completa mantenida al menos durante 2 años. Sin embargo, estudios posteriores evaluaron la discontinuación en pacientes con RM^{4,5} o RM⁴. Hoy en día se considera que una RM⁴ mantenida durante 2 años es suficiente para la discontinuación, teniendo en cuenta que por cada año en RMP aumenta un 3% la proporción de pacientes que mantienen la RM³ a los 6 meses de la discontinuación. El estudio DESTINY exploró la opción de disminuir la dosis a la mitad durante un año previo a la discontinuación en pacientes con RM⁴ y RM³; el éxito de la discontinuación fue del 72% y 36%, respectivamente⁵.

Recomendación: es razonable plantear la discontinuación en un paciente con al menos RM^{4,5} durante mínimo 2 años, aunque una RM⁴ puede ser suficiente en función del tiempo total de tratamiento con ITC, la duración de la RMP y del tipo de ITC utilizado.

Tiempo de tratamiento con ITC previo a la discontinuación

La duración del tratamiento con ITC y el tiempo en RMP son factores pronósticos importantes para el éxito de la discontinuación. En el estudio EUROSKEI, una duración del tratamiento con imatinib de más de 5,8 años aumentó la probabilidad de RLT a los 6 meses. La duración media del tratamiento con ITC ha oscilado entre 2,7 y 8,3 años en los ensayos clínicos que evaluaron la factibilidad de la discontinuación. Sin embargo, cuando los pacientes fueron tratados con un ITC2G, la duración del tratamiento fue significativamente más corta que la observada con otras estrategias, lo que sugiere que estos pacientes pueden suspender el tratamiento antes. Un estudio del grupo MDACC evidenció que la probabilidad de éxito de la discontinuación fue del 80% en los pacientes con RMP mantenida durante 8 años.

Recomendación: es razonable plantear la discontinuación tras al menos 5 años de tratamiento con imatinib y 4 años en pacientes tratados inicialmente con ITC2G.

Definición de pérdida de respuesta

En los primeros ensayos clínicos de discontinuación la pérdida de RM^{4,5} fue el punto de corte considerado como pérdida de respuesta y criterio de reintroducción del tratamiento. Sin embargo, estudios posteriores mostraron cómo algunos pacientes pueden presentar fluctuaciones en la respuesta molecular sin pérdida de la RM³.

Recomendación: Se debe reintroducir el tratamiento solo en caso de pérdida de RMM.

Monitorización del tratamiento

La monitorización debe realizarse cada 4-6 semanas durante los primeros 6 meses tras la suspensión del ITC, pudiendo posteriormente espaciarse bimensualmente durante los siguientes 6 meses y cada 3-4 meses posteriormente). En pacientes con RMP estable a largo plazo se podría valorar espaciar los controles. En aquellos pacientes en los que se objeque una pérdida de RM⁴ la monitorización se realizará de forma mensual.

La discontinuación del tratamiento únicamente debe realizarse si se dispone de un laboratorio que proporcione una PCR cuantitativa en tiempo real de *BCR::ABL1* en escala internacional con el número de copias del gen de referencia incluido en el informe.

Posibilidad de discontinuación en pacientes que alcanzan la RMP en segunda línea de tratamiento

La discontinuación de pacientes tratados con ITC2G tras imatinib es factible y, aunque algunos estudios sugieren que los pacientes resistentes a imatinib presentan menor tasa de RLT comparado con los pacientes intolerantes, no todos lo corroboran.

Recomendación: La discontinuación debe realizarse en pacientes que alcanzan una RMP en segunda línea de tratamiento siempre y cuando el cambio del mismo se hiciera por intolerancia al tratamiento de primera línea y cumplan el resto de criterios.

Posibilidad de un segundo intento de discontinuación

Tras la pérdida de respuesta molecular (RMM) en un primer intento de discontinuación, los pacientes deben reintroducir el tratamiento. La inmensa mayoría de pacientes volverán a alcanzar una RMP. A día de hoy el tratamiento debe mantenerse de por vida.

Varios estudios han evaluado la posibilidad de un segundo intento de discontinuación y existen otros estudios en marcha. Una recaída precoz tras el primer intento parece favorecer una nueva recaída tras el segundo intento. No obstante, la evidencia disponible es limitada como para sacar conclusiones al respecto.

Recomendación: el segundo intento de discontinuación no se contempla en la práctica clínica asistencial aunque podría considerarse en pacientes especialmente motivados, siempre y cuando el tiempo en RMP tras la recaída sea superior al que presentaba antes del primer intento.

Cambio de tratamiento en pacientes que no hayan alcanzado una RMP

Varios estudios han demostrado que los pacientes tratados con imatinib que alcanzan una RMM pero no la RMP podrían ser candidatos a una discontinuación tras cambio a un ITC2G. Sin embargo, la potencial toxicidad de los ITC2G puede comprometer la discontinuación a largo plazo.

Recomendación: en la práctica clínica habitual no se contempla el cambio de tratamiento de ITC con el objetivo de alcanzar RMP y posterior valoración de discontinuación.

Factores predictivos de éxito de la discontinuación

Además del tiempo de tratamiento con ITC, en el éxito de la discontinuación puede influir una mayor edad del paciente, el tipo de transcrito de *BCR::ABL1* (e14a2) y/o la presencia de blastos en sangre periférica al diagnóstico, aunque los resultados de los estudios realizados no son concluyentes. Se están evaluando otros parámetros biológicos, como el papel que juegan las células NK y su perfil de citotoxicidad, así como la profundidad de la respuesta evaluada por PCR digital, entre otros.

Síndrome de retirada del ITC

Aproximadamente el 30% de los pacientes que interrumpen el tratamiento sufren efectos secundarios que se han denominado en conjunto “síndrome de retirada del ITC”. Consiste en un cuadro pseudogripal, que aparece durante los primeros 2-3 meses y, si bien es autolimitado en la mayoría de los pacientes, puede requerir tratamiento con antiinflamatorios (incluso glucocorticoides) durante un tiempo prolongado. En alguna ocasión se ha reintroducido el tratamiento para el control de estos síntomas. Es importante comunicar al paciente la posibilidad de presentar esta sintomatología tras la discontinuación.

Conclusiones y recomendaciones del GELMC

La posibilidad de interrupción del tratamiento es una realidad en los pacientes con LMC, y es uno de los objetivos en un grupo de pacientes.

En práctica clínica habitual se debe tener en cuenta que:

- La estrategia de la discontinuación debe ser una decisión consensuada con el paciente tras plantear las ventajas e inconvenientes de la misma.
- Serán candidatos a discontinuación aquellos pacientes que siempre hayan estado en una fase crónica de la enfermedad, que tengan un transcrito “típico” y sin presencia de mutaciones que confieran resistencia a los ITC.
- El tiempo de exposición al ITC previo a la discontinuación será de al menos 5 años para imatinib y de 4 años para los ITC2G.
- El grado ideal de respuesta previo a la discontinuación es de mínimo $RM^{4.5}$ durante un mínimo de 2 años, aunque una RM^4 puede ser suficiente en casos seleccionados.
- El criterio para la reintroducción del ITC es la pérdida de RMM.
- Puede discontinuarse el tratamiento en pacientes que alcanzaron una RMP en segunda línea siempre y cuando el cambio de tratamiento se hiciera por intolerancia a la primera línea y cumplan el resto de criterios.
- Se recomienda monitorización *BCR::ABL1* cada 4-6 semanas durante los primeros 6 meses tras la suspensión del ITC pudiendo posteriormente espaciarse (bimensual durante los siguientes 6 meses y cada 3-4 meses posteriormente).
- El segundo intento de discontinuación no se contempla en la práctica clínica asistencial.
- No se contempla el cambio de tratamiento de ITC con el objetivo de alcanzar RMP y posterior discontinuación en la práctica clínica asistencial.

Bibliografía

1. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34: 966-984.
2. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EUROSKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 747-757.
3. Etienne G, Guilhot J, Rea D, Rigal-Huguet F, Nicolini F, Charbonnier A, et al. Long-term follow-up of the french stop imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35:298-305.
4. Neil P. Shah, Valentín García-Gutiérrez, Antonio Jiménez-Velasco, Sarah M. Larson, Susanne Saussele, Delphine Rea, François-Xavier Mahon, Moshe Yair Levy, María Teresa Gómez-Casares, Michael J. Mauro, Oumar Sy, Patricia Martin-Regueira, and Jeffrey H. Lipton. Treatment-free remission after dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase with deep molecular response: Final 5-year analysis of DASFREE. *Br J Haematol*. 2023 Sep; 202(5): 942-952.
5. Hughes TP, Boquimpani CM, Takahashi N, Benyamini N, Clementino NCD, Shuvaev V, et al. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase according to reasons for switching from imatinib to nilotinib: subgroup analysis from ENESTop. *Blood*. 2016;128(22):792.
6. Richard E Clark, Fotios Polydoros, Jane F Apperley, Dragana Milojkovic, Katherine Rothwell, Christopher Pocock, Jennifer Byrne, Hugues de Lavallade, Wendy Osborne, Lisa Robinson, Stephen G O'Brien, Lucy Read, Letizia Foroni, Mhairi Copland. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor therapy before complete treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (DESTINY): a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2019 Jul;6(7):e375-e383.
7. Hernández-Boluda JC, Pereira A, Pastor-Galán I, Alvarez-Larrán A, Savchuk A, Puerta JM, Sánchez-Pina JM, Collado R, Díaz-González A, Angona A, Sagüés M, García-Gutiérrez V, Boqué C, Osorio S, Vallansot R, Palomera L, Mendizábal A, Casado LF, Pérez-Encinas M, Pérez-López R, Ferrer-Marín F, Sánchez-Guijo F, García C, Heras NL, López-Lorenzo JL, Cervantes F, Steegmann JL; Grupo Español de Leucemia Mieloide Crónica (GELMC). Feasibility of treatment discontinuation in chronic myeloid leukemia in clinical practice: results from a nationwide series of 236 patients. *Blood Cancer J*. 2018 Dec 2;8(10):91.

Capítulo 6

Manejo de efectos adversos e interacciones farmacológicas

Introducción

Principios generales del manejo de los efectos adversos

Efectos adversos más comunes de cada ITC

Manejo y prevención de los eventos adversos

Interacciones farmacológicas

Bibliografía

Autores:

Dr. Raúl Pérez López

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Hospital Universitario Clínico Virgen de la Arrixaca, Murcia

Dra. Raquel de Paz Arias

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Hospital Universitario La Paz, Madrid

Introducción

Los inhibidores de tirosina cinasa (ITC) son fármacos con un aceptable perfil de seguridad y tolerabilidad. Los efectos adversos (EA) relacionados con los ITC suelen aparecer al inicio del tratamiento y ser de intensidad leve-moderada (grado 1-2). El reconocimiento precoz de los posibles EA es fundamental para un manejo óptimo de los mismos, evitando comprometer la eficacia por disminuciones de dosis, interrupciones o incluso la suspensión definitiva del fármaco¹. Por ello es importante evaluar de forma individual las comorbilidades del paciente, especialmente el antecedente de enfermedad hepática, pancreática, pulmonar, digestiva y de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipertensión pulmonar o arterioesclerosis). Asimismo, es fundamental conocer los posibles EA de cada fármaco para individualizar el ITC más adecuado para cada paciente (**tabla 1**). Otro aspecto relevante es el control de las potenciales interacciones medicamentosas. Además, la cronicidad del tratamiento hace que los EA afecten a la adherencia y calidad de vida del paciente, ambos críticos para asegurar el éxito del tratamiento. Por lo general, el porcentaje de discontinuación durante el primer año de tratamiento con ITC en primera línea por EA es bajo y después del primer año es aún menor. En segunda línea, las discontinuaciones por EA son algo mayores y varían en función de los diferentes ITC.

Principios generales del manejo de los efectos adversos

No hay ninguna contraindicación absoluta para el uso de un ITC concreto si el potencial beneficio supera el riesgo. Al inicio del tratamiento la detección temprana de un EA es crucial para un manejo óptimo del mismo que evite comprometer la continuidad del tratamiento. Para ello es recomendable realizar controles durante el primer mes cada dos semanas, con un interrogatorio dirigido a los EA más habituales de cada fármaco, hemograma (especial atención a la mielosupresión), bioquímica sérica (incluyendo perfil renal, hepático, lipídico e iones, glucemia, lipasa y amilasa, pro-BNP), exploración física, valoración de lesiones cutáneas y control del peso (retención hídrica), función cardíaca y circulación periférica².

Una vez identificado un EA, hay que estudiarlo en detalle, así como considerar otras posibles causas como son la toma incorrecta del fármaco (sobredosificación), interacciones medicamentosas (revisión de fármacos concomitantes) y comorbilidades. Se debe evaluar la gravedad del EA, para lo cual podemos utilizar la *National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Dependiendo del grado de severidad, se recomienda el siguiente abordaje en general:

- EA grado 1: no precisa interrupción del ITC ni ajuste de dosis, aunque sí puede requerir tratamiento específico.
- EA grado 2: se aconseja interrumpir el ITC hasta que el EA mejore a grado 1. Sin embargo, también sería razonable continuar con el ITC durante una semana con tratamiento específico para el EA y, en caso de no resolverse, suspender el ITC hasta que el EA sea de grado 1. Si tras seguimiento semanal (2-3 semanas) sigue sin resolverse, se debe bajar la dosis del ITC.
- EA grado 3: se recomienda interrumpir el ITC hasta lograr que el EA mejore a grado 2 y entonces actuar como en el apartado anterior. Otra opción es reanudar el fármaco a la misma dosis cuando mejora a grado 2. Si el EA no se resuelve en 4 semanas, se debe suspender definitivamente y cambiar a otro ITC*.
- EA grado 4: suspender el ITC, sobre todo si el EA es no hematológico, y cambiarlo por otro*.

*Antes de cambiar el tratamiento debemos intentar controlar el EA con un tratamiento específico.

De forma general se deben tener en cuenta los siguientes factores:

- Graduar el EA y tener en cuenta factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades y profundidad de la respuesta, de forma que cuanto mejor y más duradera sea la respuesta, más justificada será la decisión de suspensión del fármaco.
- La mayoría de los EA son dependientes de la dosis por lo que el manejo consiste en el ajuste de esta, lo cual puede ser especialmente beneficioso en pacientes de edad avanzada o con comorbilidades, pero teniendo en cuenta que ello puede comprometer la eficacia.
- Ante un EA mantenido que afecte a la calidad de vida del paciente, aunque sea de grado 1-2, se aconseja disminuir la dosis o cambiar de ITC, idealmente cuando se haya alcanzado una respuesta óptima.
- Las reducciones de dosis, pero sobre todo las interrupciones del tratamiento deben ser las mínimas posibles. En esta situación, debemos controlar al paciente más a menudo, especialmente en los primeros dos meses del tratamiento porque en este periodo la intensidad de dosis es especialmente importante.
- La intolerancia cruzada más frecuente es la hematológica grado 3-4. La neutropenia es más frecuente que la trombocitopenia, y ésta más que la anemia. Los EA hematológicos se deben tanto a la inhibición de la hematopoyesis *BCR-ABL1* positiva como a la supresión del resto de hematopoyesis no leucémica (de hecho, los ITC inhiben también receptores importantes para la hematopoyesis normal, como son el c-KIT, CSF-R, y el *ABL1*). Son más frecuentes al inicio del tratamiento, son dosis-dependientes y raramente graves en primera línea, pero sí en líneas

Tabla 1. Recomendaciones						
	Imatinib	Bosutinib	Nilotinib	Dasatinib	Ponatinib	Asciminib
Factores de riesgo cardiovascular						
Hipertensión arterial						
Diabetes mellitus						
Arteriosclerosis						
Historia de enfermedad hepática						
Historia de enfermedad pulmonar						
Historia de hipertensión pulmonar						
Historia de pancreatitis						
Historia de diarrea o enfermedad inflamatoria intestinal						
Historia de úlcera gástrica o necesidad de inhibidores de la bomba de protones						
Recomendable Menos recomendable						

posteriores. Suelen ser autolimitados, pero si se mantienen en el tiempo y, especialmente cuando la anemia es importante, se ha de sospechar resistencia al ITC o progresión a fases avanzadas y por tanto proceder a un estudio medular

y genético. Las citopenias son raras una vez que se consigue el control de la enfermedad.

- La inmunodepresión se produce al inhibir receptores implicados en la respuesta inmune B y T. Sin embargo, hasta ahora no se ha visto un aumento significativo del riesgo de infección. Los efectos inmunodepresores son más intensos en segunda línea, fases avanzadas y pacientes de edad avanzada³.
- La elevación de las transaminasas (25-70%) es el motivo de la primera causa de interrupciones del tratamiento.

Efectos adversos más comunes de cada ITC

Efectos adversos de imatinib

- Las lesiones cutáneas suelen ocurrir en el primer mes del tratamiento. Normalmente son de grado 1-2, y las manifestaciones más frecuentes se observan en forma de erupción cutánea aunque la clínica es variada (edema periférico y palpebral 55%, exantema 34% y despigmentación 25%). La mayoría son autolimitados. La hipopigmentación es reversible tras la discontinuación. Más raras son la fragilidad cutánea, los dermatofibromas, la exacerbación de una porfiria cutánea tarda, la fotosensibilidad y la dermatosis neutrófila. Estos son generalmente transitorios, pero se aconseja seguimiento por un dermatólogo.
- La toxicidad gastrointestinal más común son las náuseas, diarrea, dolor abdominal y vómitos. La alteración iónica más frecuente la hipofosfatemia. El deterioro de la función renal ocurre de forma excepcional. Las artromialgias y espasmos musculares son frecuentes y suelen ser leves, pero pueden llegar a interferir en la calidad de vida. La hepatotoxicidad tras la discontinuación suele resolverse en una mediana de 7 semanas (2-20 semanas).

Efectos adversos de dasatinib

- La aparición y acúmulo de líquido tipo trasudado entre ambas hojas pleurales es el efecto adverso más común. Ante un primer episodio de derrame pleural la probabilidad de aparición de un segundo episodio es elevada. Los síntomas más frecuentes son tos seca, dolor torácico y disnea. Entre los factores de riesgo se han identificado la presencia de hipertensión arterial (HTA), cardiopatía establecida, hipercolesterolemia, enfermedades autoinmunes y edad avanzada. Ante la sospecha de la presencia de este EA debe realizarse una radiografía de tórax que confirme el mismo e instaurar tratamiento con diuréticos y/o glucocorticoides si es preciso. Ante un primer episodio que se resuelve sin mayores complicaciones se recomienda reiniciar dasatinib a una dosis inferior. En caso de recurrencia valorar tratamientos alternativos.
- La tolerancia gastrointestinal es buena, aunque puede aparecer una hemorra-

gia digestiva debido a que dasatinib induce disfunción plaquetaria incluso con coagulación normal, especialmente si la cifra de plaquetas es $<100 \times 10^9/L$, si la enfermedad está en fase avanzada, y si se asocian agentes antiagregantes o anticoagulantes.

- La hipertensión arterial pulmonar (HTP) se manifestará como síncope o disnea súbita. Se caracteriza por una disfunción endotelial mediada por la obliteración, proliferación, inflamación y remodelado de las arteriolas pulmonares, con un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar y fracaso del ventrículo derecho si no se trata; es debida a la inhibición de c-Kit, PDGF y a las cinasas de la familia SCR. Estas últimas están implicadas en fenómenos de proliferación celular y regulación del tono vascular, sobre todo a nivel de músculo liso en la arteria pulmonar. La HTP obliga a la discontinuación del ITC. Es necesario realizar ecocardiograma y la cateterización del ventrículo derecho, si es posible, para monitorizar su evolución y constatar la mejoría de la función pulmonar y ventricular.
- La neumonitis es una complicación muy rara y la presencia de linfocitosis grande granular se asocia a buena respuesta. Además, dasatinib inhibe las funciones proinflamatorias de los neutrófilos y de los macrófagos. Una complicación muy rara es la aparición de adenopatías con histología de hiperplasia folicular linfoidal, no monoclonal, y reversible tras la suspensión de dasatinib.

Efectos adversos de nilotinib

- Las lesiones cutáneas son más frecuentes en tronco, cara y cuero cabelludo y pueden ir acompañadas de prurito, sequedad y alopecia.
- La hiperglucemia es frecuente, precoz y mantenida. En pacientes con diagnóstico previo de diabetes se deben hacer controles más frecuentes para poder realizar los ajustes de tratamiento pertinentes. En general se valorará el uso de un ITC distinto a nilotinib, aunque si la diabetes está bien controlada no existe una contraindicación estricta para el uso de este fármaco, dado que las complicaciones graves son raras y la mayoría de los pacientes no precisan ajustes del tratamiento. No obstante, en presencia de nivel de glucosa en ayunas superior a 126 mg/dL o hemoglobina glicosilada superior a 6,5%, se recomienda la suspensión temporal o la discontinuación del fármaco, así como una revisión por un especialista en endocrinología.
- El aumento de bilirrubina total a expensas de la bilirrubina indirecta es un fenómeno precoz, asintomático en la mayoría de las ocasiones. Una duplicación de la bilirrubina total o directa es indicativo de insuficiencia hepática.
- Entre las alteraciones iónicas, la hipofosfatemia es poco frecuente.
- La hipercolesterolemia es frecuente. En el ensayo clínico en primera línea ENESTnd con 5 años de seguimiento se observaron alteraciones del metabolismo lipídico en un 28% de pacientes.

- Las elevaciones de la amilasa y lipasa suelen ser de grado 1-2 y mayores en segunda línea. La pancreatitis es rara (0,9-2%).
- Las dosis altas de nilotinib y la existencia previa de factores de riesgo cardiovascular se han asociado con mayor frecuencia de eventos vasculares, presentándose en más del 15% de los casos con dosis de 400 mg/12 horas. Por estos motivos, el uso de nilotinib 400mg/12 horas se considera una posología en desuso. En caso de valorar inicio de nilotinib, debe realizarse una adecuada valoración de riesgo cardiovascular, no recomendándose como tratamiento de elección en caso de riesgo cardiovascular alto/muy alto. Una vez el paciente comience con nilotinib, debe realizarse un seguimiento estrecho de los factores de riesgo cardiovascular. Se recomienda evitar el uso de nilotinib en pacientes con QTc alargado o riesgo de arritmias.

Efectos adversos de bosutinib

- El efecto adverso más característico de bosutinib es la diarrea. Aparece característicamente en las primeras 4 semanas de tratamiento, aunque puede debutar durante los primeros 18 meses, con una mediana de duración de 2 a 7 días. Alcanza el grado 3-4 hasta en el 8-11% de los pacientes. Se recomienda asociar loperamida o difenoxilato para el control de la diarrea. No se aconseja el empleo de bosutinib en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o diarrea crónica.
- La elevación de las transaminasas grado 3-4 es frecuentes con bosutinib.
- La frecuencia de derrame pleural en primera y en segunda línea es del 10% y del 15% respectivamente, si bien, en pacientes que previamente sufrieron un derrame pleural con dasatinib puede aumentar hasta el 50%.
- El exantema se da en uno de cada cinco pacientes tratados en primera línea (1% grado 3-4) y en un 43% (6% grado 3-4) en segunda línea.
- Con bosutinib se observa una disminución del filtrado glomerular, especialmente en segunda o más líneas y debe ajustarse la dosis en pacientes con insuficiencia renal^{4,5}.

Efectos adversos de ponatinib

- La tolerancia gastrointestinal de ponatinib es generalmente buena.
- Los pacientes tratados con ponatinib pueden presentar hipertrigliceridemia y aumento de la lipasa/amilasa, pero la pancreatitis es rara.
- La elevación de transaminasas grado 3-4 es la primera causa de interrupción de dosis.
- Ponatinib es el ITC que más asocia a eventos isquémicos oclusivos (principalmente arteriales, aunque también venosos). Las dosis altas y la existencia pre-

via de factores de riesgo cardiovascular (especialmente la HTA) se han asociado con mayor frecuencia de estos eventos, así como la edad superior a 60 años y un IMC >25 kg/m². Con la finalidad de disminuir la incidencia de estos eventos oclusivos, la ficha técnica del fármaco contempla la posibilidad de reducción de dosis hasta 15 mg una vez que se alcanza una respuesta razonable en base a los resultados del ensayo clínico OPTIC en el que estos AEs se presentaron en <10% de los casos.

- Ponatinib tiene un “*Black Box Warning*” por la aparición de insuficiencia cardíaca en un 8% de los casos. La hipertensión arterial es frecuente en pacientes tratados con ponatinib, ya que este EA es común cuando se inhibe VEGFR (*vascular endothelial growth factor receptor*).

Efectos adversos de asciminib

- A diferencia de los inhibidores de tirosina cinasa (ITC) clásicos, que producen una inhibición competitiva en el sitio de unión al ATP, asciminib actúa uniéndose al bolsillo miristoilo de *BCR::ABL1*, logrando una inhibición alostérica. Esta novedosa modalidad de inhibición confiere una mayor especificidad en la inhibición de *BCR::ABL1*, evitando la inhibición de otras cinasas que suelen ser responsables de los EA asociados a otros ITC. Pero aunque asciminib ha demostrado hasta la fecha tener un perfil de seguridad superior al de otros ITC, no está exento de efectos adversos.
- Entre las toxicidades hematológicas, la trombocitopenia es la más común, presentándose en frecuencia y gravedad similares a las observadas con otros ITC.
- En cuanto a toxicidades extrahematológicas, la hipertensión y la elevación de enzimas pancreáticas son las más frecuentes. Si bien la aparición de pancreatitis clínica es rara, se recomienda vigilar los niveles de amilasa y lipasa en pacientes bajo tratamiento con asciminib para prevenir complicaciones.
- En términos de seguridad cardiovascular, asciminib no ha mostrado un aumento en eventos cardiovasculares significativo. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el seguimiento a largo plazo es aún limitado, y serán necesarios estudios adicionales para definir de manera precisa el riesgo cardiovascular asociado al uso prolongado de asciminib.

Manejo y prevención de los eventos adversos

Evaluación inicial y monitorización general

- Realización de radiografía de tórax y ecocardiograma.
- Despistaje de factores de riesgo cardiovascular: glucemia, HbA1c, perfil lipídico (colesterol, LDL, HDL, triglicéridos) y enzimas pancreáticas.

Toxicidad pancreática

Elevación de lipasa/amilasa en ausencia de pancreatitis:

- Grado 3 asintomático: suspender tratamiento y reanudar a dosis más baja cuando el efecto adverso (EA) sea menor que grado 2.
- Resolución del EA >4 semanas: suspender tratamiento.
- Pancreatitis grado 3: suspender nilotinib.
- Pancreatitis grado 4: suspensión obligatoria del tratamiento, independientemente de la causa.

Función Renal

Monitorización en tratamiento a largo plazo, especialmente con imatinib, y en menor medida con dasatinib y bosutinib.

Pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis:

- Imatinib: no exceder 400 mg.
- Nilotinib: seguro en hemodiálisis.
- Bosutinib: requiere ajuste de dosis.
- Ponatinib, asciminib y dasatinib: monitorizar y usar con precaución en aclaramiento de creatinina <50 ml/min o insuficiencia renal terminal.

Hiperlipidemia

Monitorizar perfil metabólico antes y durante el tratamiento, especialmente en el primer año y en pacientes tratados con nilotinib.

- Recomendaciones: ejercicio físico, evitar el tabaco y dieta sana.
- Hiperlipidemia mantenida: considerar uso de estatinas según recomendaciones vigentes.
- Precaución con estatinas. Atorvastatina y simvastatina (CYP3A4): aumenta riesgo de toxicidad (miopatía, hepatitis). Rosuvastatina y pravastatina son las estatinas de elección.

Evaluación vascular

Palpación de pulsos periféricos, índice tobillo-brazo o doppler arterial en pacientes >65 años o <65 años con FRCV o síntomas de enfermedad vasoclusiva.

Prolongación del intervalo QTc

- Debido a acción sobre el canal de potasio hERG y, en nilotinib, a inhibición de cascadas dependientes de PI3K.
- ECG basal previo al inicio del tratamiento.

- Monitorización:

- QTc 440-500 ms o aumento >30 ms del basal: ECG semanal o cada 2 semanas.
- QTc >500 ms o aumento >60 ms del basal: suspender tratamiento, consultar a cardiología y reiniciar con QTc ≤450 ms en dos ECG consecutivos.
- Uso concomitante de fármacos que alargan el QT: revisar medicación, no sólo antiarrítmicos, para evitar aumento de toxicidad.

Riesgo cardiovascular con ponatinib y nilotinib

- En pacientes con riesgo vascular moderado, alto o muy alto: doppler carotídeo y determinación de calcio coronario.
- Disminuir dosis de ponatinib a 15 mg si se ha alcanzado respuesta citogenética mayor, especialmente en pacientes con riesgo cardiovascular, otros efectos adversos, y/o respuesta molecular precoz^{6,7}.
- Eventos vasculares oclusivos:
 - Leves: cambio de ITC.
 - Severos (requiere intervención): cambio de ITC sin demora.

En realidad, no existe ninguna contraindicación absoluta para el uso de los diferentes ITC, ya que, cuanto más resistente es la enfermedad, más importante es la eficacia, y menos la potencial toxicidad. Desde el punto de vista del riesgo vascular, es mayor con ponatinib, seguido de nilotinib, y del resto de ITC. Deben seguirse las recomendaciones europeas: <http://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/CVD-Prevention-in-clinical-practice-European-Guidelines-on>. En relación a la arteriopatía periférica, es útil seguir la escala Rutherford.

Existe una alarma de seguridad determinada por la Unión Europea sobre la aparición de disecciones arteriales y aneurismas relacionados con varios inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (efecto de clase), especialmente ponatinib. Por lo tanto, antes de prescribir ponatinib se tendrá en cuenta el antecedente de HTA y de aneurisma.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>.

Interacciones farmacológicas

Es importante revisar la medicación concomitante de los ITC, como los inhibidores de la bomba de protones y antagonistas H2 debido a la alteración en la absorción del ITC. Con imatinib no hay restricción. Sin embargo, con dasatinib es necesario separar la toma del ITC y de dichos fármacos 12 horas y de igual manera con nilo-

tinib y bosutinib, prefiriéndose en estos últimos el empleo de antagonistas de H2 frente a los inhibidores de la bomba de protones.

Las interacciones medicamentosas son un aspecto importante en el tratamiento y en la prevención de toxicidades asociadas a los ITC⁸. Las interacciones están mediadas sobre todo por CYP3A4, pero también pueden producirse interacciones mediadas por transportadores celulares o por reducción de la absorción en el caso de los inhibidores del pH gástrico.

Aunque los mecanismos de interacción de los ITC son bien conocidos, la información sobre estas interacciones es limitada. En un estudio del Grupo Español de Leucemia Mieloide Crónica (GELMC) en 105 pacientes, el número medio de fármacos concomitantes fue de 4,8 y un 60% de los pacientes tenían alguna interacción medicamentosa potencial. Los fármacos más frecuentemente implicados fueron los inhibidores de la bomba de protones, estatinas, antidepresivos, analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos. Sólo se sospechó una interacción significativa en un 4,7% de los casos, pero tras una revisión de forma centralizada esta cifra subió al 20%. Un 16% fueron potencialmente relevantes⁹.

Tipos de interacción

- Interacciones mediadas por citocromos: el metabolismo a través de esta vía, y sobre todo por CYP3A4 es muy importante considerando que el 50-60% de los fármacos y de las hierbas medicinales, se metabolizan por el CYP3A4. Los fármacos o alimentos inductores de esta isoenzima aumentarían la eliminación de los ITC con riesgo de pérdida de la respuesta, mientras que los inhibidores de CYP3A4 pueden aumentar la exposición del ITC con riesgo de toxicidad. Además, todos los ITC pueden aumentar la exposición de otros fármacos que también son sustratos CYP3A4, y algunos ITC (imatinib y nilotinib especialmente), además, de sustratos inhibidores potentes de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6. Por ello debe tenerse mucha precaución cuando se administra imatinib y nilotinib con fármacos con margen terapéutico estrecho que sean sustratos de CYP3A4 (e.g. astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o ergotamina) y de CYP2D6 (e.g. metropolol).
- Interacción mediada por UDP-glucuronosiltransferasa: nilotinib¹⁰ y ponatinib¹¹ son potentes inhibidores de UDP-glucuronosiltransferasa (UGT1A1). Esto explica la hiperbilirrubinemia indirecta, característica de los pacientes tratados con nilotinib, efecto habitualmente sin importancia clínica. Es más relevante el efecto potenciador de la toxicidad sobre fármacos que se metabolizan por esta vía, como irinotecan, especialmente en pacientes con el genotipo TA[7]/TA[7] (Sín-

drome de Gilbert). Imatinib y dasatinib pueden inhibir in vitro la glucuronidación del paracetamol. Debido a un caso de fallo hepático con fatal desenlace, en la ficha técnica de imatinib se recomienda tener precaución cuando se administra junto a paracetamol. Sin embargo, este riesgo es improbable a no ser que se tomen dosis de >1000 mg diarios durante periodos prolongados.

- Interacciones mediadas por transportadores: los ITC, salvo ponatinib, son sustratos de proteínas transportadoras como P-glicoproteína, BCRP u OCT1 y algunos ITC también son inhibidores, (por ello pueden causar interacciones mediadas por transportadores). Algunos fármacos son inhibidores de ambos CYP3A4 y de P-gp como asciminib (e.g. verapamilo, eritromicina, claritromicina, ciclosporina, fluconazol, itraconazol) y podrían aumentar de modo notable la exposición del ITC¹².
- Interacciones mediadas por alteración de la absorción: los IBP aumentan el pH gástrico y pueden disminuir la solubilidad y biodisponibilidad de los ITC, que son bases débiles. Este efecto tiene relevancia clínica con dasatinib y bosutinib, en cambio es mínimo o nulo con ponatinib, nilotinib e imatinib. Lo mismo aplica a los anti H2. Los antiácidos tienen un efecto limitado en la absorción del ITC si se toman separados al menos 2 horas de la toma del ITC.
- Interacciones que pueden causar arritmias: los ITC, salvo ponatinib y asciminib, pueden inhibir el canal de potasio hERG implicado en la repolarización cardíaca. Esto podría traducirse en una prolongación del QT e incluso en Torsade de Pointes (TdP).

Se debe tener precaución cuando se asocia un ITC junto a fármacos con probada capacidad de causar Torsades de Pointes (TdP). En <https://crediblemeds.org/> se listan fármacos que afectan al QT. En la categoría de riesgo probado de arritmias se encuentran fármacos de uso común como amiodarona, claritromicina, eritromicina, clorpromazina, hidroxicloquina y otros. Si un ITC se combina con alguno de estos agentes se debería hacer una monitorización con ECG seriados. El riesgo de prolongación del QTc y de una arritmia aumenta si existe una cardiopatía basal, insuficiencia hepática, hipopotasemia o hipomagnesemia y cuando se asocian fármacos que sean potentes inhibidores del CYP3A4 o con efecto sobre el QTc. Con nilotinib el riesgo aumenta si se toma el fármaco con alimento especialmente si es rico en grasas. En el “Síndrome de QT prolongado congénito” debería evitarse cualquier fármaco que pueda prolongar el QTc. En estos casos se debe consultar con un cardiólogo.

Interacciones por grupos farmacológicos

La presentación de interacciones por grupos terapéuticos ayuda a sospecharlas, pero sin olvidar que la interacción es individual, no de grupo. Esto también signi-

fica que habitualmente es posible encontrar una alternativa con menos riesgo de interacciones incluso dentro del mismo grupo farmacológico.

- **Analgésicos y AINES:** imatinib, nilotinib o dasatinib pueden aumentar la exposición de tramadol, metadona, oxicodona y buprenorfina, pero no de morfina. Se debe tener precaución con la metadona, por efectos sobre el QTc. También debe tenerse en cuenta la interacción de imatinib con dosis altas de paracetamol, por riesgo de fallo hepático¹³. Ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco y meloxicam son sustratos de CYP2C9, por ello su exposición puede aumentar por efecto de imatinib y nilotinib. Ibuprofeno es inhibidor OCT-1, mientras que diclofenaco aumenta la actividad de OCT-1, por ello podrían reducir o aumentar la eficacia de imatinib respectivamente¹⁴.

- **Antimicrobianos:**

- Antibióticos: macrólidos como claritromicina y eritromicina -pero no azitromicina- y quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino, norfloxacino) pueden aumentar la exposición del ITC por inhibición de CYP3A4 y de Pgp. Además, las quinolonas tienen un efecto sobre el QTc. La exposición de cotrimoxazol podría aumentar con imatinib y nilotinib por inhibición CYP2C9. No parece haber interacciones con penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas y metronidazol.
- Antituberculosos: la rifampicina es un potente inductor CYP3A4 y reduce la exposición de los ITC. No se observan interacciones con isoniácida y etambutol.
- Antifúngicos: los azoles como fluconazol, itraconazol y sobre todo voriconazol y posaconazol pueden aumentar de modo relevante la exposición de los ITC por inhibición de CYP3A4 y de P-gp. Además, tienen un efecto aditivo sobre el QTc.
- Antimaláricos: imatinib, nilotinib y dasatinib pueden aumentar la exposición de la quinina, cloroquina, hidroxicloroquina y mefloquina, lo que puede afectar al QTc¹². Existe un estudio de combinación de imatinib con hidroxicloroquina que mostró buena tolerancia general, pero hubo 3 AEs serios en 32 pacientes incluyendo una arritmia y un episodio de insuficiencia cardíaca¹⁵.
- Antivirales: los inhibidores de proteosoma (e.g. ritonavir, saquinavir, darunavir, etc) son potentes inhibidores de CYP3A4 y Pgp aumentando la exposición de los ITC. Los inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (e.g. efavirenz, nevirapina) son inductores de CYP3A4 pudiendo reducir la exposición del ITC. Los inhibidores nucleósidos (lamivudina, zidovudina, emtricitabina) y los análogos de nucleósido (aciclovir, valaciclovir, ganciclovir y valganciclovir) no tienen interacciones.

- **Antiagregantes o anticoagulantes:**

- Anti-vitamina K: dado que son sustrato de CYP2C9 sus niveles pueden aumentar con los ITC, sobre todo con imatinib y nilotinib. Se debe hacer al inicio un

control más frecuente del INR. Sin embargo, asciminib es un inhibidor reversible de los cytochrome P450 (CYP) 3A4/5, CYP2C9, and CYP2C8, no requiriendo ajuste con la warfarina¹⁶.

- Heparinas: no son previsibles interacciones con las heparinas.
- Antiagregantes: dasatinib tiene actividad antiagregante *in vitro* por lo que se aconseja precaución cuando se administra con un antiagregante o anticoagulante, especialmente si existe historia hemorrágica o trombocitopenia. En menor medida las precauciones descritas con dasatinib aplican también a ponatinib. Además, los ITC pueden aumentar la exposición de clopidogrel por inhibición CYP3A4.
- Nuevos anticoagulantes orales (NACOs): todos los ITC son sustratos de CYP3A4, por lo que pueden aumentar la exposición de los NACOs. La interacción potencial es más relevante con imatinib y nilotinib que, además de ser sustratos, son inhibidores de CYP3A4 y de P-gp. En esta situación hay que considerar una reducción de dosis del NACO, especialmente con ribaroxaban si además hay insuficiencia renal.

- **Aparato digestivo:**

- El efecto de los inhibidores de la bomba de protones, anti H2 y antiácidos se describió en el apartado anterior.
- Antieméticos: clorpromacina, droperidol, ondansetron, ganisetron o metoclopramida deben darse con precaución por tener efecto sobre el QTc.

- **Cardiovasculares y antihipertensivos:**

- Los fármacos más habituales del ámbito cardiovascular -salvo los diuréticos- pueden presentar una sobreexposición al asociar un ITC, pudiendo precisar una reducción de la dosis. Por ello se aconseja un mayor control de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca.

Por ser sustratos de CYP3A4 puede ocurrir una sobreexposición de los bloqueantes de canales de calcio (verapamilo, diltiazem, nifedipino, amlodipino), de los nitratos orgánicos (isosorbida dinitrato, isosorbida mononitrato), de algún inhibidor ACE como enalapril pero no ramipril, y de algún bloqueante del receptor ATII como losartan, pero no candesartan.

Imatinib y nilotinib son inhibidores de CYP2D6 lo cual puede causar sobreexposición de captopril y de algunos betabloqueantes como metoprolol, bisoprolol y carvedilol, pero no atenolol.

Especial precaución con amiodarona, quinidina y digoxina por efecto sobre el QTc.

- **Endocrinología y metabolismo:**

- Antidiabéticos: algunas sulfonilureas (e.g. glibenclamida) y tiazolinadonas (e.g. rosiglitazona) se metabolizan por CYP3A4 y CYP2C9, por ello imatinib, nilotinib

y en menor medida dasatinib pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. La insulina y la metformina no se ven afectadas por los ITC. Recordar que nilotinib tiene efecto hiperglucémico e imatinib tiene un discreto efecto hipoglucémico.

- Hipolipemiantes: atorvastatina y simvastatina son sustrato de CYP3A4 y su aclaramiento se reduce en presencia de un ITC. Si se inicia alguna de estas estatinas debería darse la dosis más baja con control de su toxicidad (miopatía, hepatitis). Rosuvastatina, pitavastatina y pravastatina no son sustratos de CYP3A4 por lo que serían las estatinas de elección. Simvastatina es inhibidor de OCT-1 y ello podría afectar a la eficacia de imatinib.
- Levotiroxina: imatinib aumenta el aclaramiento de levotiroxina y es posible que se requiera aumentar hasta dos veces la dosis de levotiroxina en sujetos en tratamiento sustitutivo. Este efecto se debe probablemente a la inducción de UGT. Es recomendable monitorizar la TSH con todos los ITC, estén o no los pacientes en tratamiento sustitutivo. Por otro lado, la levotiroxina es un inhibidor de CYP3A4 y podría aumentar la exposición de los ITC.

- Sistema nervioso:

- Antiepilépticos: fenitoína y carbamazepina son potentes inductores CYP3A4 lo cual puede reducir de modo relevante a los niveles de los ITC¹⁷. Los niveles de ácido valproico pueden aumentar con imatinib y nilotinib por inhibición de 2C9. No hay interacciones CYP con lamotrigina, gabapentina y levetiracetam.
- Antipsicóticos: la exposición de clozapina, risperidona y haloperidol podría aumentar en presencia de imatinib, nilotinib y quizás también con dasatinib, por inhibición de CYP3A4 y 2D6. Se debe tener especial precaución con la risperidona por efecto sobre el QTc. No hay interacciones CYP con olanzapina ni con el litio.
- Antidepresivos: la mayoría de estos fármacos se metabolizan vía CYP3A4 o 2D6 y por lo tanto puede aumentar su exposición con todos los ITC, pero sobre todo con imatinib y nilotinib por ser además de sustratos, potentes inhibidores. Se debe poner especial atención a fluoxetina, venlafaxina y amitriptilina, por efecto aditivo sobre el QTc.
- Benzodiazepinas: casi todas se metabolizan por CYP3A4, por lo tanto, puede aumentar su exposición, previsiblemente de modo más marcado con imatinib y nilotinib. Las excepciones son lorazepam y oxazepam.
- Barbitúricos: fenobarbital es un potente inductor CYP3A4 y puede reducir de modo significativo la exposición de los ITC.

- Quimioterapia e inmunosupresores:

- La combinación de ITC con citostáticos aumenta la potencial toxicidad hematológica de estos fármacos por separado. Tener precaución cuando se combina un ITC con L-asparaginasa en la leucemia aguda linfoblástica por el riesgo de

hepatotoxicidad de estos fármacos.

Nilotinib no debe darse con irinotecan.

Con excepción de bosutinib, el resto de ITC inhiben BCRP y podrían aumentar la toxicidad de mitoxantrone, topotecan y metotrexato. La exposición de ciclosporina, tacrólimus, sirólimus, y everólimus puede aumentar por el efecto inhibidor de algunos ITC sobre CYP3A4 y de P-gp. También hay interacción inversa pues ciclosporina es inhibidor CYP3A4 y tacrólimus es inhibidor P-gp.

- No son previsibles interacciones con micofenolato mofetil ni con azatioprina.
- Corticoides: dexametasona (pero no prednisona) es un potente inductor CYP3A4 y puede reducir la exposición de los ITC, aunque en realidad este efecto parece que solo será relevante si se usa a dosis altas o de forma mantenida.

- Miscelánea:

- Antiasmáticos: no se prevén interacciones con salbutamol ni teofilina.
- Disfunción eréctil: la exposición de sildenafil, vardenafil, tadalafil puede aumentar por inhibición de CYP3A4.
- Vacunas: está limitada la respuesta inmunológica a las vacunas como influenza y neumocócica polisacárida.
- Antihistamínicos: la exposición de loratadina podría aumentar, pues es un sustrato de CYP3A4, pero no lo son cetirizina, ni levocetirizina.

Independientemente de todo lo anterior, ante el inicio de un ITC es muy importante valorar si existe alguna de estas interacciones. Existen muchas páginas webs, apps, para poder consultar estas interacciones, siendo alguna de ellas:

<https://www.drugs.com/>

<https://online.lexi.com/lco/action/login>

<https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>

<https://cancer-druginteractions.org/checker>

Tabla 2. Ejemplos de fármacos que pueden estar implicados en interacciones.

Fármacos y sustancias que pueden aumentar la concentración del ITC por inhibición de CYP3A4

- **Inhibidores potentes:** itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, inhibidores de proteasa (Ej. indinavir, ritonavir, saquinavir, etc.) o productos con pomelo.
- **Inhibidores moderados:** fluconazol, eritromicina, diltiazem, aprepitant, verapamilo o ciprofloxacino.

Fármacos y sustancias que pueden reducir la concentración del ITC por inducción del CYP3A4

- **Inductores potentes:** rifampicina, rifabutina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan (*hypericum perforatum*) o dexametasona.
- **Inductores moderados:** bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin.

Fármacos metabolizados por CYP3A4. Los ITC pueden aumentar su exposición*

- **Fármacos con estrecho margen terapéutico:** astemizol, cisaprida, alcaloides ergóticos (ergotamina, dihidroergotamina), tacrólimus, sirólimus, ciclosporina, fentanilo, bortezomib, docetaxel.
- **Otros:** benzodiacepinas, algunas estatinas, algunos calcioantagonistas.

Fármacos metabolizados por CYP2D6. Imatinib y nilotinib podrían aumentar su exposición

- **Cardiovasculares:** metoprolol, carvedilol, atenolol, flecainida, lidocaina.
- **Otros:** fluoxetina, amitriptilina, codeína, tramadol.

Fármacos transportados por ABCB1 o ABCG2

- **ABCB1 (P-gp):** digoxina, dabigatran, colchicina pravastatina.
- **ABCG2 (BCRP):** metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina, etopósido.

Fármacos que pueden prolongar el QTc. Especial precaución con nilotinib

- **Antiarrítmicos:** amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol.
- **Otros:** cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacino.

*Este efecto puede ocurrir con todos los ITC pues son sustratos de CYP3A4; algunos ITC (sobre todo imatinib y nilotinib) además de sustratos son inhibidores de CYP3A4. ITC: inhibidor de tirosina cinasa.

Tabla 3. Efecto inhibitorio de los ITC sobre los citocromos y transportadores.

	Imatinib	Nilotinib*	Dasatinib	Bosutinib	Ponatinib	Asciminib
Citocromo	CYP3A4/5 CYP2D6 Débil: 2C9	CYP3A4, 2C9, 2C8 y 2D6 Débil: 2C19	Débil: CYP3A4	No	No	CYP3A4/5 Débil: 2C8, 2C9, 2C19 UGT1A1
Transportadores ^A	P-gp ABCG2	P-gp ABCG2	P-gp: dudoso ABCG2: dudoso	P-gp BCRP: dudoso	P-gp BCRP	ABCG2 OCT1 (débil)

Se muestran los CYP y transportadores sobre los cuales los ITC tienen un efecto inhibitorio in vitro a nivel potencialmente relevante.

^ATodos los ITC menos dasatinib y asciminib tienen un efecto inhibitorio in vitro sobre ABCB1 (P-gp). Algunos también inhiben en ABCG2 (BCRP). *Nilotinib también es inhibidor de UGTs A1.

Bibliografía

1. Berman E. How I treat chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 2022 May 26;139(21):3138-3147.
2. Kronick O, Chen X, Mehra N, Varmezian A, Fisher R, Kartchner D, Kota V, Mitchell CS. Hematological Adverse Events with Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2023 Aug31;15(17):4354.
3. de Lavallade H, Khoder A, Hart M, et al. Tyrosine kinase inhibitors impair B-cell immuneresponses in CML through off-target inhibition of kinases important for cell signaling. *Blood*. 2013;122(2):227-238.
4. García-Gutiérrez V, Gómez-Casares MT, Xicoy B, Casado-Montero F, Orti G, Giraldo P, Hernández-Boluda JC. Critical review of clinical data and expert-based recommendations for the use of bosutinib in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Front Oncol*. 2024 Aug 26;14:1405467.
5. Lipton JH, Brümmendorf TH, Sweet K, Apperley JF, Cortes JE. Practical considerations in the management of patients treated with bosutinib for chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2024 Jul 18.
6. Galimberti S, Abruzzese E, Luci G, Baratè C, Luciano L, Iurlo A, Caocci G, Morganti R, Stefanelli F, Di Paolo A. A New Algorithm Integrating Molecular Response, Toxicity, and Plasma Level Measures for Ponatinib Dose Choice in Patients Affected by Chronic Myeloid Leukemia. *Pharmaceutics*. 2024 Mar 11;16(3):383.
7. Jabbour E, Apperley J, Cortes J, Rea D, Deininger M, Abruzzese E, Chuah C, DeAngelo DJ, Hochhaus A, Lipton JH, Mauro M, Nicolini F, Pinilla-Ibarz J, Rosti G, Rousselot P, Shah NP, Talpaz M, Vorog A, Ren X, Kantarjian H. Dose modification dynamics of ponatinib in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) from the PACE and OPTIC trials. *Leukemia*. 2024 Mar;38(3):475-481. doi: 10.1038/s41375-024-02159-0.
8. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood*. 2011;117(8):e75-87.
9. Osorio S, Escudero-Vilaplana V, Gómez-Centurió I, et al. Drug-to-drug interactions of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia patients. Is it a real problem? *Ann Hematol*. 2018;97(11):2089-2098.
10. Singer JB, Shou Y, Giles F, et al. UGT1A1 promoter polymorphism increases risk of nilotinib-induced hyperbilirubinemia. *Leukemia*. 2007;21(11):2311-2315.
11. Ye W, Wang Z, Lv X, et al. Potential risk of drug-drug interactions of ponatinib via inhibition against human UDP-glucuronosyltransferases. *Toxicol In Vitro*. 2023; Oct;92:105664.
12. Hoch M, Huth F, Sato M. Pharmacokinetics of asciminib in the presence of CYP3A or P-gp inhibitors, CYP3A inducers, and acid-reducing agents. *Clin Transl Sci*. 2022;15:1698–1712.
13. Liu Y, Ramírez J, Ratain MJ. Inhibition of paracetamol glucuronidation by tyrosine kinase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(6):917-920.
14. Wang J, Hughes TP, Kok CH, et al. Contrasting effects of diclofenac and ibuprofen on active imatinib uptake into leukaemic cells. *Br J Cancer*. 2012;106(11):1772-1778.
15. Horne GA, Stobo J, Kelly C, et al. A randomised phase II trial of hydroxychloroquine and imatinib versus imatinib alone for patients with chronic myeloid leukaemia in major cytogenetic response with residual disease. *Leukemia*. 2020;34(7):1775-1786.
16. Matthias Hoch M, Sengupta T, Hourcade-Potelleret F. Pharmacokinetic drug interactions of asciminib with the sensitive cytochrome P450 probe substrates midazolam, warfarin, and repaglinide in healthy participants. *Clin Trans Sci*. 2022;15:1406–1416.
17. Osorio S, Escudero-Vilaplana V, Gómez-Centurió I, González-Arias E, García-González X, Díez JL. Inadequate response to imatinib treatment in chronic myeloid leukemia due to a drug interaction with phenytoin. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2019;25(3):694-698.

Capítulo 7a

LMC en fases avanzadas

Introducción
Patogenia
Epidemiología y factores de riesgo
Diagnóstico
Tratamiento
Seguimiento de pacientes LMC-FAvz

Autores:
Dr. Guillermo Ortí Pascual
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona

Dr. Juan Carlos Hernández Boluda
Servicio de Hematología
Hospital Clínico de Valencia

Introducción

Históricamente, la leucemia mieloide crónica (LMC) en fases avanzadas (LMC-FAvz) incluía la LMC-FB (fase blástica) y LMC-FA (fase acelerada). La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la *European LeukemiaNet* (ELN) definen de manera distinta la LMC-FB. En las guías de la ELN 2020¹, se define la LMC-FB como la presencia de $\geq 30\%$ blastos en sangre y/o médula ósea, mientras que la Organización Mundial de la Salud (OMS) fija el punto de corte en un $\geq 20\%$ ² (ver capítulo 1).

En la clasificación de 2022, la OMS ha decidido eliminar la categoría de LMC-FA, y los pacientes que tenían alguna de sus características se estratifican ahora como LMC de alto riesgo. En este capítulo nos referiremos a LMC-FAvz esencialmente a los pacientes con LMC-FB. No obstante, se mostrarán datos de LMC-FA de estudios previos a este cambio de clasificación.

Patogenia

La LMC-FB es la fase final de progresión de la LMC. En el contexto de una hiperproliferación celular de las células *BCR::ABL1* positivas, se produce un entorno de inestabilidad genética que facilita la adquisición de mutaciones epigenéticas, existe una reducción de la apoptosis y de la autofagia y se activan mecanismos de proliferación celular por desregulación de cinasas o paro madurativo. Todo ello favorece la aparición de nuevas mutaciones y alteraciones cromosómicas, lo cual deriva en una proliferación de células blásticas³.

Epidemiología y factores de riesgo

Sin tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa (ITC), la evolución natural de la LMC en fase crónica (LMC-FC) es progresar a LMC-FB en una mediana de 3-5 años. En la era de los ITC, solo un 5-7% de los pacientes presentan una transformación a LMC-FB. Ocasionalmente, se diagnostica la LMC-FB *de novo*.

La supervivencia de los pacientes diagnosticados de LMC-FB ha mejorado en las últimas décadas. Con todo, la supervivencia a los 4 años del diagnóstico es del 30-40%. Los factores que han contribuido a mejorar la supervivencia en las últimas décadas incluyen la disponibilidad de ITC más potentes, tratamientos de soporte más efectivos y una reducción de la mortalidad relacionada con el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH). Aunque el número de TPH realizados en centros de la *European Group for Bone Marrow Transplantation* (EBMT) ha disminuido sensiblemente en pacientes diagnosticados con LMC, el número de TPH realizados en pacientes con LMC-FB permanece estable.

Los factores de riesgo que contribuyen a la progresión a LMC-FAvz se muestran en la **tabla 1**. La progresión desde una FC a fase avanzada es de peor pronóstico que la propia fase avanzada de novo.

Las mutaciones somáticas relacionadas con el cáncer observadas con mayor frecuencia en la LMC-FB son aquellas que afectan a los genes *RUNX1*, *ASXL1*, *BCOR* y *TP53*⁴. Un número elevado de pacientes con LMC-FB (~50%) presenta mutaciones en el gen *ABL1*. Los estudios sugieren que el tipo de gen mutado podría influir en el pronóstico, de manera que las mutaciones del gen *ASXL1* se asocian a una menor supervivencia global.

Tabla 1. Factores de riesgo que contribuyen a la progresión a LMC-FAvz.	
Características	Factor de Riesgo
Clínicas	Blastosis periférica.
	Edad avanzada.
	Anemia.
	Basofilia.
	ITC previo.
Citogenética	+8, +Ph, i(17q), +17, +19, +21, 3q26.2, 11q23, -7/7q, del17p, hiperdiploidía, crom 15.
Moleculares	Mutación de <i>TP53</i> o <i>ASXL1</i> al diagnóstico.
	Mutaciones nuevas durante el tratamiento (genes <i>ABL1</i> , <i>TP53</i> , <i>KMT2D</i> , <i>TET2</i>).
Tratamiento	Absorción inadecuada del fármaco, adherencia subóptima o interrupciones del tratamiento.
	Interacciones medicamentosas.

Diagnóstico

- El diagnóstico de LMC-FB se basa en la presencia de ≥20% blastos en sangre y/o médula ósea o de cualquier proporción de blastos extramedulares en pacientes con LMC.
- La citometría de flujo de médula ósea (MO) es esencial para determinar el fenotipo (mieloide, linfoide, mixto, megacarioblástico).
- El estudio citogenético evidencia nuevas alteraciones en la mayoría de los pacientes.
- Es necesario realizar un estudio de mutaciones *BCR::ABL1* en todo paciente con LMC-FB de reciente diagnóstico y a la recaída. Asimismo, es recomendable realizar estudio de mutaciones somáticas asociadas a cáncer.
- En pacientes con LMC-FB de fenotipo linfoide o bifenotípico se debe realizar una punción lumbar para descartar infiltración SNC.

Tratamiento

El pronóstico de los pacientes diagnosticados con LMC-FB depende de la respuesta al tratamiento y de su elegibilidad para consolidar la respuesta con un TPH. El único tratamiento con potencial curativo en esta fase de la enfermedad es el TPH. El tratamiento inicial se basa en la combinación de ITC con otros agentes. A continuación, la **tabla 2** muestra la respuesta de pacientes de LMC-FAvz a los distintos tipos de ITC.

Tabla 2. Respuesta de pacientes de LMC-FAvz a los distintos tipos de ITC.							
	RHC		RCyC		RMM	SG	
	LMC-FA	LMC-FB	LMC-FA	LMC-FB	LMC-FA	LMC-FA	LMC-FB
Imatinib	70-90%	11-25%	16-60%	0-10%	19-69%	50-60% a los 5 años	7-10 meses
Nilotinib (<i>de novo</i>)	>90%		80-90%		70%	90% a los 3 años	
Nilotinib (progresión)	22-46%	21-42%	0-21%	14-38%	10%	60-70% a los 2 años	32% a los 2 años
Dasatinib (<i>de novo</i>)	>90%		80-90%		70%	90% a los 3 años	
Dasatinib (progresión)	45-52%	28-61%	18-33%	27-35%	10%	60-70% a los 2 años	30% a los 2 años
Bosutinib (progresión)	57%	28%	40%	50%	11%	60% a los 4 años	17% a los 4 años
Ponatinib (progresión)	55%	32%	24%	18%	34%	84% al año	29% al año
Olverembatinib	73%		47%		44%	71% a los 3 años	
LMC: leucemia mieloide crónica, FA: fase acelerada, FB: fase blástica, FC: fase crónica, RCyC: respuesta citogenética completa, RHC: respuesta hematológica completa, RMM: respuesta molecular mayor.							

Datos retrospectivos sugieren que en la LMC-FA el uso de ITC de segunda generación (ITC2G) podría asociarse con una mejor supervivencia comparado con imatinib. No existen datos claros en LMC-FB, aunque dado que las respuestas son más rápidas con ITC2G y posteriores, los autores recomiendan usar ITC2G o posteriores en primera línea.

Tratamiento de la fase blástica mieloide

- El tratamiento de la LMC-FB mieloide consiste en la utilización de ITC en combinación con otros agentes.
- En general, el pronóstico de pacientes LMC-FB mieloide es inferior al de pacientes con LMC-FB linfoide.

- La tasa de respuesta hematológica completa se sitúa en un 20-50% y la de respuesta citogenética completa alrededor del 30%⁵. Sin embargo, las respuestas no son duraderas, de manera que la mediana de supervivencia global es de 4-16 meses.
- En pacientes elegibles, se recomienda realizar un TPH una vez conseguida la reversión a la FC (realizar un TPH en FB activa se asocia a una baja supervivencia). La **tabla 3** resume una selección de los estudios más relevantes.
- Los datos sugieren que la probabilidad de alcanzar respuesta es mayor en pacientes elegibles que son tratados con la combinación de quimioterapia intensiva e ITC en comparación a tratamientos de baja intensidad⁶.
- El uso de nuevas combinaciones como ITC con venetoclax ± agentes hipometilantes en pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva demuestran respuestas hematológicas en torno a un 40-50%.
- En LMC-FB *de novo* puede usarse un ITC en monoterapia.

Tratamiento de la fase blástica linfoide

- Al igual que en la LMC-FB mieloide, en la linfoide el tratamiento inicial recomen-

Tabla 3. Selección de estudios más relevantes.						
Combinación ITC	Estudio	N	RHC (%)	RCyC (%)	RMC (%)	Mediana SG (meses)
FLAGIda+Pona	Copeland <i>et al.</i>	9	35	52*	29	12
Imatinib+ARA-C / Dauno	Beau <i>et al.</i>	36	56	30	-	16
Imatinib+MTX / VP-16	Fruehauf <i>et al.</i>	16	RH 81	-	-	64
Imatinib+ARA-C / Ida	Quintas-Cardama <i>et al.</i>	19	47	16	-	5
Imatinib+decitabina	Oki <i>et al.</i>	10	20	RCyM 20	-	3.5
Dasatinib+decitabina	Abaza <i>et al.</i>	19	RHM 22	RCyM 44	33	
Venetoclax+ITC	Maiti <i>et al.</i>	9	50	33		3/9 vivos
Venetoclax+ponatinib +Decitabina	Senapati <i>et al.</i>	10	40		11	11
*Pacientes con RHP sin recuperación hemoperiferica no están incluidos en este grupo. No obstante 69% pacientes alcanzaron FC tras un ciclo. ITC: inhibidor de tirosina cinasa; RHC: respuesta hematológica completa, RCyC: respuesta citogenética completa, RMC: respuesta molecular completa, SG: supervivencia global, RCyM: respuesta citogenética mayor).						

- dado es la combinación de ITC con quimioterapia. En LMC-FB linfoide *de novo*, podría usarse un ITC con corticoides como tratamiento de primera línea.
- Se recomienda utilizar tratamiento intratecal triple para pacientes con LMC-FB linfoide o bifenotípica, según esquemas de leucemia linfoblástica aguda (LLA).
 - La mediana de supervivencia de estos pacientes es de 12-24 meses.
 - Las combinaciones de ITC con esquemas de quimioterapia de LLA permiten alcanzar una tasa de respuesta hematológica completa en torno al 35-100%. No obstante, las respuestas no son duraderas, por lo que se recomienda realizar un alo-TPH tras la reversión a la FC en pacientes elegibles.
 - Se están probando combinaciones de ITC con nuevos tratamientos para la LLA, como los BiTe CD20-CD3 o CD22-CD3, pero los datos son aún muy preliminares.
 - La **tabla 4** resume la respuesta a los tratamientos de pacientes en LMC-FB linfoide.

Tabla 4. Respuesta a los tratamientos de pacientes en LMC-FB linfoide.						
Combinación ITC	Estudio	N	RHC (%)	RCyC (%)	RMC (%)	Mediana SG (meses)
Imatinib/dasatinib+HyperCVAD	Strati <i>et al.</i>	42	90	58	25	17
Imatinib+Dexa+Vincristina	Rea <i>et al.</i>	13	84	31	11	13.5
Dasatinib+HyperCVAD	Benjamini <i>et al.</i>	15	7	71	36	SG a 3 años 70%
Dasatinib+HyperCVAD	Morita <i>et al.</i>	23	65	85	55	SG a 5 años 88%
Dasatinib+FLAGIda	Milojkovic <i>et al.</i>	4	100	75	75	N/A
FLAGIda+ponatinib	Copeland <i>et al.</i>	17 (8)	35	52	29	12
Blinatumumab+ITC	Macaro <i>et al.</i>	6				24
ITC: inhibidor de tirosina cinasa, RHC: respuesta hematológica completa, RCyC: respuesta citogenética completa, RMC: respuesta molecular completa, SG: supervivencia global.						

Seguimiento de pacientes LMC-FAvz

- Se recomienda un control más estrecho que en los pacientes con LMC-FC mediante la determinación del número de transcritos *BCR::ABL1*.
- Ante la pérdida de respuesta molecular (*BCR::ABL1*>0,1%) en dos determinaciones, es recomendable realizar un estudio completo de la enfermedad e individualizar el enfoque.
- En pacientes en los que se haya detectado alguna anomalía cromosómica adicional (ACA) en el aspirado medular, es recomendable repetir este estudio tras el tratamiento para valorar la respuesta citogenética.

Capítulo 7b

Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en LMC

Introducción
Indicaciones
Resultados
Procedimiento
Tratamiento post-trasplante
Bibliografía capítulo 7a y 7b

Autores:
Dr. Guillermo Ortí Pascual
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona

Dr. Juan Carlos Hernández Boluda
Servicio de Hematología
Hospital Clínico de Valencia

Introducción

En la LMC el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un procedimiento con capacidad. Sin embargo, su elevada toxicidad y los excelentes resultados obtenidos con los ITC lo han relegado a un papel secundario en esta enfermedad^{7,8}. Así, el último estudio de actividad de la *European Bone Marrow Transplantation* (EBMT)⁹ mostró que sólo el 2% de los pacientes que recibieron un alo-TPH en 2022 tenía una LMC, la mitad de ellos en fase crónica (FC) en el momento del trasplante. Según datos del registro suizo, entre un 4% y un 7% de los casos de LMC diagnosticados en ese país durante el período 2017-2021 recibió un alo-TPH.

En práctica clínica, pese a existir indicaciones generales sobre el alo-TPH en LMC y de información pronóstica acerca de los resultados previsibles en un paciente dado, la toma de decisión de trasplantar o no es compleja y debe tenerse en cuenta la percepción del paciente sobre el balance riesgo-beneficio. En cualquier caso, debe evitarse que el paciente evolucione a fases avanzadas de la enfermedad, situación en la que la eficacia del trasplante es significativamente menor.

Indicaciones

Tabla 5. Indicaciones.

Indicaciones al diagnóstico

- En FB tras alcanzar una FC con un ITC ($\pm$ quimioterapia).

Indicaciones tras tratamiento con ITC

- En FA* inicial con respuesta subóptima a ITC.
- Progresión a FA* o FB durante el tratamiento con ITC.
- Resistencia a ITC de segunda generación con fallo a ponatinib y/o asciminib.
- Presencia de mutaciones de alta resistencia a los ITC disponibles (T315I o mutaciones compuestas) tras fallo a ponatinib y/o asciminib.
- Intolerancia hematológica recurrente con múltiples ITC.

*Presencia de alguno de los siguientes criterios:

- Basofilia $\geq 20\%$ en sangre.
- 10–19% de blastos en sangre y/o médula ósea.
- Alteraciones citogenéticas adicionales de la vía mayor (doble Ph, trisomía 8, isocromosoma 17q, trisomía 19, cariotipo complejo o alteraciones de 3q26.2).

FA: fase acelerada, FB: fase blástica, ITC: inhibidores de la tirosina cinasa.

Resultados

Tabla 6. Resultados ^{10,11} .	
Variables	Resultados
MRT al año. Tasa de recaída (3 años). Supervivencia (3 años).	10-45% (según número de factores de riesgo). FC: con DLT 60-70% / sin DLT 5-25%. FC: 70-90% (2) / Fases avanzadas: 30-50%.
MRT: mortalidad relacionada con el trasplante, DLT: depleción linfocitaria T, FC: fase crónica.	

Tabla 7. EBMT score ^{12*} .			
Variables	Score	Resultados	
		Supervivencia a los 5 años (%)	MRT a los 5 años (%)
Donante (0=emparentado HLA idéntico; 1=no emparentado)	0 1 2	72 70 62	20 23 31
Fase enfermedad (0=FC1; 1=FA; 2=FB)	3	48	46
Edad (0= <20 años; 1=20-40 años; 2= >40 años)	4 5-7	40 22	51 71
Relación Donante-Receptor (1=Mujer-Hombre; 0=resto)			
Intervalo Diagnóstico-TPH (0= <1 año; 1= >1 año)			
*Se han reportado mejores resultados en series más recientes. El principal factor desfavorable es el trasplante en fases avanzadas ¹² . EBMT: European Group for Bone Marrow Transplantation, MRT: muerte relacionada al tratamiento.			

Procedimiento

- Orden de preferencia del tipo de donante: hermano HLA idéntico > no familiar HLA idéntico > no familiar 9/10 o haplo > cordón.
- Fuente de progenitores: en los pacientes en primera FC se recomienda el uso de médula ósea, para reducir la incidencia de enfermedad injerto contra receptor (EICR) crónica. Con todo, las plataformas de depleción linfocitaria T in vivo permiten el uso de progenitores de sangre periférica (SP) con resultados similares. En FC2, FA y FB se recomienda el uso de progenitores de sangre periférica.
- Tratamiento previo al alo-TPH: en FC no es preciso tratar de mejorar el grado de respuesta pre-trasplante.

En los pacientes con progresión a FA o FB se recomienda la obtención de al menos una segunda FC.

- Tipo de acondicionamiento: en general, se recomienda un acondicionamiento mieloablativo en pacientes <50 años sin comorbilidad limitante. Los regímenes de intensidad reducida se asocian a un mayor riesgo de recaída y fallo de implante.
- Seguimiento post-trasplante: el seguimiento de la enfermedad mínima residual (EMR) debe realizarse mediante una técnica de alta sensibilidad (PCR cuantitativa a tiempo real o PCR digital de *BCR::ABL1*) en muestra de SP. Se recomienda una periodicidad mensual durante los 6 primeros meses, luego bimensual hasta el año, y posteriormente cada 3-6 meses de forma indefinida. Se han descrito recaídas tardías (alrededor del 5% de los pacientes en remisión citogenética durante los primeros 5 años experimenta recaída en los 10 años posteriores). La persistencia de EMR a nivel molecular (<0,1% en escala internacional) en los primeros meses post-TPH es frecuente y tiene un valor predictivo de recaída limitado, por lo que no debe inducir a cambios en el tratamiento. A los 6 meses post-TPH, la negatividad de la PCR se asocia a un riesgo de recaída muy bajo.

Tratamiento post-trasplante

Tratamiento preventivo

No hay una recomendación clara respecto al uso de un ITC o de infusiones de linfocitos del donante (ILD) para prevenir la recaída post-TPH. A pesar de la falta de evidencia, algunos autores recomiendan el uso de ITC desde el momento del implante hematopoyético. Aunque la información es limitada, en la mayoría de casos que recaen se detecta la misma mutación de *BCR::ABL1* presente en el estudio pre-TPH. Por tanto, los estudios de mutaciones pueden ayudar a la selección del ITC más adecuado para la profilaxis de la recaída.

Tratamiento de la recaída

La estrategia terapéutica en la recaída debe individualizarse.

La ILD en dosis escaladas es un tratamiento muy efectivo que consigue remisiones moleculares en el 90% de los pacientes tratados en recidiva precoz (molecular o citogenética) y el 65% en recaída hematológica en FC. Los resultados son inferiores en fases avanzadas de la LMC. Sin embargo, su administración puede generar o acentuar una EICR.

Por ello, el tratamiento generalmente incluye un ITC, que puede o no asociarse a ILD en función de la fase de la LMC, el tipo de recaída (hematológica, citogenética, molecular), el momento de la recaída y el antecedente o presencia de EICR.

Tabla 8. Resultado del tratamiento de las recidivas post-TPH.

Respuesta a imatinib ^{13*}	Respuesta a ILD ^{14**}
FC RCC 58% / RMC 37%	SRV 64% a los 5 años
FA RCC 48% / RMC 33%	SLE 57% a los 5 años
FB RCC 22% / RMC 11%	EICR secundaria 44% (aguda: 38%; crónica: 17%)

*Serie del EBMT¹³. **Serie del EBMT (excluidas las FB, 5% recibieron imatinib concomitantemente)¹⁴.
EBMT: European Group for Bone Marrow Transplantation, EICR: enfermedad injerto contra receptor,
ILD: infusión de linfocitos del donante, FA: fase acelerada, FB: fase blástica, FC: fase crónica, SLE:
supervivencia libre de evento, SRV: supervivencia.

Discontinuación de ITC post-trasplante

La discontinuación electiva del ITC en pacientes en respuesta molecular profunda con antecedente de TPH se asocia a una elevada tasa de éxito, si bien la información disponible al respecto es limitada. Por otro lado, no existen datos sólidos que permitan recomendar en qué momento suspender el ITC en pacientes que lo reciben de forma profiláctica o tras una recaída post-trasplante. La duración del tratamiento debe individualizarse, considerando la indicación del tratamiento con ITC (profilaxis/recaída), la fase de la enfermedad en el momento del trasplante o en la recaída, la presencia o no de EICR crónica y la tolerabilidad.

Bibliografía

- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020 Apr;34(4):966-984. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32127639; PMCID: PMC7214240.
- Bonifacio M, Stagno F, Scaffidi L, et al. Management of Chronic Myeloid Leukemia in Advanced Phase. *Front Oncol*. 2019 Oct 25;9:1132.
- Senapati J, Sasaki K, Issa GC, et al. Management of chronic myeloid leukemia in 2023 - common ground and common sense. *Blood Cancer J*. 2023 Apr 24;13(1):58.
- Ochi Y, Yoshida K, Huang YJ, et al. Clonal evolution and clinical implications of genetic abnormalities in blastic transformation of chronic myeloid leukaemia. *Nat Commun*. 2021 May 14;12(1):2833.
- Brioli A, Lomaia E, Fabisch C, et al. Management and outcome of patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era - analysis of the European LeukemiaNet Blast Phase Registry. *Leukemia*. 2024 May;38(5):1072-1080.
- Jain P, Kantarjian HM, Ghorab A, et al. Prognostic factors and survival outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era: Cohort study of 477 patients. *Cancer*. 2017 Nov 15;123(22):4391-4402.
- Innes AJ, Milojkovic D, Apperley JF. Allogeneic transplantation for CML in the TKI era: striking the right balance. *Nat Rev Clin Oncol* 2016 Feb; 13(2): 79-91.
- Niederwieser C, Kroger N. Transplantation in CML in the TKI era: who, when, and how? *Hematology American Society of Hematology Education Program* 2022 Dec 9; 2022(1): 114-122.
- Passweg, J.R. orcid.org/0000-0001-7092-3351, Baldomero, H. orcid.org/0000-0002-6554483X, Ciceri, F. et al. (12 more authors) (2024) Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2022. CAR-T activity continues to grow; transplant activity has slowed: a report from the EBMT. *Bone Marrow Transplantation*, 59 (6). pp. 803-812. ISSN 0268-3369.
- Chalandon Y, Sbianchi G, Gras L, Koster L, Apperley J, Byrne J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia in the era of third generation tyrosine kinase inhibitors: A retrospective study by the chronic malignancies working party of the EBMT. *American journal of hematology* 2023 Jan; 98(1): 112-121.
- Niederwieser C, Morozova E, Zubarovskaya L, Zabelina T, Klyuchnikov E, Janson D, et al. Risk factors for outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with advanced phase CML. *Bone marrow transplantation* 2021 Nov; 56(11): 2834-2841.
- Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 1998 Oct 3; 352(9134): 1087-1092.
- Olavarria E, Ottmann OG, Deininger M, Clark RE, Bandini G, Byrne J, Lipton J, Vitek A, Michallet M, Siegert W, Ullmann A, Wassmann B, Niederwieser D, Fischer T; Chronic Leukaemia Working Party of the European Group of Bone and Marrow Transplantation (EBMT). Response to imatinib in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2003 Sep;17(9):1707-12. doi: 10.1038/sj.leu.2403068. PMID: 12970768.
- Radujkovic A, Guglielmi C, Bergantini S, Iacobelli S, van Biezen A, Milojkovic D, Gratwohl A, Schattenberg AV, Verdonck LF, Niederwieser DW, de Witte T, Kröger N, Olavarria E; Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Donor Lymphocyte Infusions for Chronic Myeloid Leukemia Relapsing after Allogeneic Stem Cell Transplantation: May We Predict Graft-versus-Leukemia Without Graft-versus-Host Disease? *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Jul;21(7):1230-6. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.03.012. Epub 2015 Mar 19. PMID: 25797175.

Capítulo 8a

Manejo de situaciones especiales LMC en el embarazo

Introducción

ITC, concepción y embarazo

LMC diagnosticada durante el embarazo

Embarazo diagnosticado durante la LMC

Lactancia y LMC

Conclusiones

Mensajes clave

Autores:

Dra. Francisca Ferrer Marín

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Hospital Universitario Morales-Meseguer. CIBERER, UCAM, IMIB, Murcia

Dra. Natalia de las Heras Rodríguez

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Hospital Universitario de León

Introducción

Con la incorporación de los ITC al tratamiento de la LMC el objetivo principal del tratamiento ha ido cambiando desde prolongar la supervivencia a mejorar la calidad de vida e incluso conseguir la remisión libre de tratamiento. Una de las áreas fundamentales dentro de la calidad de vida es la del bienestar social, que incluye el poder concebir un hijo y formar una familia. Por lo tanto, la concepción y el embarazo en pacientes en edad fértil se consideran un aspecto importante a tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con LMC.

ITC, concepción y embarazo

Todos los ITC se consideran teratogénicos y embriotóxicos, pero no genotóxicos o mutagénicos¹.

En los pacientes varones, a pesar de que tanto el número como la motilidad de los espermatozoides disminuyen bajo tratamiento con ITC, no parecen verse afectados la fertilidad, la implantación o el desarrollo fetal². En una revisión reciente de 428 embarazos de 374 padres que concibieron sin suspender el ITC, se observaron malformaciones en 10 recién nacidos (2,5%). Tanto el tipo de malformación (hidrocefalia, hipospadias, displasia de cadera, cardiopatía, sindactilia y hernia umbilical) como la frecuencia fueron comparables a la de la población general (2,78%)³. La exposición a ITC en las mujeres se asocia con una alta tasa de malformaciones⁴. El periodo embrionario en el que se produce la organogénesis ocurre entre la tercera y la octava semana de desarrollo y es la etapa más delicada en la que la exposición a un agente teratogénico va a tener mayores consecuencias. La exposición en las primeras 3 semanas de embarazo o en el segundo y tercer trimestre supone un menor riesgo de malformaciones⁵.

La situación ideal sería planear la concepción en situación de respuesta molecular profunda (RMP) estable durante al menos 2 años y con un mínimo de 3 a 5 años de tratamiento con ITC. En un embarazo no planificado, las últimas recomendaciones sugieren que se debe suspender el ITC tras el primer test de embarazo positivo (4-5 semanas de embarazo), cuando el riesgo de teratogenicidad es aún muy bajo. En cuanto a los diferentes ITC, las anomalías congénitas con imatinib se observaron sobre todo cuando se administró durante la organogénesis; nilotinib no parece asociarse con malformaciones congénitas aunque hay pocos casos comunicados; dasatinib puede producir daño en el feto durante todo el embarazo; y con bosutinib, ponatinib y asciminib aún no hay datos suficientes, pero no se recomienda su uso durante la gestación. Dasatinib atraviesa la placenta, mientras que imatinib y nilotinib lo hacen en menor medida. Éstos, podrían utilizarse una

vez formada la placenta, según los datos recogidos de diversos registros⁶. Así, el registro de embarazos de la *European LeukemiaNet* (ELN) describe 41 mujeres que tomaron ITC en la gestación tardía (imatinib=33, nilotinib=8), con un número bajo de malformaciones probablemente no asociadas al ITC.

LMC diagnosticada durante el embarazo

El diagnóstico de LMC durante el embarazo no es algo infrecuente. Aproximadamente el 10% de las leucemias diagnosticadas durante el embarazo son LMC y hasta un 20% de las LMC pueden diagnosticarse en contexto de una gestación⁷.

Ante el diagnóstico de LMC durante el embarazo se debe tener en cuenta la fase de la enfermedad, la carga tumoral y el tiempo de gestación. En general, la decisión de iniciar o no tratamiento va a depender de las cifras hemoperiféricas y del tiempo hasta el parto, ya que existe la posibilidad que la enfermedad progrese si no se trata. Muchas pacientes presentan cifras hemoperiféricas no muy elevadas y una enfermedad de bajo riesgo y, en ellas, la estrategia de abstención terapéutica y vigilancia es razonable, ya que el embarazo en sí no suele alterar el curso natural de la LMC. Pero cuando las cifras hemoperiféricas aumentan significativamente, también lo hacen las complicaciones obstétricas (trombosis, hemorragia, insuficiencia placentaria o retraso del crecimiento intrauterino) por lo que se suele iniciar tratamiento. El interferón es el único fármaco que puede utilizarse durante todo el embarazo; la formulación pegilada inicialmente estaba contraindicada en el embarazo por la posible acumulación de polietilenglicol, pero su uso tanto en neoplasias mieloproliferativas como en hepatitis víricas ha demostrado que es una alternativa segura⁸. Se debe evitar el uso de un ITC en el primer trimestre, mientras ocurre la organogénesis. Sin embargo, tras la formación de la placenta en el segundo y tercer trimestre (semanas 14-15) puede considerarse el uso de imatinib o nilotinib. La hidroxiurea debe evitarse por su teratogenicidad y la leucaféresis puede ser útil si la leucocitosis es superior a 100 x10⁹/L. Si la cifra de plaquetas es mayor de 600 x 10⁹/L se recomienda iniciar tratamiento con aspirina a dosis bajas (100 mg/día) y heparina de bajo peso molecular, para reducir el riesgo trombótico⁶. El momento de retirar el tratamiento antitrombótico previo al parto dependerá del protocolo obstétrico de cada centro.

El seguimiento de la paciente debe ser estrecho, con hemogramas cada 7-14 días especialmente si no recibe tratamiento. Si recibe tratamiento, una vez alcanzada la respuesta hematológica se pueden espaciar las reevaluaciones hasta fechas próximas al parto. En caso de recibir un ITC, se debe monitorizar la respuesta molecular cada 3 meses. El seguimiento se debe hacer en colaboración con el servicio de

ginecología, intensificando la monitorización del feto y realizando todos los test prenatales disponibles⁶. Se debe realizar un hemograma al recién nacido si la madre ha recibido tratamiento, para descartar la aparición de citopenias.

Tabla 1. Inicio de tratamiento en el embarazo

	PERMITIDO	EVITAR	SITUACIÓN IDEAL
Primer trimestre	- Interferón. - AAS y/o HBPM si plaquetas > 600 x10 ⁹ /L. - Leucaféresis si leucocitos >100x10 ⁹ /L.	Hidroxiurea ITC	Abstención terapéutica
Segundo y tercer trimestre	- Puede considerarse imatinib tras la semana 15-16. - Puede considerarse nilotinib tras semana 15-16. - Interferón. - AAS y HBPM si plaquetas > 600 x10 ⁹ /L. - Leucaféresis si leucocitos >100x10 ⁹ /L.	Hidroxiurea Dasatinib Bosutinib Ponatinib Asciminib	Abstención terapéutica
Fases avanzadas	Considerar finalizar la gestación sobre todo en fases iniciales. Si el diagnóstico es próximo al parto, considerar adelantar el parto para iniciar tratamiento lo antes posible. Puede considerarse tratamiento con quimioterapia ± ITC en crisis blástica.		
AAS: ácido acetilsalicílico, HBPM: heparina de bajo peso molecular, ITC: inhibidores de la tirosina cinasa.			

Embarazo diagnosticado durante la LMC

En teoría, una mujer en RMP que cumpla los criterios de discontinuación podría intentar quedarse embarazada y suspender el ITC. Pero en la práctica, ni todos los embarazos son planificados, ni todos ocurren bajo criterios de discontinuación, ni todas las RMP se mantienen una vez retirado el ITC.

Los factores principales a tener en cuenta son el tiempo desde el diagnóstico de la LMC y la profundidad de la respuesta al ITC. Así, pueden presentarse tres escenarios: 1) embarazo en fases iniciales de la LMC y con menos de 3 años de tratamiento con ITC; 2) embarazo tras más de 3 años de tratamiento, pero sin cumplir criterios de discontinuación y 3) embarazo tras más de 3 años de tratamiento, con criterios de discontinuación.

En cualquier caso, ante la sospecha o confirmación de embarazo, lo primero que debe hacerse es suspender el ITC.

El mayor estudio sobre la diferente cinética de *BCR::ABL1* durante el embarazo fue presentado por Chelyseva *et al*⁹ a partir de datos de distintos registros. Incluía un total de 87 mujeres embarazadas, de las que 39 tenían RMP y criterios de discontinuación (grupo 1), 26 tenían sólo RMP (grupo 2) y 22 tenían respuesta molecular mayor (RMM o RM²) (grupo 3). El ITC pudo suspenderse durante una media de 8 meses y se reintrodujo en el 83% de las mujeres: en 54 mujeres tras el parto y en 18 durante el embarazo. Considerando los 3 grupos, la RMM se perdió a los 6 meses en el 35%, 65% y 86% y a los 12 meses en el 46%, 76% y 86% en los grupos 1, 2 y 3 respectivamente. La RMM se recuperó en el 50% y el 75% de las mujeres a los 6 y a los 12 meses de reiniciar el ITC. Considerando los 3 grupos, la RMM se alcanzó a los 6 meses en el 75%, 55% y 23% y a los 12 meses en el 100%, 73% y 55% en los grupos 1, 2 y 3 respectivamente. Por lo tanto, los pacientes en RMP y criterios de discontinuación tienen la mayor probabilidad de mantener la RMM tras retirar el ITC durante el embarazo, pero planificar un embarazo en RMM o en RMP no estable también puede ser una opción segura con un control estrecho de la paciente. A partir de datos del registro ELN revisados por Abruzeze *et al*⁶ se sugiere que en mujeres con RMM estable durante >12 meses el embarazo es seguro y no es de esperar la aparición de complicaciones relacionadas con la LMC.

Ante un embarazo no planificado, se deberá suspender el ITC tan pronto sea confirmado. Se debe informar a los padres del riesgo de que el feto pueda tener malformaciones graves e informar a la madre acerca de la posibilidad de perder la respuesta, tratamientos alternativos y de tener que reintroducir el ITC durante la gestación. Si la paciente decide continuar con el ITC se debe hacer una monitorización estrecha del embarazo, considerando la interrupción si se identifican malformaciones significativas en el feto.

Embarazo en fases iniciales de la LMC

Con menos de 3 años de tratamiento con ITC: en general, las mujeres que tienen una exposición corta al ITC tienen menor probabilidad de tener una RMM estable o una RMP. En esta situación, se debe suspender el ITC tan pronto se confirme el embarazo. Dada la probabilidad de perder la RMM y/o citogenética, se debe considerar iniciar tratamiento con interferón. Tras la formación de la placenta, se puede considerar iniciar imatinib, tras discutir el riesgo y el beneficio, recordando que no está permitido su uso según la ficha técnica. Dasatinib está contraindicado durante todo el embarazo, porque atraviesa la placenta¹¹.

Embarazo tras > 3 años de tratamiento, pero sin cumplir criterios de discontinuación

En mujeres sin RMM estable o sin RMP con deseos de quedarse embarazadas, se puede plantear un cambio a un ITC más potente para profundizar la respuesta previa a la concepción.

En mujeres con RMM estable pero sin RMP, no es razonable suspender el ITC para la concepción, que puede tardar en ocurrir entre 2 y 56 semanas¹². En total, el tiempo sin ITC podría llegar a ser de casi 6 meses (el primer trimestre más el tiempo de la concepción). Una alternativa para disminuir el tiempo sin ITC sería mantener el ITC pero suspenderlo ante el primer test de embarazo positivo, sobre la semana 4-5, previo a la organogénesis. Este método requiere conocer bien el ciclo menstrual e indicadores de ovulación y tener accesibilidad a tests de embarazo sensibles. En el registro italiano GIMEMA, casi un 70% de los nacimientos de niños sanos ocurrieron en madres que suspendieron el ITC justo tras la detección del embarazo¹³.

Embarazo tras > 3 años de tratamiento, con criterios de discontinuación

En este caso, se debe retirar el ITC antes de la concepción y monitorizar el número de transcritos *BCR::ABL1* cada 4-6 semanas. Si se mantiene la RMM, se puede razonablemente intentar la concepción. Si se pierde la RMM y la paciente no está embarazada, se deberá reintroducir el ITC o considerar iniciar otro más potente buscando una RMP para un nuevo intento de concepción. Para ello, tendremos en cuenta la sensibilidad inicial al ITC, el tiempo bajo tratamiento con ITC y la duración de la RMM (idealmente >12 meses)⁶.

Se debe realizar un seguimiento con PCR cada 1-2 meses para controlar el número de transcritos de *BCR::ABL1*. Se iniciará tratamiento únicamente en situación de pérdida de respuesta citogenética o hematológica. Cada paciente debe ser valorada de forma minuciosa, teniendo en cuenta sobre todo el momento del embarazo (semanas de gestación), la cinética de los transcritos de *BCR::ABL1* y las características de la LMC¹⁴.

Resumen de las indicaciones de manejo del embarazo según el tiempo de tratamiento y la respuesta al mismo

El efecto del ITC sobre la estimulación ovárica es poco conocido y la experiencia se basa en casos aislados. En un caso comunicado de una mujer que a los 17 años y tras 2 años de tratamiento con imatinib, tan solo se obtuvieron 8 óvulos. Se analizó

Tabla 2. Resumen de las indicaciones de manejo del embarazo según el tiempo de tratamiento y la respuesta al mismo.

> 3 años con ITC	> 3 años con ITC No candidata a discontinuación	> 3 años con ITC Candidata a discontinuación*
- No óptimo, pero posible. - Suspender el ITC ante el primer test de embarazo +	RMM pero no RMP: - Esperar hasta estar en RMP - Suspender ITC ante el primer test de embarazo +.	Suspender ITC y monitorización
< RM ² : mismo manejo que LMC diagnosticada durante el embarazo.	RMP: discontinuación preconcepción y monitorización	
Pérdida de RMM: no tratamiento o considerar reiniciarlo si la cinética de aumento de <i>BCR::ABL1</i> es rápida o pérdida de respuesta hematológica (interferón, imatinib/nilotinib).	Pérdida de RMM: - Pre-concepción: reiniciar ITC; reintentar concepción en RMP y suspender ITC ante el primer test de embarazo +. - Durante el embarazo: no tratamiento o considerar reiniciar tratamiento si la cinética de aumento de <i>BCR::ABL1</i> es rápida o pérdida de respuesta hematológica (interferón, Imatinib/nilotinib).	

ITC: inhibidores de tirosina cinasa, RMM: respuesta molecular mayor, RMP: respuesta molecular profunda.

*ITC > 5 años con Imatinib, ITC > 3-4 años con ITC 2G, RMP > 1-2 años.

el líquido folicular y contenía niveles medibles de imatinib. Cuando se realizó una nueva recogida tras 2 meses de la suspensión de imatinib, se obtuvieron 43 óvulos con ausencia de imatinib en el líquido folicular, lo que sugiere que imatinib produce supresión ovárica¹⁰. Se puede considerar la preservación de embrión o preservación ovárica sobre todo en mujeres mayores o con problemas de fertilidad pero la seguridad de esta estrategia no está establecida.

Lactancia y LMC

Dados los beneficios inmunológicos del calostro se podría ofrecer un período de lactancia corto. Si la madre se encuentra en respuesta molecular y no necesita reiniciar tratamiento y aunque haya un incremento lento en el número de transcritos con fluctuaciones entre RM² y RM³, se puede mantener la lactancia. La lactancia está permitida en las mujeres tratadas con interferón. En las mujeres que necesi-

tan reiniciar tratamiento y toman imatinib o nilotinib, no se alcanzan concentraciones terapéuticas en la sangre del niño; sin embargo, la evidencia es escasa por lo que se recomienda evitar la lactancia en esta situación.

Conclusiones

En conclusión, la LMC es una enfermedad crónica y su tratamiento debe adaptarse al estilo de vida del paciente. Los pacientes varones pueden concebir un niño sin interrumpir el tratamiento. En las mujeres es más complicado, pero planificando la concepción en el momento más adecuado y con una monitorización estrecha, en la mayoría de las mujeres se puede minimizar el riesgo tanto para la madre como para el niño.

Mensajes clave

- Las mujeres en edad fértil deberían iniciar tratamiento con un ITC2G con el objetivo de conseguir respuestas más profundas de cara a una posible discontinuación.
- El interferón es el único fármaco que puede utilizarse durante todo el embarazo.
- A pesar de no estar permitido en ficha técnica, en situaciones especiales podrían usarse imatinib y nilotinib, siempre que se haya concluido la organogénesis.
- La situación más adecuada para planificar un embarazo con el menor riesgo para la madre, el niño y la LMC, es la RMP mantenida durante más de 3 años de tratamiento con ITC.

Capítulo 8b

Manejo de situaciones especiales LMC en edad pediátrica

Epidemiología y características específicas de la LMC pediátrica
Diagnóstico y monitorización de la LMC pediátrica. Utilidad de los scores pronósticos
Recomendaciones de manejo inicial
Tratamientos de segunda y tercera línea en la edad pediátrica. ¿Cuándo cambiar de ITC?
Monitorización de efectos secundarios en niños y adolescentes
Discontinuación de ITC en la edad pediátrica
Manejo de la enfermedad en fases avanzadas. Indicaciones y momento del alo-TPH en niños con LMC en la era de los ITC
Conclusiones
Bibliografía capítulo 8a y 8b

Autores:
Dra. Francisca Ferrer Marín
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Morales-Meseguer. CIBERER, UCAM, IMIB, Murcia

Dra. Natalia de las Heras Rodríguez
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de León

Epidemiología y características específicas de la LMC pediátrica

La LMC es una enfermedad rara en los niños, representando menos del 3% de todas las leucemias pediátricas de nuevo diagnóstico en menores de 15 años (0,6-1,2 casos por millón), y alrededor del 9% (hasta 2,1 casos por millón) en adolescentes entre 15-19 años¹⁵.

La LMC de la infancia y adolescencia difiere de la del adulto en algunos aspectos. Desde el punto de vista clínico, tiende a presentarse de forma más agresiva: cifra de leucocitos más alta, mayor esplenomegalia, y presentación en fases avanzadas con más frecuencia¹⁵. Ocasionalmente, los pacientes presentan síntomas atribuibles a la leucostasis como cefalea, mareos, alteraciones visuales y auditivas o priapismo^{15,16}. En estos casos la leucoaféresis puede ser beneficiosa¹⁶. Aunque, al igual que en el adulto, los principales genotipos son el b3a2 y el b2a2 (p210), estudios recientes apuntan también a ciertas diferencias genéticas. Así, hasta el 60% de los pacientes pediátricos tienen mutaciones en ASXL1 en comparación al 15% de los adultos¹⁶. A pesar de ello, con los tratamientos actualmente disponibles, la presencia de anormalidades genéticas o cromosómicas adicionales al diagnóstico no tiene impacto pronóstico significativo¹⁷.

Diagnóstico y monitorización de la LMC pediátrica. Utilidad de los scores pronósticos

El procedimiento para establecer un diagnóstico de LMC en niños no difiere del de los adultos. Los estudios a realizar, así como los criterios de respuesta al tratamiento son los mismos que en la población adulta¹⁵. Sin embargo, el tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa (ITC), con conocidos efectos fuera de diana, en una población como la infantil en continuo crecimiento, determina la aparición de efectos secundarios específicos de este grupo de edad, y desconocidos en adultos. Por esta razón, el Grupo de Trabajo de Oncología Pediátrica en LMC recomienda realizar, además de las pruebas de rutina, las siguientes pruebas al diagnóstico y durante el seguimiento¹⁶: peso/ altura/ índice de masa corporal, maduración sexual (estadios de Tanner), edad ósea, calcio, fósforo, perfil lipídico, función tiroidea, hemoglobina glicosilada, serología de hepatitis, CMV y varicela zoster, electro y ecocardiograma, y recogida de calendario vacunal. El tipaje HLA se puede hacer durante el seguimiento.

En relación a los sistemas de valoración del riesgo (Sokal, EURO y EUTOS) todos ellos han sido validados sólo en población adulta, y no son aplicables en niños a excepción del “EUTOS *long-term survival* (ELTS)”, que sí discrimina la supervivencia libre de progresión (pero no la global) en este grupo de edad¹⁶.

Recomendaciones de manejo inicial

El primer ITC aprobado en población pediátrica fue imatinib (2003), que ha demostrado una supervivencia libre de progresión a los 5 años del 92%¹⁸. Posteriormente, la *Food and Drug Administration* (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobaron el uso de dasatinib (2017)¹⁹ y nilotinib (2018)²⁰ tanto en primera como en segunda línea. Las dosis de inicio en fase crónica (FC) recomendadas por el Grupo de Trabajo de Oncología Pediátrica en LMC son las siguientes: imatinib (340 mg/m²/día, dosis máxima 600 mg); dasatinib (60 mg/m² una vez al día, máxima dosis 100 mg), o nilotinib (230 mg/m² dos veces/día)¹⁶. En Europa en el momento actual, bosutinib sólo está aprobado para el tratamiento de la LMC en adultos. Sin embargo, un reciente ensayo clínico en niños entre 1-18 años, ha demostrado que bosutinib es seguro y eficaz tanto en pacientes de nuevo diagnóstico (300 mg/m²/ una vez al día, dosis máxima 500 mg/d) como en pacientes resistentes e intolerantes²¹, por lo que en Estados Unidos ha sido aprobado (septiembre de 2023) para este grupo de edad tanto en la LMC de nuevo diagnóstico como en resistentes/intolerantes.

Para responder a la pregunta de cuál de los tres ITC aprobados deberíamos usar en primera línea de tratamiento, es importante saber que no existen estudios aleatorizados en edad infantil comparando imatinib con los ITC de segunda generación (ITC-2G) (nilotinib y dasatinib). Recientemente se ha publicado una revisión con los 16 trabajos aleatorizados que incluyó 887 pacientes con LMC en edad pediátrica tratados con imatinib, dasatinib o nilotinib. De los resultados de este estudio se desprende que imatinib es el ITC más frecuentemente usado. Las tasas de Respuesta Citogenética completa (RCgC) a los 24 meses varían de 62%-94%, y las de supervivencia libre de progresión (SLP) entre 56,8%-100% dependiendo del momento del análisis²². En general, en estudios fase II, las tasas de respuesta molecular (RM) parecen comparables a las obtenidos en adultos. Estudios observacionales muestran, al igual que en adultos, RM más profundas y rápidas con los ITC de 2ª generación sin influencia en la supervivencia^{19,20}. Las consideraciones a tener en cuenta en la elección de uno u otro son las mismas que en los adultos: eficacia, seguridad, coste, disponibilidad, y objetivo de tratamiento. Resaltar que, en población pediátrica, no se ha descrito una morbilidad cardiovascular significativa con nilotinib y los derrames pleurales con dasatinib son excepcionales^{19,20}. Sin embargo, no se puede descartar que, en niños, los efectos se manifiesten tras varias décadas.

Tratamientos de segunda y tercera línea en la edad pediátrica. ¿Cuándo cambiar de ITC?

- En ausencia de recomendaciones específicas, se aplicarán las mismas recomendaciones que en adultos, considerando el cambio de ITC en caso de intolerancia (toxicidad inaceptable) y en pacientes con fracaso al tratamiento^{15,16}. Específicamente, la eficacia y seguridad de nilotinib en pacientes pediátricos con LMC resistentes/intolerantes (R/I) a imatinib/dasatinib ha sido valorado en el ensayo Fase 2 DIALOG, del que se acaban de comunicar el seguimiento a los 5 años. La incidencia de RMM ($\leq 0.1\%$), RM⁴ ($\leq 0.01\%$) y RM^{4.5} ($\leq 0.0032\%$) fué del 60,6%, 27.3% and 12.1%, respectivamente en la cohorte de resistentes/ de bosutinib intolerantes²³. Respecto de bosutinib, un reciente ensayo clínico ha demostrado su seguridad y eficacia en pacientes resistentes e intolerantes a dosis de 400 mg/m²/ una vez al día, máximo 600 mg/día²¹. En relación con asciminib, actualmente hay en marcha un ensayo clínico multicéntrico e internacional para determinar la dosis y seguridad de este ITC en población pediátrica (NCT04925479).
- En pacientes con fallo al tratamiento es importante considerar:
 - Valorar la adherencia al tratamiento. Es muy importante monitorizar la adherencia al tratamiento en todas las visitas. Los adolescentes suelen estar involucrados en múltiples actividades, y las toxicidades pueden ser inaceptables teniendo en cuenta su estilo de vida; además pueden tener poca conciencia de "enfermedad". Por lo tanto, es importante dar recomendaciones sobre cómo incorporar la toma de la medicación dentro de la rutina diaria: calendario con las dosis perdidas, uso de un sistema de alertas o recordatorios en el móvil (smartphone), reloj o dispositivos electrónicos, y buscar el apoyo de familiares^{15,16}. En caso de duda, se podrían monitorizar los niveles plasmáticos de imatinib y dasatinib.
 - Análisis de mutaciones en casos de respuesta inicial inadecuada o de pérdida de la respuesta inicial. En niños o adolescentes con la mutación T315I, ponatinib sería una opción válida. La experiencia comunicada con el uso de ponatinib en niños es escasa (n=21 casos, 9 de ellos con LMC y 12 con leucemia linfoblástica aguda)²⁴. La mediana de dosis empleada en LMC fue de 30 (rango 15-45 mg), lo que corresponde a una dosis de 20 (rango 9-26) mg/m². En la actualidad hay estudios fase 1 para determinar la dosis óptima de ponatinib en leucemias y tumores sólidos²⁵.
 - Considerar la búsqueda de un donante HLA compatible para alo-TPH16.

Monitorización de efectos secundarios en niños y adolescentes

Además de los efectos secundarios ya conocidos de los ITC, el oncohematólogo debe estar alerta de otros efectos secundarios específicos de este grupo de edad^{15,17,19,20}. En un reciente estudio retrospectivo que revisó las toxicidades de 173 niños tratados con imatinib en un centro único, con una mediana de seguimiento de 84 meses, el cribado de toxicidades reveló una baja densidad ósea (70%), hipovitaminosis D (80%), baja estatura (27%), retraso de la pubertad (15%), mala calidad del esperma (43%) y diversas endocrinopatías (8%). Los niños menores de 5 años en el momento del diagnóstico eran más susceptibles a tener toxicidades endocrinas y del crecimiento²⁶. Estas son las principales recomendaciones:

Densidad ósea

Se sabe que los ITC pueden producir hiperparatiroidismo secundario con alteración del metabolismo del calcio y del fósforo. Se recomienda, por ello, una densitometría ósea al diagnóstico. Las recomendaciones sobre la periodicidad de este estudio con posterioridad varían desde realizarlas anualmente (Grupo de Oncología Pediátrica en LMC), cada 5 años (*International Berlin Frankfurt Muster*), o sólo si se observa disminución de la densidad ósea en una radiografía o una fractura patológica (*National Comprehensive Cancer Network -NCCN-*). Se deben monitorizar los niveles de calcio, fósforo, paratohormona y 25-hidroxi vitamina D al diagnóstico y cada 6 meses, recomendar una ingesta adecuada de calcio y añadir suplementos de vitamina D si los niveles están por debajo del rango de referencia.

Retraso del crecimiento

Afecta sobre todo a los niños que están recibiendo ITC en la fase prepuberal, y parece relacionarse con el bloqueo del eje hormona del crecimiento/ factor de crecimiento insulínico tipo 1 (GH/IGF-1) y con las alteraciones en el metabolismo óseo y de la vitamina D. Se recomienda, por lo tanto, monitorizar el crecimiento (peso, altura, índice de masa corporal) al diagnóstico y después, cada 3 meses.

Retraso de la pubertad

Los ITC pueden afectar la función gonadal en ambos sexos. Aunque en pequeñas series de pacientes se ha descrito un desarrollo puberal normal, se recomienda evaluación de la pubertad (escala de Tanner) al diagnóstico y cada 6 meses a partir de los 8 años de edad; monitorizar las gonadotropinas y las hormonas sexuales esteroideas y derivar al endocrinólogo en caso de anomalías.

Fertilidad y reproducción

Aunque el tratamiento con ITC no parece afectar la fertilidad masculina, se puede ofertar la criopreservación del esperma a los niños postpuberales. En el caso de las niñas postpuberales se debe remitir a las pacientes al endocrinólogo pediátrico y/o a la consulta de fertilidad. Se recomienda evitar el embarazo mientras esté recibiendo ITC.

Otros efectos endocrinos

Se recomienda monitorizar la función tiroidea, el cortisol sérico matutino y la HbA1C anualmente o en caso de síntomas de hipotiroidismo, insuficiencia adrenal o niveles de glucosa alterados.

Discontinuación de ITC en la edad pediátrica

Existen datos basados en pequeñas series de pacientes. Debido a la experiencia tan limitada, la discontinuación en pediatría se considera experimental y no se recomienda realizarla fuera de ensayos clínicos^{15,16}. En la actualidad, se encuentra abierto un ensayo clínico en niños con una remisión molecular profunda y que están al menos tres años bajo tratamiento con ITC (NCT 03817398).

Manejo de la enfermedad en fases avanzadas. Indicaciones y momento del alo-TPH en niños con LMC en la era de los ITC

En la fase blástica (FB) no se recomienda el tratamiento con ITC en monoterapia por el alto riesgo de recaída y resistencias, por lo que el tratamiento incluye el manejo estándar de la fase blástica (de acuerdo con el fenotipo) en combinación con un ITC seguido de un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico. Recientemente se han publicado las recomendaciones sobre el manejo de la LMC de niños y adolescentes en la fase blástica por un panel de expertos internacional²⁷. Dado que el trasplante sigue siendo actualmente el principal tratamiento curativo, a continuación se describen también recomendaciones sobre el momento del trasplante, la selección del donante y del injerto, la selección del régimen de acondicionamiento, la profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped, el tratamiento con ITC postrasplante y el tratamiento de la recaída molecular.

El trasplante debería considerarse cuando se alcance cierta respuesta, aunque la profundidad de la respuesta previa al TPH no se ha establecido. Muy brevemente:

- Selección del ITC: se recomienda el uso inicial de un ITC-2G en la BP de novo y en

la que se desarrolla tras fracaso a imatinib. La presencia de una mutación del dominio quinasa de *BCR::ABL1* que favorezca la resistencia debe guiar la selección del ITC adecuado. El cambio a ponatinib se realiza en presencia de la mutación T315I, pero también debe considerarse en ausencia de mutaciones del dominio quinasa *BCR::ABL1* si fracasa el tratamiento de segunda línea.

- Tratamiento de la CB en función del fenotipo (mieloide o linfoide) y momento de inicio del ITC: al tratamiento de inducción convencional de la FB linfoide se asociará un ITC inmediatamente tras la confirmación del *BCR::ABL1*, mientras que en la FB mieloide se iniciará éste al final de la inducción para evitar toxicidades e interacciones farmacológicas.
- Indicaciones del TPH alogénico: i) Fases avanzadas al diagnóstico; ii) Progresión a fases avanzadas (fase acelerada y FB) (intentar primero que la enfermedad revierta a la FC con ITC-2G), o iii) Resistencia a 2 o más ITC o intolerancia inaceptable a todos los ITC disponibles.
- Momento del TPH: se realizará tras alcanzar como mínimo una remisión hematológica, idealmente dentro de los 3 primeros meses. Si la progresión a fases avanzadas es bajo tratamiento con imatinib, algunos autores recomiendan iniciar un ITC-2G, y no realizar el trasplante de forma inmediata, si no posponerlo hasta que se sospeche el fracaso a la segunda línea^{15,16}. Igualmente, si un donante no está disponible y la respuesta al ITC es buena, el TPH se puede posponer bajo una monitorización estrecha¹⁶.
- Régimen de acondicionamiento y profilaxis de la EICH: el acondicionamiento mieloablativo es el de elección, aunque recientemente se han comunicado buenos resultados con el acondicionamiento de intensidad reducida tras pretratamiento con ITC28. El régimen de acondicionamiento dependerá del fenotipo de la FB, siendo los esquemas que incluyen irradiación corporal total el de elección en la FB linfoide. La profilaxis de la enfermedad de injerto contra receptor debe incluir globulina antitímocítica.
- Tratamiento de la recaída: iniciar un ITC de segunda o tercera generación, recurriendo a la infusión de linfocitos del donante (ILD) en pacientes que no respondan al ITC. Para los pacientes con recaída en fase avanzada, la única alternativa es intentar un segundo TPH alogénico, si es posible con cambio de donante, tras la inducción de una nueva remisión hematológica.

Conclusiones

La LMC en niños es poco frecuente y presenta características diferentes a las de los adultos. Debido a su rareza, las recomendaciones sobre su manejo se extrapolan de los resultados obtenidos en adultos. Siempre debemos tener en mente las toxicidades de los ITC a largo plazo y, muy especialmente, las específicas de la edad infantil y pre-puberal.

Bibliografia

1. Abruzzese E, Trawinska M, Perrotti A, de Fabritiis P. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014; Apr 7;6(1):e2014028. doi: 10.4084/MJHID.2014.028.
2. Ramstein JJ, Tsai KK, Smith JF. Tyrosine kinase inhibitors and male reproductive health. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102:754–756. doi:10.1002/CPT.813.
3. Szakács Z, Jenő Hegyi P, Farkas N, et al. Pregnancy outcomes of women whom spouse fathered children after tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia: a systematic review. *PLoS One*. 2020;15:e0243045. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0243045.
4. Pye SM, Cortes J, Ault P, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood*. 2008;111:5505–5508. doi:10.1182/BLOOD-2007-10-114900.
5. Alwan S, Chambers CD. Prenatal exposures and short and long term developmental outcomes: identifying human teratogens: an update. *J Pediatr Genet*. 2015;4:39. doi:10.1055/S-0035-1556745.
6. Abruzzese E, Mauro M, Apperley J, Chelysheva E. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy in chronic myeloid leukemia: opinion, evidence and recommendations. *Ther Adv Hematol*. 2020;11:2040620720966120. doi:10.1177/2040620720966120/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_2040620720966120-FIG1.JPEG.
7. Robertson P, Apperley J. Treatment of CML in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2022 Dec 9;2022(1):123-128. doi: 10.1182/hematology.2022000330.
8. Beauverd Y, Radia D, Cargo C, et al. Pegylated interferon alpha-2a for essential thrombocythemia during pregnancy: outcome and safety. A case series. *Haematologica*. 2016;101(5):e182-e184. doi: 10.3324/haematol.2015.139691.
9. Chelysheva E, Apperley J, Turkina A, Yassin MA, Rea D, Nicolini FE et al. Chronic myeloid leukemia diagnosed in pregnancy: management and outcome of 87 patients reported to the European LeukemiaNet international registry. *Leukemia*. 2024 Apr;38(4):788-795. doi: 10.1038/s41375-024-02183-0.
10. Berman E. Family Planning and Pregnancy in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2023 Apr;18(2):33-39. doi: 10.1007/s11899-023-00689-5.
11. Cortes JE, Abruzzese E, Chelysheva E, Guha M, Wallis N, Apperley JF. The impact of dasatinib on pregnancy outcomes. *Am J Hematol*. 2015 Dec;90(12):1111-5. doi: 10.1002/ajh.24186.
12. Lasica M, Willcox A, Burbury K, Ross DM, Branford S, Butler J et al. The effect of tyrosine kinase inhibitor interruption and interferon use on pregnancy outcomes and long-term disease control in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2019 Jul;60(7):1796-1802. doi: 10.1080/10428194.2018.1551533.
13. Chelysheva E, Turkina A, Rea D, Rousselot P, Nicolini F, Trawinska MM. Pregnancy outcome in female patients with chronic myeloid leukemia worldwide: analysis of 305 cases of the European Leukemia Net registry. *Hemasphere*. 2019;3(Suppl. 1):395-96.
14. Abruzzese E, Trawinska MM, De Fabritiis P, Bernardi S. SOHO State of the Art Updates and Next Questions: Chronic Myeloid Leukemia and Pregnancy: “Per Aspera Ad Astra”. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2024 Apr;24(4):214-223.
15. Hijiya N, Suttorp M. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents. *Blood* 2019;133(22):2374-2384. DOI: 10.1182/blood.2018882233.
16. Athale U, Hijiya N, Patterson BC, et al. Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(9):e27827. DOI: 10.1002/pbc.27827.
17. Millot F, Dupraz C, Guilhot J, et al. Additional cytogenetic abnormalities and variant t(9;22) at the diagnosis of childhood chronic myeloid leukemia: The experience of the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in Children and Adolescents. *Cancer* 2017;123(18):3609-3616. DOI: 10.1002/cncr.30767.
18. Millot F, Guilhot J, Suttorp M, et al. Prognostic discrimination based on the EUTOS long-term survival score within the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in children and adolescents. *Haematologica* 2017;102(10):1704-1708. DOI: 10.3324/haematol.2017.170035.
19. McCafferty EH, Dhillon S, Deeks ED. Dasatinib: A Review in Pediatric Chronic Myeloid Leukemia. *Paediatr Drugs* 2018;20(6):593-600. DOI: 10.1007/s40272-018-0319-8.
20. Hijiya N, Maschan A, Rizzari C, et al. Phase 2 study of nilotinib in pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 2019;134(23):2036-2045. DOI: 10.1182/blood.2019000069.
21. Brivio E, Pennesi E, Willemse ME, et al. Bosutinib in Resistant and Intolerant Pediatric Patients With Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Phase I Part of Study ITCC054/COG AAML1921. *J Clin Oncol* 2024;42(7):821-831. DOI: 10.1200/JCO.23.00897.
22. Ata F, Benkhadra M, Ghasoub R, et al. Tyrosine Kinase Inhibitors in pediatric chronic myeloid leukemia: a focused review of clinical trials. *Front Oncol* 2023;13:1285346. DOI: 10.3389/fonc.2023.1285346.
23. Hijiya N, Maschan A, Rizzari C, et al. The long-term efficacy and safety of nilotinib in pediatric patients with CML: a 5-year update of the DIALOG study. *Blood advances* 2023;7(23):7279-7289.
24. Rossoff J, Huynh V, Rau RE, et al. Experience with ponatinib in paediatric patients with leukaemia. *Br J Haematol* 2020;189(2):363-368. DOI: 10.1111/bjh.16338.
25. Menger JM, Sathianathan RS, Sakamoto KM, Hijiya N. BCR/ABL-Positive Chronic Myeloid Leukemia in Children: Current Treatment Approach. *Curr Oncol Rep* 2024;26(3):250-257. DOI: 10.1007/s11912-024-01502-z.
26. Roy Moulik N, Keerthivasagam S, Pandey A, et al. Treatment and follow-up of children with chronic myeloid leukaemia in chronic phase (CML-CP) in the tyrosine kinase inhibitor (TKI) era—Two decades of experience from the Tata Memorial Hospital paediatric CML (pCML) cohort. *Br J Haematol* 2024;204(4):1249-1261. DOI: 10.1111/bjh.19251.
27. Sembill S, Ampatzidou M, Chaudhury S, et al. Management of children and adolescents with chronic myeloid leukemia in blast phase: International pediatric CML expert panel recommendations. *Leukemia* 2023;37(3):505-517. DOI: 10.1038/s41375-023-01822-2.
28. Pichler H, Sedlacek P, Meisel R, et al. Haematopoietic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in children and adolescents with chronic myeloid leukaemia: A prospective multicentre trial of the I-BFM Study Group. *Br J Haematol* 2024;205(1):268-279. DOI: 10.1111/bjh.19535.

Abreviaturas

1G/2G/3G: primera generación/segunda generación / tercera generación

1L/2L/3L: primera línea/segunda línea/tercera línea

AAS: ácido acetilsalicílico

ACAs: alteraciones citogenéticas adicionales

ACV: accidente cerebrovascular

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

ASC: asciminib

ATP: adenosín trifosfato

BMO: biopsia de médula ósea

BOS: bosutinib

CB: crisis blástica

DAS: dasatinib

DL: dislipemia

DM: diabetes mellitus

EAP: enfermedad arterial periférica

EAs: eventos adversos

EBMT: *European Group for Bone Marrow Transplantation*

EICR: enfermedad injerto contra receptor

ELN: *European LeukemiaNet*

ELTS: *EUTOS long-term survival*

EMA: Agencia Europea del Medicamento

EMR: enfermedad mínima residual

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FA: fase acelerada

FB: fase blástica

FC: fase crónica

FDA: *food and drug administration*

FISH: hibridación *in situ* fluorescente

FRCV: factores de riesgo cardiovascular

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HTA: hipertensión arterial

ICC: índice de comorbilidad de Charlson

ICC: *International Consensus Classification*

IFN: interferón alfa

ILD: infusiones de linfocitos del donante

IM: imatinib

IS: escala internacional

ITC: inhibidores de la tirosina cinasa

ITC2G: ITC de segunda generación

LAL: leucemias agudas linfoblásticas

LDH: lactato deshidrogenasa

LMA: leucemia mieloblástica aguda

LMC: leucemia mieloide crónica

LMC-FA: leucemia mieloide crónica en fase acelerada

LMC-FAvz: leucemia mieloide crónica en fases avanzadas

LMC-FB: leucemia mieloide crónica en fase blástica

LMC-FC: leucemia mieloide crónica en fase crónica

MO: aspirado medular

MRT: muerte relacionada al tratamiento

MTD: dosis máxima tolerada

NACOs: nuevos anticoagulantes orales

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

NGS: *Next Generation Sequencing*

NIL: nilotinib

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

Ph: cromosoma Filadelfia

Ph+: cromosoma Filadelfia positivo

PON: ponatinib

RCC: respuesta citogenética completa

RCP: respuesta citogenética parcial

RCyC: respuesta citogenética completa

RCyM: respuesta citogenética mayor

RHC: respuesta hematológica completa

RLT: remisión libre de tratamiento

RM: respuesta molecular

RMC: respuesta molecular completa

RMM: respuesta molecular mayor

RMP: respuesta molecular profunda

RT-PCR: reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa

RT-PCR: *quantitative polymerase chain reaction*

SLE: supervivencia libre de evento

SLP: supervivencia libre de progresión

SLR: supervivencia libre de recaído

SMD: síndrome mielodisplásico

SP: sangre periférica

SRV: supervivencia

TdP: torsades de Pointes

TKD: dominio tirosina cinasa

TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

VEGFR: *vascular endothelial growth factor receptor*

WHO: *World Health Organization*

© 2024 GELMC

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo la fotocopia o grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del propietario del Copyright.

Depósito legal: B 1802-2025

ISBN: 978-84-09-68770-1

Editado por:



**MARKETING FARMACÉUTICO &
INVESTIGACIÓN CLÍNICA, S.L.**

Balmes 243, Escalera A 5ª

08006 Barcelona

Tel.: (34) 93 434 44 12

Fax.: (34) 93 253 11 68

El contenido de este manual es el resultado de la libre opinión científica de los miembros del Grupo de Trabajo que la suscriben.

MANUAL DE RECOMENDACIONES EN
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA DEL GELMC

Edición 2024



GRUPO ESPAÑOL DE
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

www.gelmc.net

CON EL AVAL CIENTÍFICO DE



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia

PATROCINADORES

