

**2015**

**2do Consenso  
Nacional para  
el Diagnóstico y  
Tratamiento de la  
Leucemia Mieloide  
Crónica**



SOCIEDAD VENEZOLANA DE HEMATOLOGÍA

## Colaboradores

**Dra. Mildred Borrego**

Banco Municipal de Sangre DC | Hospital de Clínicas Caracas

**Dra. Osiris Da Costa**

Banco Municipal de Sangre DC

**Dr. Richard Figueredo**

Banco de Sangre | Hospital Egor Nucete San Carlos, Estado Cojedes

**Dra. Sandra González**

Hospital Metropolitano del Norte, Valencia

**Dr. Marcos Hernández**

Hospital Enrique Tejera, Unidad de TMO, Valencia

**Dra. Esmeralda Hohep**

Hospital "José A. Vargas" IVSS Palo Negro | Centro Médico Maracay

**Lic. Jenny Latuff**

Laboratorio Biología Molecular | Banco Municipal de Sangre, DC

**Dr. José Luis Lopez**

Banco Municipal de Sangre, DC | Centro Médico de Caracas

**Dr. Carlos Mendoza G.**

Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes (ULA)

**Dr. José Luis Mujica**

Hospital "Domingo Luciani" IVSS | Centro Clínico La Urbina

**Dra. Ana María Nuñez de Presti**

Banco de Sangre Unidad Central Maracaibo | Centro Médico de Occidente

**Dr. Tito Rincón**

Hospital Clínico Universitario de Maracaibo

**Dr. Juan Carlos Serrano**

Servicio de Medicina Interna, Hospital "Dr Patrocinio Peñuela Ruiz" IVSS | Centro Clínico San Cristóbal

**Dra. Janet Valera**

Hospital Enrique Tejera, Unidad de TMO, Valencia

**Dra. Jenny Vizcaíno**

Instituto Hematológico de Occidente, Banco de Sangre de Maracaibo

## Introducción

La Leucemia Mieloide Crónica representa una entidad nosológica modelo en relación a los estándares diagnósticos y terapéuticos actuales. En las últimas décadas, la aparición del Imatinib como tratamiento dirigido a inhibir la actividad molecular de la mutación t(9;22) y con ello el desarrollo de la familia de inhibidores de tirosina cinasa (ITK por sus siglas en inglés) y el mayor conocimiento de la biología de la enfermedad, ha permitido mejorar significativamente la sobrevida de los pacientes. La incorporación de este nuevo tratamiento trajo consigo la necesidad de optimizar su eficacia en el manejo de los pacientes que no alcanzaban respuesta óptima, por lo que las últimas formulaciones de los ITK –Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib y Ponatinib persiguen un objetivo más ambicioso.

Las nuevas drogas se acompañan del desarrollo de técnicas genéticas y particularmente moleculares que permiten la vigilancia y monitoreo de la carga tumoral a través de la cuantificación de BCR/ABL y la posibilidad de correlacionar el tratamiento con la profundidad y estabilidad de la respuesta con una tecnología accesible y poco invasiva para nuestros pacientes, lo cual ha representado un avance muy significativo. Existe un grupo de pacientes que requieren de otras opciones terapéuticas y más estudios para mejorar su condición; a nivel mundial la posibilidad de evaluar mecanismos de resistencia con la detección de mutaciones del dominio ABL ha hecho posible derivar pacientes a tratamientos específicos y continuar el desarrollo de nuevas drogas con potenciales sitios de acción, que nos demuestran que estamos una vez más en un proceso de constante progreso en el manejo de estos pacientes.

Diversas instituciones y grupos de trabajo en el mundo, como ELN, NCCN y otras, han desarrollado recomendaciones para el manejo de la LMC, logrando generar pautas homogéneas en la utilización y seguimiento de estos nuevos recursos de alto costo, tanto terapéuticos como diagnósticos y de monitoreo. En nuestro país contamos con la disponibilidad de tres ITK – Imatinib, Dasatinib y Nilotinib y algunos métodos diagnósticos como Citogenética, PCR cualitativa y cuantitativa y el desarrollo de la tecnología RQ PCR desde hace unos años y que mas recientemente se adaptado al reporte de la escala internacional (IS). El objetivo es continuar actualizando las guías y recomendaciones nacionales para trabajar a la par de los estándares internacionales y que podamos inclusive incorporar las nuevas herramientas de laboratorio y contar con centros de investigación clínica que participen en protocolos de ensayos clínicos controlados de nuevas moléculas para el manejo de esta enfermedad.

Siguiendo el método de la medicina basada en la evidencia como modelo para categorizar la información se logró consensuar las recomendaciones específicas en aquellos grupos de pacientes con LMC que corresponden a subtipos de enfermedad más agresiva o situaciones especiales de grupos de pacientes adultos mayores, pediátricos o mujeres embarazadas donde, probablemente, esté indicado hacer modificaciones pertinentes al tratamiento pero de forma sustentada en la evidencia científica reciente.

A tal efecto, se utilizaron los mismos criterios que en el Primer Consenso, según:

**Niveles de evidencia:**

**Clase I:** Condiciones para las cuales hay evidencia y/o acuerdo general en que realizar el procedimiento o el tratamiento es beneficioso, útil y efectivo.

**Clase II:** Condiciones para las cuales hay evidencia conflictiva y/u opiniones divergentes acerca de la utilidad o eficacia del procedimiento o tratamiento:

**IIA:** La evidencia u opiniones favorecen que sea útil.

**IIB:** Evidencia menos contundente sobre la eficacia y utilidad.

**Clase III:** La evidencia y/o el acuerdo general de que el procedimiento o tratamiento no es útil o efectivo y en algunos casos puede ser dañino.

**Grados de recomendación:**

**A:** Datos derivados de ensayos clínicos aleatorios múltiples o meta análisis.

**B:** Datos derivados de ensayos aleatorios simples o estudios no aleatorizados.

**C:** Opinión de grupos, opinión de expertos; estudios de casos o el estándar de cuidado.

**Objetivos del II Consenso Nacional para el Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica:**

1. Aspectos epidemiológicos de la población venezolana con LMC
2. Fisiopatología de la LMC e Índices pronósticos
3. Procedimientos diagnósticos de la LMC
4. Pautas de control y seguimiento según las guías vigentes
5. Estrategias terapéuticas actuales y particularidades en poblaciones especiales
6. Eventos adversos y su manejo durante el tratamiento.

# Capítulo I

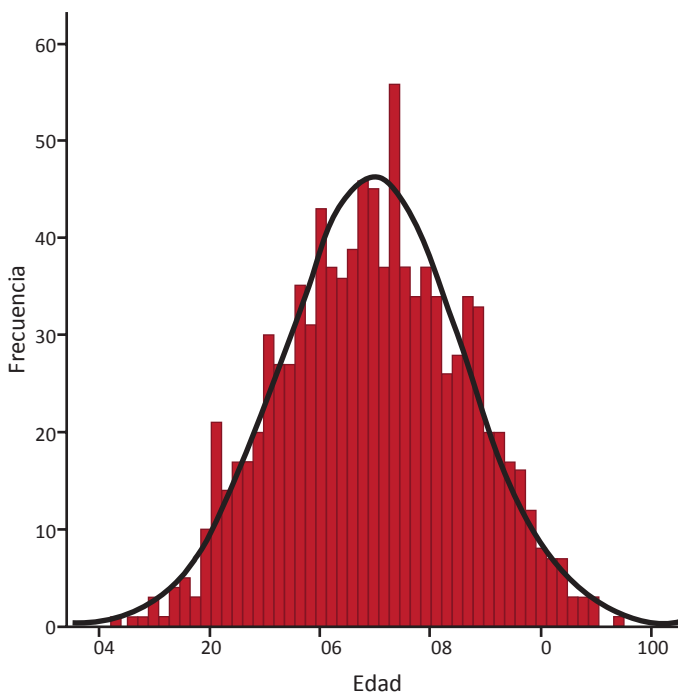
**Definición:** La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la Leucemia Mieloide Crónica (1) como una enfermedad clonal con una alteración cromosómica característica, la translocación recíproca de los cromosomas 9 y 22

## Epidemiología y Aspectos Demográficos

La incidencia de la Leucemia mieloide crónica (LMC) en los Estados Unidos de América es de 1,0 a 1,5 casos por cada 100.000 personas, siendo diagnosticados entre 3.500 y 5.000 nuevos casos por año, lo que provoca que este padecimiento represente el 14% - 15 % de todos los casos diagnosticados con leucemia (2). La frecuencia de la LMC es baja en personas menores de 40 años, tendiendo a incrementarse

exponencialmente con la edad. La edad media al momento del diagnóstico es de 60 años. No parece existir predisposición genética o geográfica para adquirir este padecimiento, aunque lo han asociado con exposición a altas dosis de radiación ionizante. Desafortunadamente en Venezuela no se cuenta con datos oficiales acerca de la epidemiología de esta enfermedad; sin embargo, según datos proporcionados por la Asociación de Ayuda a Pacientes Hemato-oncológicos (ASAPHE) (<http://www.asaphe.org.ve>) (3), hasta noviembre de 2013 se han registrado 1.025 pacientes con LMC en el país (datos no publicados). En cuanto a la distribución de acuerdo al género, el 53,1% corresponde a pacientes de género masculino y el 46,9% a pacientes de género

**Figura 1**  
**Histograma de frecuencia de la variable edad de los pacientes con LMC**



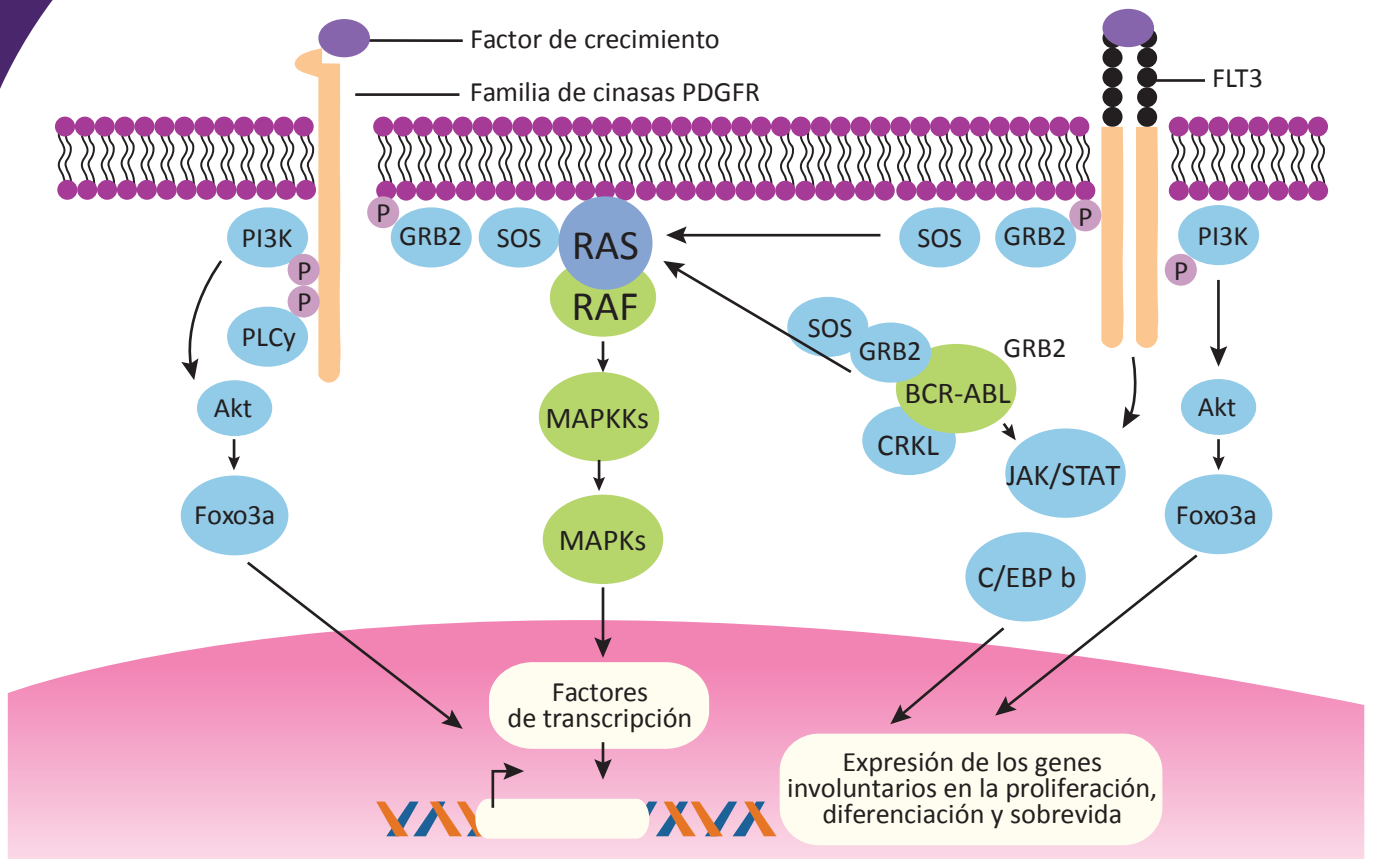
Media = 49,46    Desviación típica = 16,39    N= 950

femenino, para una relación masculino: femenino de 1:0,88. En relación con la edad, la media es de 49,46 años, con una desviación típica de 16,390. Tomando en cuenta que es una enfermedad muy poco frecuente en niños y en adolescentes, llama la atención sobre la edad mínima de un paciente con LMC de 4 años (Figura 1).

## Aspectos Fisiopatológicos y Clínicos de la Enfermedad

La clínica está determinada por la proliferación de la serie granulocítica en la médula ósea, sangre periférica (SP) y el bazo. En la SP se aprecia una leucocitosis en la que están representados todos los estadios de maduración de la serie mieloide con inmadurez granulocítica, muy frecuentemente acompañada de esplenomegalia, y a menudo trombocitosis. En La translocación t(9;22) se produce la yuxtaposición del primer exón del c-abl

Figura 2



NATURE REVIEWS CANCER Vol 7 May 2007

Tabla 1  
Fases de la Enfermedad - Criterios de la OMS

	Crónica	Acelerada	Crisis Blástica
Clínica	Asintomático o Sintomático (Fatiga, anorexia, pérdida de peso, plenitud gástrica, esplenomegalia, hepatomegalia)	Fiebre, dolores óseos, sudores nocturnos Esplenomegalia progresiva resistente al tratamiento	Aumento del score FAL
Sangre Periférica	Sangre periférica: leucocitosis neutrofilia, con precursores mieloides (mielocitos y metamielocitos), Blastos 1-3%, eosinofilia, basofilia. Plaquetas normales o aumentadas (>450.000 x mm <sup>3</sup> ) Fosfatasa alcalina leucocitaria (FAL) ausente o disminuida, hiperuricemia, LDH aumentada.	Anemia, Trombocitopenia (< 100 x 10 <sup>3</sup> /uL) o Trombocitosis independiente del tratamiento. Basofilia >20% Blastos 10% a 19%	Sangre periférica y/o médula ósea: blastos mayor o igual a 20% en sangre periférica y/o médula ósea y/o Proliferación de blastos extramedulares y/o Clusters de blastos en médula ósea definido por biopsia
Medula ósea	Hiper celular, disminución de tejido adiposo, hiperplasia de la serie mieloides, aumento de la relación M/E (6-15/1), escasos blastos (< 10% de la celularidad total). Citogenética solo con t(9;22) o FISH positivo BCR/ABL	Hiper celular. Blastos 10% a 19%- Citogenética: t(9;22) o FISH positivo BCR/ABL y puede haber de evolución clonal. Fibrosis de médula ósea.	Fenotipo blástico (prevalencia) – Mieloide 60% – Linfoide (mejor pronóstico) 25% Fenotipo blástico (prevalencia) – Mieloide 60% – Linfoide (mejor pronóstico) 25%

con secuencias del gen BCR, dando lugar al oncogén de fusión BCR/ABL. El gen c-abl (cromosoma 9) codifica a la enzima tirosina-cinasa responsable de la fosforilación de residuos de tirosina de otras proteínas. La yuxtaposición con BCR aumenta la actividad cinasa de la proteína BCR/ABL (4). La proteína que codifica el nuevo gen de fusión BCR/ABL tiene con frecuencia 210 aminoácidos (p210), pero también puede tener otros tamaños (p190) e identificarse en otros tipos de leucemia como la Leucemia Linfoblástica Aguda del adulto (60-70% de los casos) y en Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) del niño (80-90%). Cuando la proteína tiene 230 aminoácidos (p230) las formas clínicas de LMC suelen ser más benignas y se denomina Leucemia Neutrofílica Crónica (LNC) (4,5). En la Figura 2 se describen los mecanismos de activación del BCR/ABL y la Tabla 1 describe las fases de la enfermedad.

### Índices Pronósticos

**a) Índice de Sokal:** establecido por JE Sokal en 1984 (6). Evalúa las siguientes variables: edad del paciente al diagnóstico, tamaño del bazo medido por palpación en centímetros por debajo del reborde costal, recuento total de plaquetas y porcentaje de blastos en SP al diagnóstico. Puede calcularse con la siguiente fórmula matemática:

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

En internet existe la herramienta de cálculo del índice pronóstico de Sokal en las páginas oficiales del grupo ELN

[http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml\\_score/index\\_eng.html](http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score/index_eng.html)

Los grupos de riesgo se definen de la siguiente manera:

- Riesgo bajo < 0,8
- Riesgo intermedio 0,8-1,2
- Riesgo alto > 1,2

**b) Índice de Hasford (Euro score).** Procede de un metanálisis que estudió 1193 pacientes de distintos países europeos tratados con IFN- $\alpha$  (7). Las variables que componen el modelo son: la edad del paciente al diagnóstico, el tamaño del bazo medido por palpación en centímetros por debajo del reborde costal, recuento total de plaquetas y porcentaje de eosinófilos, basófilos y blastos en SP al diagnóstico.

Puede calcularse según la fórmula siguiente:

$$\text{Índice de Hasford} = [0,6666 \times \text{edad (o cuando edad} < 50 \text{ años, 1 si} \geq 50) + 0,0420 \times \text{tamaño del bazo (cm d.r.c.)} + 0,0584 \times \text{blastos (\%)} + 0,0413 \times \text{eosinófilos (\%)} + 0,2039 \times \text{basófilos (0 cuando} < 3\%; 1 \text{ si} \geq 3\%) + 1,0956 \times \text{n}^\circ \text{ de plaquetas (0 si} < 1.500 \times 10^9/\text{L; 1 si} \geq 1.500) \times 1.000]$$

Y también a través de la herramienta de cálculo en las páginas oficiales del grupo ELN

[http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml\\_score/index\\_eng.html](http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score/index_eng.html)

Los grupos de riesgo se definen de la siguiente manera:

- Riesgo bajo  $\leq 780$
- Riesgo intermedio  $> 780 \leq 1.480$
- Riesgo alto  $> 1.480$

### Pruebas diagnósticas en LMC

El diagnóstico de la LMC comprende la correlación clínica y de laboratorio que demuestre la presencia de la alteración cromosómica y/d molecular. En esta sección se detallan los métodos disponibles:

**Citogenética.** El estudio en pacientes con LMC se practica al momento del diagnóstico en muestras de médula ósea para determinar la presencia del cromosoma Philadelphia y clasificarla como Ph+ o Ph-; además permite evidenciar la aparición de anomalías citogenéticas clonales en células Ph+ en fases avanzadas de la LMC que se conocen como “Mayor Route”: trisomía 8, trisomía Ph,

Iso 17, trisomía 19, ider(22) (8). La delección del cromosoma 9 y translocaciones variantes no tienen valor pronóstico.

En algunos casos de LMC en tratamiento o en células Ph negativas alrededor de un 5-10% casos, pueden aparecer alteraciones cromosómicas las cuáles en ausencia de displasia no afectan el pronóstico, con excepción de anomalías del cromosoma 7 (9).

**Hibridación in situ (FISH).** El estudio de FISH se realiza en células de SP o MO y consiste en hibridar secuencias específicas de ADN o ARN del BCR y ABL en preparaciones cromosómicas, extensiones celulares y cortes de tejido. Su ventaja sobre la citogenética convencional básicamente es que se puede realizar tanto en núcleos en interfase como en metafase y que la sensibilidad es mayor, es muy útil para evaluar casos de pacientes Ph- y aquellos que hayan obtenido una Respuesta Citogenética Completa en el tratamiento (10).

Con fines prácticos no recomendamos FISH debido a los altos costos y la falta de disponibilidad de la misma, además de que contamos con estudios de RT-PCR de gran sensibilidad.

#### **Toma de muestra para estudios citogenética (11):**

- Se deben tomar 3 a 5 mL máximo de médula ósea, cambiar la aguja de aspirado y colocar la aguja de la inyectora e introducir a través del tapón gris del tubo de tapa verde con heparina sódica; dejar fluir la muestra suavemente sin presionar el émbolo, mezclar suavemente sin agitar. No usar tubos con heparina de litium, EDTA o cualquier otro anticoagulante ya que es tóxico para las células.
- Si no se tienen disponibles tubos de tapa verde, se puede usar heparina sódica líquida, se toman 0,1 a 0,25 cc de heparina (2 a 4 gotas) para una muestra de médula ósea de 3 a 5 cc y se coloca en un tubo de tapa roja sin anticoagulante de igual forma, mezclando suavemente.
- No es recomendable el envío de muestras en

inyectora ya que se puede derramar y sería necesario dejar un espacio de aire para movilidad y oxigenación celular.

- El envío ha de ser realizado inmediatamente manteniendo la muestra a temperatura ambiente, no refrigerada, y en lo posible evitar contacto con calor.

#### **BCR/ABL Cualitativo al Diagnóstico**

La detección molecular del gen de fusión BCR/ABL en LMC tiene importancia diagnóstica, independientemente de la variante asociada. El valor pronóstico es trascendental en pacientes trasplantados. Empleando técnicas de biología molecular convencional, mediante un termociclador de punto final, a partir de muestras de médula ósea o sangre periférica se separan los leucocitos y posteriormente se aísla el ARN total para luego realizar una retrotranscripción (RT-PCR) de ARN mensajero a ADN complementario. Este ADN complementario se hace reaccionar con primer o cebadores específicos en dos rondas de amplificación (PCR anidada) para cada una de las variantes de interés. La reacción en cadena de la Polimerasa (PCR), permite obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN de interés. El BCR/ABL es luego evidenciado con una corrida electroforética del producto de amplificación empleando escaleras de peso molecular, controles conocidos y sustancias que permiten observar la proteína como el bromuro de etidio, el SYBR® Green o similares. En la Figura 3 se describen recomendaciones para el procesamiento de la muestra en la práctica diaria.

- **Precaución:** Nunca usar heparina como anticoagulante, tampoco para cebar inyectoras ni agujas en el momento de la toma de muestra, pues la heparina inhibe la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Tampoco es recomendable usar citrato de sodio como anticoagulante.
- Todo el material utilizado en la toma de muestra debe ser NUEVO y ESTÉRIL. La conservación de las



**Figura 3**

**Obtención de muestras para determinación molecular del BCR/ABL**



Muestra	Cantidad	Conservación	Estabilidad
Aspirado de médula ósea	1 -2 mL con EDTA	Temperatura ambiente (no fijado ni refrigerado)	Enviar la muestra lo antes posible luego de su obtención.
Sangre Periférica	4 mL con EDTA	Temperatura ambiente (no refrigerado)	

muestras ha de ser a temperatura ambiente en un rango de 25 - 30°C, puede emplearse friopack® en el fondo de la cava para conservar la temperatura adecuada durante su transporte. Nunca refrigerar ni congelar la muestra.

- El procesamiento de las muestras se efectuará dentro de las 24 horas posteriores a su obtención. La tasa de degradación del oncogén BCR/ABL es del 20% a las 24 horas y 50% a las 48 horas.
- La lipemia y la hemolisis no interfieren con la prueba. Sin embargo, la hemolisis indica la posibilidad de una muestra envejecida, dificultando así la obtención de ARN de alta calidad y pureza.

Como se describió anteriormente la oncoproteína BCR/ABL suele tener variantes: p210; p190 y p230 y la principal utilidad del estudio cualitativo es la determinación de la variante del transcrito (12); siendo la p210 la más frecuente y con lo cual, como se describe a continuación, permite utilizar RQ-PCR. La citogenética no diferencia estas variantes y la p190 no puede evaluarse a través de RQ-PCR. Estas variantes no afectan la respuesta a inhibidores de TK (13).

**BCR/ABL Cuantitativo en la Monitorización y Pronóstico de la LMC**

La utilidad clínica de la monitorización de los niveles de ARN mensajero de BCR/ABL mediante RQ-PCR se estableció en el estudio IRIS (International Randomized Study of Interferon and STI571) (14) en el que los resultados de los pacientes

se estandarizaron a partir de un valor inicial común normalizado para los tres laboratorios que participaron en el ensayo. Posteriormente (15) se propuso que los ensayos de monitorización de BCR/ABL se adaptaran a una escala internacional y se anclaran a dos valores definidos en el estudio IRIS, lo cual permitiría expresar los resultados en una escala común. El primero de estos es el valor inicial normalizado, que representa el 100% de la escala internacional, y el segundo es una reducción de 3 log (con valor pronóstico favorable) del valor inicial normalizado que representa el 0,10% de la escala internacional. De esta forma, las pruebas moleculares normalizadas a la escala internacional pueden proporcionar una ayuda esencial a los médicos para tratar la enfermedad de los pacientes con LMC. La finalidad fue establecer una escala global para reportar los resultados cuantificados de BCR/ABL y así facilitar la interpretación de datos obtenidos de diferentes laboratorios (15).

Todo paciente con diagnóstico de LMC debe realizarse la determinación cuantitativa del oncogén BCR/ABL para monitorear el tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa. La metodología utilizada será RQ-PCR, seguida por PCR en tiempo real mediante el instrumento Genexpert® de Cepheid®, cuyos resultados estarán expresados en escala internacional (IS), y cuyo factor de conversión es 0,47 (16). Este estudio debe realizarse antes de iniciar tratamiento y repetirse cada tres (03) meses, aunque la tendencia actual es realizar el control

cada seis (06) meses, siempre y cuando se trate de pacientes con alta adherencia al tratamiento y en condiciones estables, cuyos estudios seriados reflejen una respuesta molecular mayor. En la Figura 4 se aprecia la correlación entre los niveles de transcrito BCR/ABL y el nivel de respuesta a tratamiento con ITK.

Es importante considerar que en el momento del diagnóstico si existe una elevada cuenta de glóbulos blancos condiciona la inhibición de la PCR, y aun cuando es posible realizar una dilución de la muestra el resultado estará subestimado y muchas veces no se reportará un valor numérico, sino la positividad al visualizar la amplificación de la curva de BCR/ABL. De igual forma, la amplificación del gen control ABL pudiera no ser eficiente en el momento diagnóstico de la enfermedad, conduciendo a la invalidación de la prueba y se requiere repetir el estudio en otro momento. Las variantes P190 y P230 no se evalúan con esta metodología (17).

### **Fundamento o principio del Test**

El ensayo Xpert® BCR/ABL Monitor es una prueba automatizada para cuantificar la cantidad de transcrito de BCR/ABL como una proporción BCR/ABL entre ABL. El ensayo se realiza en sistemas de instrumentos GeneXpert® de Cepheid.

La prueba se realiza únicamente a partir de muestras de sangre periférica. Puede emplearse como anticoagulante EDTA y citrato de sodio. La prueba también está estandarizada para efectuarse a partir de tubos PAXgene®.

Los sistemas de instrumentos GeneXpert® automatizan e integran la purificación de las muestras, la amplificación de los ácidos nucleicos y la detección de secuencias diana en muestras simples y complejas mediante ensayos de RT-PCR

y PCR en tiempo real. El ensayo Xpert BCR/ABL Monitor incluye reactivos para detectar los genes de fusión BCR/ABL derivados de dos puntos de corte principales, la translocación de e13a2 (b2a2) y e14a2 (b3a2), por lo tanto se estudia la variante p210 y se emplea el transcrito ABL como control endógeno en muestras de sangre periférica.

### **Reporte del RQ- PCR**

1.- Se expresará en % estandarizado (IS) y se reporta los límites esperados para RMM. Solo se puede aplicar para pacientes con BCR/ABL p210

2.- Se define RMM: RQ estandarizado (IS) es  $\leq 0,1\%$  o cuando hay una reducción de 3 log. Una RMM se asocia a una muy baja probabilidad de progresión.

3.- El principal interés del estudio cuantitativo es observar la obtención y mantenimiento de una respuesta molecular óptima y la detección de un aumento del transcrito, lo cual siempre antecede a la pérdida de respuesta citogenética en pacientes que desarrollan falla. En la figura 4 se muestra la correlación entre ambos parámetros)

El Consenso acepta que los métodos de evaluación de pacientes con LMC apropiados y disponibles para nuestro contexto son al diagnóstico: Citogenética, PCR cualitativa y cuantitativa RQ-PCR y de seguimiento la Citogenética y la RQ-PCR para los pacientes con variante p210.

### **Conclusiones y Recomendaciones:**

1.- La LMC es una enfermedad hematológica que requiere de la experticia de un hematólogo para su diagnóstico y tratamiento.

2.- Es necesario fomentar y optimizar la recolección de información epidemiológica de la población venezolana con LMC.

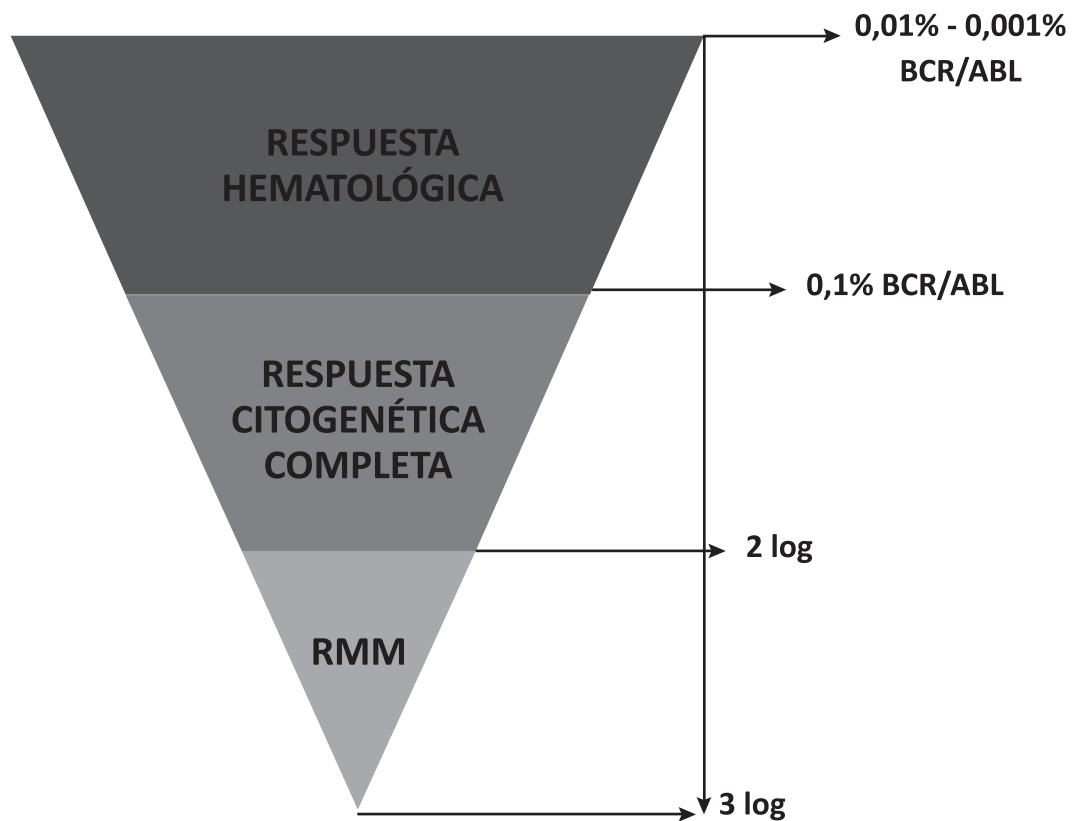
3.- Al momento del diagnóstico es fundamental describir los parámetros hematológicos que permitan clasificar la fase de enfermedad y el cálculo índices pronósticos.

4.- Las pruebas de laboratorio mandatorias para

su diagnóstico son aspirado y biopsia médula ósea, citogenética en muestra de médula ósea, determinación oncogen BCR/ABL por técnicas RT PCR y/o RQ PCR.

**Figura 4**

**Correlación entre Niveles de Respuesta y niveles de transcrito de BCR/ABL en log U**



## Capítulo II

### Evaluación de la Respuesta

Las definiciones para los niveles de respuesta se mantienen igual a versiones anteriores y estos criterios se desarrollaron a medida que se incorporaron tratamientos para controlar la enfermedad. Las primeras opciones de tratamiento solo permitían controlar el ascenso de los valores y cuando se estandarizó la citogenética como prueba diagnóstica y se estableció el tratamiento con interferón, también se desarrolló una escala de respuesta a tratamiento basada en la citogenética (18). A medida que avanzó la biología molecular para determinación del oncogén BCR/ABL, también se diseñaron escalas semicuantitativas del oncogén y más reciente el estudio IRIS (14) incorporó la PCR cuantitativa del BCR/ABL como parámetro de seguimiento una vez alcanzada la respuesta citogenética. En el año 2006 se establecieron por el

grupo European LeukemiaNet (19) los parámetros de respuesta hematológica, citogenética y molecular (Tabla 2).

### Evaluación de la respuesta a tratamientos con inhibidores de tirosina cinasa (ITK)

Con la introducción del tratamiento con imatinib como el primer inhibidor de tirosina cinasa, se definieron los primeros objetivos terapéuticos sobre la base de las respuestas obtenidas a lo largo de los meses de tratamiento (20), estos hallazgos se corresponden con el mejor control y la evolución de la enfermedad. A partir de ahí se establecieron y se mantienen en actualización los criterios para la evaluación de la respuesta, según:

**a. Óptima:** Se considera como tal cuando, basándonos en los resultados actualmente disponibles sobre la evolución de los pacientes con

**Tabla 2**  
Niveles de respuesta según EU LeukemiaNet Julio 2006 (19)

Tipo de respuesta	Hallazgos
<b>Respuesta Hematológica</b>	Plaquetas $\leq 450 \times 10^9/L$ y glóbulos blancos $\leq 10 \times 10^9/L$ , sin granulocitos inmaduros, con $\leq$ de 5% de basófilos, sin bazo palpable o signos/síntomas de la enfermedad
<b>Respuesta citogenética</b>	Completa: 0% Ph + Parcial: 1 – 35% Ph + Menor: 36 – 65% Ph + Mínima: 66 – 95% Ph + Sin Respuesta: +95% Ph +
<b>Respuesta molecular</b>	RMC (Respuesta Molecular Completa): No se detectan transcritos BCR/ABL por RT-PCR. El término respuesta molecular completa se debe evitar y substituirse con el término leucemia molecularmente indetectable con el número de copias de los transcritos del gen control. RMM (Respuesta Molecular Mayor): BCR/ABL $\leq 0.10\%$ .

ese grado de respuesta, la supervivencia a largo plazo se estima que será adecuada.

**b. Subóptima:** Significa que, si bien el paciente puede seguir beneficiándose del tratamiento con el ITK a la dosis actual, a largo plazo es poco probable que el resultado sea tan favorable como sería de desear. Se trata en realidad de una situación transitoria hacia una respuesta óptima o hacia el fracaso. Sin embargo, al desconocerse en qué sentido evolucionará la respuesta actual del paciente, es aconsejable introducir un cambio en el tratamiento. En las recientes guías de la European Society of Medical Oncology (ESMO) de 2012, ELN 2013 y NCCN en su versión v3.2013 (21,22), el término de respuesta subóptima ha quedado reemplazado por el de alarma o warning, lo que compromete a una mayor y más cuidadosa monitorización del paciente, pues éste se verá potencialmente beneficiado de un mejor tratamiento.

**c. Resistencia al tratamiento:** Los pacientes que no han podido alcanzar o pierden una respuesta definida en determinados plazos, como se indica en las directrices de seguimiento de pacientes en tratamiento:

–Resistencia primaria (intrínseca): incapacidad de alcanzar cualquier nivel de respuesta (RHC, RCC y RMM) en las distintas evaluaciones desde el diagnóstico.

–Resistencia secundaria (adquirida): la pérdida de la respuesta después de haberla alcanzado, durante el tratamiento con ITK no atribuible a la suspensión de los mismos.

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

a la mutación T315I), el trasplante alogénico. Signos de alarma, alerta o warnings: La presencia de estos signos indica que el ITK, administrado a la dosis convencional, podría no proporcionar una respuesta adecuada, lo que obliga a hacer un seguimiento más atento de lo habitual.

**e. Intolerancia:** Se refiere a la suspensión del tratamiento por el desarrollo de eventos adversos grado 3-4 a pesar de recibir medidas óptimas de soporte, o la persistencia de eventos grado 2 por más de un mes o que reaparecen hasta 3 veces independientemente del ajuste de dosis o suspensión de tratamiento.

**f. Adherencia:** Se refiere al cumplimiento del tratamiento de acuerdo a la prescripción; la OMS considera la falta de adherencia un tema prioritario de salud pública debido a sus consecuencias negativas: fracasos terapéuticos, mayores tasas de hospitalización y aumento de los costos (23). La supervisión de la adherencia es uno de los objetivos a revisar en la consulta porque tiene impacto en resultados de la evaluación de la respuesta y por tanto el cambio y/o retiró de la medicación(18). Hay que tener en cuenta que en muchas ocasiones, los efectos adversos son responsables de la interrupción del tratamiento y por lo tanto, su manejo y control se consideran puntos fundamentales para optimizar la adherencia y por consiguiente la respuesta terapéutica. Las poblaciones vulnerables (Ej. Adolescentes y ancianos) pueden requerir mayor supervisión y la discusión de aspectos culturales en la población general son importantes para el cumplimiento adecuado del tratamiento.

Con el fin de entender y definir la respuesta al tratamiento en este Consenso se consideró apropiado utilizar las recomendaciones para monitorizar los objetivos del tratamiento y control de la LMC de la European LeukemiaNet (ELN) 2013 (24), que contempla las evaluaciones a pacientes

**Tabla 3**

**Criterios de Respuesta ELN 2013 al Tratamiento con ITK en primera línea de tratamiento (24).**

Tiempo	Óptima	Peligro	Falla
<b>3 meses</b>	BCR/ABL $\leq 10\%$ y RCP (Ph $< 35\%$ )	BCR/ABL $> 10\%$ y Ph 36-95%	No RHC y/o Ph+ $> 95\%$
<b>6 meses</b>	BCR/ABL $< 1\%$ y RCC (Ph 0%)	BCR/ABL 1-10% y Ph 1-35%	BCR-ABL1 $> 10\%$ y/o Ph+ $> 35\%$
<b>12 meses</b>	BCR/ABL No detectable (RCM)	BCR/ABL 0,1-1% y Ph $> 0\%$	BCR-ABL1 $> 1\%$ y/o Ph+ $> 0$
<b>Cualquier momento</b>	BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$	Aparición de nuevas alteraciones clonales en Citogenética/Ph- (-7,7 q-)	Perdida de RHC Perdida de RCyC Perdida confirmada de RMM

**Tabla 4**

**Criterios de Respuesta ELN 2013 a tratamiento con ITK en segunda línea de tratamiento.**

Tiempo	Óptima	Peligro	Falla
<b>Inicio</b>	NA	No RHC o pérdida de RHC con Imatinib, o falta de RCy a ITK de primera línea o alto riesgo	
<b>3 meses</b>	BCR/ABL1 $\leq 10\%$ y/o Ph+ $< 65\%$	BCR/ABL1 $> 10\%$ y/o Ph+ 65-95%	No RHC o Ph+ $> 95\%$ o nuevas mutaciones
<b>6 meses</b>	BCR/ABL1 $\leq 10\%$ y/o Ph+ $< 35\%$	Ph+ 35-65%	BCR/ABL1 $> 10\%$ y/o Ph+ $> 65\%$ y/o nuevas mutaciones
<b>12 meses</b>	BCR/ABL1 $< 1\%$ y/o Ph+ 0	BCR/ABL1 1-10% y/o Ph+ 1-35%	BCR/ABL1 $> 10\%$ y/o Ph+ $> 35\%$ y/o nuevas mutaciones
<b>Cualquier momento</b>	BCR/ABL1 $\leq 0,1\%$	CCA/Ph- (-7 o 7q-) O BCR/ABL1 $> 0,1\%$	Pérdida de RHC o pérdida de RCyC o RCyP nuevas mutaciones Perdida confirmada de RMM CCA/Ph+

que se encuentran en tratamiento con ITK de primera o segunda generación en primera o segunda línea de tratamiento, que se describen en la Tabla 3 y Tabla 4. Estas se corresponden con las aprobaciones vigentes de tratamiento de LMC en nuestro país.

([http://www.inhrr.gob.ve/ef\\_aprobadas.php](http://www.inhrr.gob.ve/ef_aprobadas.php))

La recomendación del ELN 2013 contempla el tratamiento en primera línea con: Imatinib 400 mg OD, Nilotinib 300 mg BID, Dasatinib 100 mg OD, reconociendo que los ITK de segunda generación pueden obtener respuestas más precoces y profundas sin data definitiva a largo plazo. En segunda línea de tratamiento: Nilotinib 400 mg BID, Dasatinib 100 mg OD, trasplante MO y Bosutinib 500 mg OD (este último medicamento aún no está disponible en el país); en esta situación hay que tener presente si el cambio obedece a intolerancia o falla terapéutica. En pacientes que fallan a una segunda línea de tratamiento es recomendable la participación en un ensayo clínico con nuevas drogas; de estar disponibles.

Definir la respuesta (óptima, subóptima o falla) tiene una profunda implicación terapéutica al marcar la línea entre continuar igual o cambiar el tratamiento; para esto se usaran las Respuestas Molecular y/o Citogenética, dependiendo de las facilidades y grado de estandarización del laboratorio (s) local.

La **respuesta citogenética** debe ser realizada por análisis de bandas de cromosomas (ABC) de al menos 20 metafases de células de médula ósea, con monitoreo a los 3, 6 y 12 meses hasta alcanzar y confirmar la Respuesta Citogenética Completa (RCC) y en adelante solo si se sospecha pérdida de respuesta o falla de tratamiento.

La **respuesta molecular** expresada en % de transcritos BCR/ABL en escala internacional (IS)

por reacción en cadena polimerasa en tiempo real cuantificado en sangre periférica (RT-QPCR) será usada como definición de:

Respuesta Molecular Profunda:

RMM:  $\leq 0,1\%$  de BCR/ABL en escala Internacional

RMC4: niveles  $\leq$  de 0,01% de BCR/ABL en

escala Internacional

RMM4,5: niveles  $\leq 0,0032\%$  de BCR/ABL en escala Internacional

RMM5 niveles  $\leq 0,001\%$  de BCR/ABL en escala Internacional

**Respuesta óptima** se define como la RMM a los 12 meses y la RMC (indetectable) a los 18 meses. El tratamiento se debe continuar porque se asocia a buena evolución.

Un aumento de transcritos en un paciente en RCC no significa falla pero amerita monitoreo estrecho y análisis de mutaciones.

**Falla** se define como:

- Falta de respuesta hematológica completa (RHC) y/o Ph+  $>$  de 95% a 3 meses de tratamiento
- Ninguna Respuesta Citogenética (Ph  $>$ 95%) a 3 meses;  $<$  Respuesta Citogenética Parcial ( $>$ 10% Ph) a 6 meses;  $<$  Respuesta Citogenética Completa (0% Ph) a los 12 meses de tratamiento.
- q BCR/ABL  $>$  10% (escala Internacional) y/ o Ph+  $>$  35% a 6 meses de tratamiento
- q BCR/ABL  $>$  1% (escala internacional) o Ph+  $>$  0% a 12 meses de tratamiento

La falla puede ser primaria de no alcanzar alguna respuesta en primera línea de tratamiento o secundaria si hay pérdida de la respuesta obtenida. El tratamiento debe cambiarse porque existe un riesgo de progresión de la enfermedad.

**Respuesta de advertencia** se define como una situación en la que las características de la enfermedad y la respuesta al tratamiento requieren



un monitoreo más cuidadoso y frecuente, como un control molecular y de citogenética, al menos, cada 3 meses y análisis de mutaciones si está disponible. El tratamiento no ser exitoso pero aún sin suficiente evidencia para su cambio.

Existen otras guías de evaluación disponibles como la de la Sociedad Americana NCCN (National Cancer Center Network) (22) cuya diferencia en relación a la del ELN se refiere a la evaluación a los 3 meses de tratamiento; los pacientes que no han obtenido MCyR <35% o tiene un BCR/ABL > 10% deben cambiar de tratamiento: incrementando dosis de imatinib vs ITK de segunda generación para la NCCN.

Esta última recomendación del NCCN la establecieron sobre estudios que recientemente reportan que la respuesta molecular temprana se asocia a mejores resultados. La ELN reconoce las ventajas de la RM precoz con imatinib como para los ITK de segunda generación (26). Los pacientes tratados con Imatinib que a los 3 meses presentaban un BCR/ABL >10%, tiene probabilidad de SG a 8 años inferior (56,9% vs 93,9%), menor SLP a 8 años (92,8% vs 57%) y menor incidencia acumulada de RCC y RMC que los pacientes que alcanzan el nivel de transcritos <10%; subrayando la importancia de la monitorización pero aún no se dispone de suficiente evidencia que induzca el cambio de tratamiento (27).

### Mutaciones

El tratamiento actual de la LMC con ITK es altamente efectivo para reducir la carga de la enfermedad, disminuir la progresión y prolongar la supervivencia libre de progresión, sin embargo, la resistencia ha surgido como una causa importante de falla al tratamiento. Se conocen diversos mecanismos de resistencia al imatinib, aquí se mencionan algunos (28):

- Dependientes del BCR/ABL

Amplificación/sobreexpresión.

Mutación en el ABL.

Remigración de BCR/ABL al citoplasma.

- Independientes del BCR/ABL

Aumento de la expresión del gen de multirresistencia a drogas (MDR).

Aumento de la glucoproteína ácida.

Sobreexpresión de las cinasas relacionadas a Src.

Evolución clonal.

- Stem cell quiescente.

El mecanismo de resistencia más común y mejor entendido es la aparición de mutaciones de punto en el dominio cinasa del BCR/ABL. La cinasa ABL1 comprende dos lóbulos (N terminal y C terminal). Existe un bolsillo entre los lóbulos N y C en el cual se une el ATP y cuatro regiones primarias del dominio cinasa en el que se encuentran las mutaciones (29):

- Sitio de unión a ATP (p-loop).
- Sitio de activación (a-loop).
- Dominio catalítico.
- Sitio de unión a imatinib.

Basados en el mecanismo de resistencia las mutaciones se pueden clasificar en dos grupos (30):

- Posición de contacto como Y253, T315, F317, esta clase de mutaciones afecta a los aminoácidos directamente envueltos en la unión de la droga.
- Mutaciones que desestabilizan la conformación inactiva del BCR/ABL, incluyendo cambios en posiciones localizadas dentro de la activación loop como H396 y M388 o mutaciones de las posiciones de contacto SH2 como M351.

Cada inhibidor de cinasa de tirosina tiene un patrón de unión a la proteína BCR/ABL y un patrón de mutaciones: <sup>(4)</sup>

Imatinib se une al sitio de unión del ATP dentro del sitio catalítico y estabiliza la forma inactiva



de la cinasa con el a-loop cerrado (DFG out). Los pacientes que desarrollan mutaciones resistentes a Imatinib tienen más baja tasa de supervivencia libre de progresión y global (SLP y SG) <sup>(4)</sup>

El análisis mutacional está indicado (24, 31,32):

- Al diagnóstico solo en fase acelerada o crisis blástica.
- Pacientes que cumplan con los criterios de falla o resistencia primaria o secundaria de acuerdo a lo establecido por la pauta de ELN anteriormente mencionada, durante el tratamiento de primera línea.
- Criterios de falla en segunda o más líneas después de imatinib.

De acuerdo a las guías NCCN 2014, dasatinib se recomienda para las mutaciones:

- Y253H
- E 255K/V (p-loop)
- F359V/C/I (región de unión de sustrato)

Nilotinib estaría indicado para las mutaciones:

- V299L
- T315A
- F317L/V/I/C (región de unión a ATP)

Otros inhibidores de tirosina cinasa no están disponibles en el país y su recomendación es:

- Ponatinib para la T315I, éste es el único que se une a la mutante T315I
- Bosutinib para Y253H, E255K/V, T315A, F 317L/V/I/C, F359V/C/I
- La Omacetaxina es un inhibidor de la síntesis proteica, como su mecanismo de acción no depende de la unión al BCR/ABL, las mutantes permanecen siendo sensibles.

Todo paciente con T315I que sea candidato a TSC alogénico debe ser estudiado para la posible realización del mismo.

En la Figura 5 se aprecian las mutaciones descritas con mayor frecuencia en pacientes tratados con ITK y de acuerdo a la presencia de alguna de ellas se debe ajustar el tratamiento, con la excepción de la T315I, las mutaciones más frecuentes y clínicamente relevantes tienen sensibilidad a alguno de los dos inhibidores de TK de segunda generación comercializados, es decir nilotinib o dasatinib. El tipo de mutación es el criterio principal para la elección del ITK.

#### **Tratamientos disponibles para LMC en primera fase crónica**

El diagnóstico de LMC debe acompañarse del establecimiento de tratamiento apropiado. La mayoría de los pacientes pueden requerir inicio de tratamiento citorreductor con Hydrea (Hydroxicarbamida) a razón 20-30 mg/kg de peso diario + alopurinol; este tratamiento tiene como objetivo reducir el total de glóbulos blancos pero no representa una opción terapéutica para el control de la enfermedad.

Los ITK son un grupo relativamente nuevo de drogas que controlan la actividad constitutiva de la oncoproteína generada por la mutación, el primero de ellos es el imatinib del cual se describe en detalle a continuación; a partir de 2004 se lanzaron dos nuevas moléculas Nilotinib y Dasatinib que representan la segunda generación de estas drogas.

#### **Imatinib (Glivec®, Novartis)**

El mesilato de imatinib fue el primer inhibidor específico de la oncoproteína BCR/ABL así como de otros receptores PDGFR y KIT, actúa bloqueando el bolsillo de ATP del Abl en su conformación inactiva y previene la fosforilación del sustrato interrumpiendo la cascada de señalización derivada de la activación.

El imatinib se absorbe bien, la Cmax se alcanza

**Figura 5**

**Mutaciones Reportadas para ITK Imatinib- Nilotinib y Dasatinib**

En el país hasta la fecha no existe la tecnología disponible para el estudio de mutaciones y es una recomendación del Consenso a las autoridades competentes promover la actividad de laboratorio que permita establecer este recurso para la apropiada selección de la terapia de los pacientes.

<i>BCR ABL Gene Mutation</i>	<b>IC50 Range by Agent(ng/mL)</b>		
<b>Mutation</b>	<b>Imatinib</b>	<b>Nilotinib</b>	<b>Dasatinib</b>
Unmutated	153-400	<5-13	0.4-0.9
M244V	944-1,829	20.1-20.6	0.7
L248V	1,101-5,900	26-486	4.7
G250E	796 to > 11,800	25-116	0.9-4.1
O262H	433-5,274	8-37	1.7-2.8
Y253F	1,114-5,274	30-66	0.7-1.5
Y253H	>3,800-10,442	238-688	1.3-10
E255K	1,873 to > 5,900	63-299	2.8-6.6
E255V	3,605-5,282	96-384	3.2-5.6
D276G	677	19	1.3
E279K	1,104	19-40	1.5
V299L	319-480	13	8-9.1
F311L	283-767	12	0.7
T315I	>3,800 to >11,800	369 to >5,300	69.3 to >500
T315A	448	NA	63
F317L	620-4,425	21-48	3.7-9.1
F317V	207-295	185	27
F317C	708	NA	NA
M351T	519-2,891	4.1-20.1	0.6-0.8
E355G	1,404	NA	NA
F359V	826-1,077	48-93	1.1-1.4
F359C	708	NA	NA
V379I	690-862	27	0.4
L384M	398-1,652	21-22	2
L387M	590-649	26	1
H396R	1,032-3,186	22-29	0.7-1.5
H396P	850-2,537	22-23	0.3-1.0
H486S	1,609-5,369	17-16	2.8


Sensibilidad in vitro del BCR-ABL con las mutaciones más frecuentes. Información tomada de varios estudios.





*Mutaciones poco sensibles a dasatinib:* Y248V, V299L, Q252H, F317L/V, E255K, T315I y T315A

*Mutaciones poco sensibles a nilotinib:* L248V, Y253H, E255K/V, F317V y T315I

*Mutaciones poco sensibles a imanitib:* L248V, Q252H/R, G250E, Y253H/F, E255K/H, H396P/R, F317L y T315I

Dasatinib		Nilotinib	
O'Hare et. al. <sup>38</sup>	Radaelli et. al. <sup>39</sup>	O'Hare et. al. <sup>38</sup>	Radaelli et. al. <sup>39</sup>
T3151	T3151	T3151	T3151
T315A*	V299L	Y253H	E255V
F31/V	E255K	E255V	E255K
V299L	L248V	E255K	F359V
E255V	F317L	F369V	G250E
F317L	G250E	Y253F	Y253F
E255K	E255V	Q252H	H396R
Q252H	Q252H	T316A	L243V
F359V	F486S	V379I	Q252H
L397M	L384M	F317L	H396P
G250E	E279K	L387M	L384M
E355G	H396R	G250E	F317L
Y253F	Y253F	H396R	E279K
Y253H	F369V	H396P	D276G
M244V	D276G	M244V	F466S
H396R	H396P	F311L	V299L
F311L	M351T	M351T	G388R
M351T	G398R		M351T
V379I			
H396P			

OHare		resistente
		intermedio
		sensible

Redaelli		altamente resistente
		resistente
		moderadamente resistente
		sensible

En negrita las discrepancias.

2-4 horas posterior a la ingesta oral con una alta distribución tisular con 95% de unión a proteínas y su principal metabolito es el CGP74588. Su biodisponibilidad es del 98%, lineal y proporcional a la dosis: la vida media de eliminación es de 18 horas. El imatinib es sustrato del CYP3A4/5 y del CYP2C8, es inhibidor del CYP3A4/5 y del CYP2D6. Esto tiene relevancia clínica en los inhibidores de CYP3A4 (Ejemplo, ketoconazol) aumentan la concentración del imatinib y los inductores (Ejemplo, rifampicina) la reducen.

Fue aprobado 2001 por la FDA como tratamiento de primera línea posterior al resultados del estudio IRIS (14) que comparó IFN+Citarabina vs Imatinib en 1102 pacientes tratados de novo con LMC. Esta indicado en el tratamiento de la LMC en fase crónica (LM-FC), fase acelerada (LM-FA) y crisis blástica (CB); también se demostró su utilidad en tratamiento de LLA Ph+, mastocitosis sistémica y síndromes eosinofílicos con translocación PDGFR. En neoplasias sólidas está indicado para tumores de estroma gastrointestinal, dermatofibrosarcomas y tumores Kit positivos (Nivel de evidencia 1. Grado de recomendación A). En Venezuela fue aprobado para el uso en LMC en 2003.

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

El estudio de Selectividad y Optimización del Inhibidor de Tirosina Kinasa (TOPS) (33) comparó la eficacia y seguridad de imatinib 800 mg/d vs Imatinib 400 mg/d en pacientes recién diagnosticados; la

variable a evaluar principalmente fue RMM que resulto no estadísticamente significativa (46,4% en 800 mg/d vs 40,1% en 400 mg/d) a 12 meses de inicio de tratamiento y las otras variables de EFS, SG y SLP tampoco mostraron diferencias en los grupos de pacientes. Esto permite establecer la dosis de 400 mg como dosis de inicio de tratamiento con imatinib en pacientes con LMC en fase crónica de novo.

En fase acelerada y crisis blástica se disponen los datos de los estudios iniciales CSTI571A0110 de Imatinib que reportaron una duración prolongada de la respuesta hematológica, mayores respuestas RCM y los pacientes con RCM también tuvieron una mejor SG (65,8%) a 2 años de seguimiento en pacientes que recibían una dosis de 600 mg/diarios. En crisis blástica la tasa de respuesta hematológica también fue superior con 600 mg/diarios con una discreta mejoría en la SG.

**Nilotinib (Tasigna®, Novartis).** Es una aminopirimidina, cuyo diseño se basó en la estructura del cristal del complejo imatinib-Abl, para optimizar su selectividad y afinidad por la cinasa Abl. Funciona como un inhibidor competitivo del ATP, 20 veces más potente que el imatinib, que actúa sobre la conformación inactiva del BCR/ABL, impide la activación mitogénica de la proteína BCR/ABL y de las vías antiapoptóticas, conduciendo a la muerte del fenotipo BCR/ABL en la LMC. Como agente único no tiene efecto en la viabilidad de las células madres quiescentes de la LMC.

Además de la proteína BCR/ABL, nilotinib inhibe potentemente la actividad cinasa de tirosina de discoidina (DDR), el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), el factor de células madres (KIT), el receptor de cinasa efrina B4 (Manley 2010) (34) y otros receptores de efrina en particular efrina B2.

En general, se ha encontrado que nilotinib es eficaz y bien tolerado en pacientes con LMC en

fase crónica y acelerada resistentes o intolerantes a imatinib. Inicialmente el grupo italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) (35) enroló a 73 pacientes en un ensayo fase II, en el que los pacientes recibieron nilotinib a la dosis de 400 mg dos veces al día y fueron seguidos por una mediana de 30 meses. Este estudio confirmó su eficacia a 24 meses con respuesta citogenética completa (RCC), Respuesta molecular mayor (RMM) y respuesta molecular completa (RMC) de 96%, 85% y 12% respectivamente. Sólo 4 pacientes descontinuaron la droga por toxicidad. Posteriormente en el MD Anderson Cancer Center de EE.UU. (36) se evaluaron a 51 pacientes con LMC en fase crónica de novo a quienes trataron con nilotinib 400 mg, 2 veces al día en primera línea. A los 24 meses, el 93% de los pacientes obtuvo RCC y el 79% RMM. La supervivencia libre de evento proyectada fue de 90% a 24 meses. El tratamiento fue bien tolerado y los EA grado 3-4 más frecuentes fueron neutropenia en 12% y trombocitopenia en 11%. En general este estudio indicó que nilotinib era una opción efectiva para el tratamiento de primera línea de la LMC en FC.

Finalmente, el estudio fase III (37) CAMN107A2303 (ENESTnd) incluyó a 846 pacientes y comparó nilotinib 400mg BID y 300 mg BID con imatinib 400 mg diarios en pacientes con LMC en fase crónica de novo. Actualmente este estudio está en desarrollo y el análisis de eficacia ha demostrado superioridad permanente de Nilotinib vs Imatinib a los 12, 24 y 36 meses de seguimiento en término de respuestas citogenéticas y moleculares, así como en la reducción de la progresión a fase acelerada (FA) y crisis blástica (CB). A 12 meses la RMM para nilotinib fue 44% para el brazo de 300 mg BID y de 43% para 400 mg BID, significativamente superior al 22% con imatinib ( $p < 0,001$ ).

En el seguimiento a 24 meses (38) el análisis de supervivencia indicó que nilotinib 300 mg BID fue el tratamiento óptimo. Comparado a imatinib, nilotinib 300 mg BID, resultó en mejor supervivencia libre de progresión (98% vs 95,2%;  $p < 0,0437$ ) y mejoría de las tasas de respuestas citogenéticas (RC) y molecular mayor (RMM) a 24 meses (87% vs 77%,  $p = 0,0018$ ) y (71% vs 44%,  $p = 0,0001$ , respectivamente. Además se observó tasa más baja de progresión a FA/CB en los brazos de nilotinib. Un análisis hecho a los 36 meses de seguimiento encontró tasas más altas de RMM para los brazos de nilotinib 300 mg BID y 400 mg BID que para imatinib 400 mg/ diario (73,4% vs 70,5% vs 53%;  $p < 0.001$ ), mejores tasas de RMM a 4 log ( $< 0,01\%$ , RM4.0) (50% vs 43,8% vs 26,1%;  $p < 0,0001$ ) y mejores tasas de RMM a 4.5 log ( $< 0,0032$  RM4.5) (31,9% vs 27,8% vs 15,2%;  $p < 0,0003$ ). Las tasas estimadas de pacientes libres de progresión a FA/CB a 36 meses fueron 99,3%, 98,7% y 95,2% para los brazos de nilotinib 300 mg BID, nilotinib 400 mg BID e imatinib 400 mg diarios respectivamente. Dichos resultados han llevado a la aprobación por la FDA de Estados Unidos de nilotinib 300 mg BID como tratamiento de primera línea para la LMC en FC el 17 de junio de 2010 y en la Unión Europea el 20 de diciembre de 2010.

**Nivel de evidencia 1. Grado de recomendación A**  
**En Venezuela fue aprobado para el uso en LMC en Abril 2008. El Consenso quiere hacer especial recomendación a las autoridades Sanitarias la adquisición de presentación de Nilotinib en tabletas de 150 mg.**

En cuanto al análisis de seguridad, la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio han tenido al menos un evento adverso, siendo los más frecuentes para nilotinib, los trastornos de la piel y el tejido subcutáneo y los gastrointestinales. Los

eventos que tuvieron más alta tasa de incidencia en los brazos de nilotinib que en el de imatinib fueron: erupción cutánea, aumento de ALT o AST, cefalea, hiperbilirrubinemia, prurito, piel seca, aumento de la glucemia, de lipasa o fosfato. El porcentaje de eventos adversos serios (EAS) para nilotinib 300 mg BID, nilotinib 400 mg BID e imatinib 400 mg/diario fue: 22,9%, 27,4% y 23,6% respectivamente. Los EAS más frecuentes fueron trastornos gastrointestinales, cardíacos y hematológicos. En cuanto a los relacionados al fármaco: trombocitopenia y neutropenia que se presentaron con una relativa mayor frecuencia en el grupo de nilotinib 400 mg BID, brazo en el que también se encontró mayor porcentaje de discontinuación por EAS (38,39). Mas reciente se han reportado EA relacionados área cardiovascular que incluyen enfermedad arterial periférica obstructiva (EAPO), enfermedad cerebrovascular y enfermedad isquémica de las arterias coronaria, en el orden del 3 al 6% y se observa en pacientes con alto riesgo cardiovascular, ocurren en forma tardía (a los 3-5 años de tratamiento); por lo que deben evaluarse todos los factores de riesgo cardiovascular al iniciode tratamiento y corregir aquellos que sean susceptibles de ser modificados. (HTA, DM, obesidad, tabaquismo, etc) (40).

### **Seguridad en situaciones especiales:**

- Embarazo

Nilotinib no usar durante el embarazo. Se debe informar a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto. Se han reportado 2 casos de teratogenicidad posiblemente asociada a la droga. Está permitido el uso de anticonceptivos, orales, implantados ó inyectados.

- Lactancia

En animales, nilotinib se excreta en la leche

materna; no se ha estudiado en humanos y las mujeres no deben amamantar mientras tomen nilotinib. **Grado de recomendación D**

- Sobredosis

Produce toxicidad incluyendo neutropenia que puede ser reversible. El tratamiento de la sobredosis incluye la inducción de la emesis o lavado gástrico. **Grado de recomendación D**

- Uso a largo plazo

Los estudios de extensión y el seguimiento del ENESTnd por más de 48 meses han reportado informes sobre eventos vasculares o cardiovasculares isquémicos en pacientes tratados con nilotinib. Se han descrito casos de EAPO, cardiopatía isquémica y eventos cerebrovasculares isquémicos. En caso de que se presenten estos eventos son de grado 2, es recomendable mantener el tratamiento, o suspender y luego reanudar a un nivel menor de dosis, evaluar posibles factores de riesgo y remitir al paciente para evaluación por parte de un especialista vascular o cardiovascular. En caso de eventos grado 3-4 puede plantearse la discontinuación de la droga.

### **Propiedades farmacéuticas**

- Absorción: Nilotinib se presenta como una cápsula de gelatina dura que contiene 150 mg o 200 mg del principio activo, que son las presentaciones aprobadas y comercializadas actualmente. Se estima que el grado de absorción es aproximadamente 30% y la biodisponibilidad relativa de, aproximadamente, 50%. La biodisponibilidad incrementa en 15% si el fármaco se administra 2 horas después de una comida ligera, 29%, si se da 30 minutos después de una comida ligera y 82%, 30 minutos después de una comida rica en grasas, de allí la importancia de administrarlo 2 horas después de los alimentos. Se une a las proteínas plasmáticas en cerca de 98%.

- Metabolismo: Las principales vías metabólicas son oxidación e hidroxilación.
- Excreción. Más del 90% de la dosis se elimina en un plazo de 7 días principalmente en las heces (93%)
- Interacciones con otros fármacos.

La influencia de ketaconazol (inhibidor de CYP3A4) en la farmacocinética de Nilotinib fue estadísticamente significativa. La coadministración aumentó la concentración máxima de Nilotinib en un 84%.

Rifampicina: Inductor de CYP3A4, Incrementa el aclaramiento de Nilotinib en 4,8%, reduciendo significativamente la concentración máxima en 64%

Midazolam: Cuando se administran estos 2 fármacos (Nilotinib y Midazolam), pareciera encontrarse una disminución del aclaramiento de Midazolam, aumentando la concentración máxima del mismo.

Warfarina: Aparentemente los parámetros farmacocinéticos fueron similares cuando se usó warfarina o warfarina + nilotinib.

Inhibidores de la bomba de protones: La concentración máxima de nilotinib se redujo en alrededor de 27% después de la adición de esomeprazol. Hay una modesta reducción en la proporción y grado de absorción cuando se administra nilotinib + esomeprazol. La famotidina no afecta significativamente la farmacocinética de nilotinib cuando se administra 2 horas después de la dosis. Los antiácidos, administrados 2 horas antes o 2 horas después de nilotinib tampoco alteran la farmacocinética (CAMN107A2131)

### **Dasatinib (Sprycel®, Bristol-Meyer Squibb)**

Es un inhibidor de la actividad de la cinasa BCR/ABL y de las cinasas de la familia SRC junto con otras cinasas oncogénicas específicas incluyendo c-KIT, los receptores quinasa de las efrinas (EPH) y el receptor del PDGF- $\beta$  (factor de crecimiento derivado plaquetas

$\beta$ . Descubierta y desarrollado por Bristol-Myers Squibb (41), fue aprobado inicialmente por la FDA y la Comisión Europea en 2006 para su uso en LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), LMC en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el mesilato de imatinib, leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfocítica procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

Se han realizado cuatro ensayos clínicos Fase II denominados START (The Src/Abl Tyrosine kinase inhibition Activity Research Trials) (42,43,44) con un único brazo de estudio, no controlados y abiertos para determinar la seguridad y la eficacia de dasatinib en pacientes con LMC en fase crónica, acelerada o blástica mieloide, que eran resistentes o intolerantes a imatinib y habían fracasado a un tratamiento inicial con 400 o 600 mg de imatinib. La dosis inicial de dasatinib fue de 70 mg dos veces al día. Se permitieron modificaciones de la dosis para mejorar la actividad o para el manejo de la toxicidad. La duración de la respuesta y las tasas estimadas de supervivencia aportan una evidencia adicional del beneficio clínico de dasatinib. El CA180-034 (45) es un estudio de optimización de la dosis aleatorizado de dasatinib a dosis de 100 mg/día, 50 mg/12h, 140 mg/día y 70 mg/12h. La dosis de 100 mg/día mantuvo similar eficacia con mínima toxicidad, por lo que se estableció como dosis recomendada de inicio. A los 24 meses, la RCyC (50%) y RCyM (63%), SLP (80%) y SG (91%) siendo tasas de SLP y SG similares. Los efectos adversos no hematológicos más frecuentes fueron grado 1-2 y ocurrieron en los primeros 24 meses. El derrame pleural a los 24 meses (15%), entre 24-48 meses (7%), 48-60 meses (1%). Respecto a efectos adversos hematológicos ocurrieron grado 3-4 en los primeros 12 meses de tratamiento.

La dosis de inicio recomendada para LMC en fase crónica es de 100 mg de dasatinib una vez al



día, administrada por vía oral. La dosis de inicio recomendada para LMC en fase acelerada, crisis blástica mieloide o linfoide (fases avanzadas) o en LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) es de 70 mg BID administrada por vía oral.

**Nivel de evidencia 1. Grado de recomendación A En Venezuela la dosis de 140 mg fue aprobado en Abril 2008 y la de 100 mg en 2010.**

El ensayo DASISION (Dasatinib vs Imatinib study in treatment-naive CML patients) (46) es un estudio fase III abierto, aleatorizado internacional que estudia la eficacia y la seguridad de dasatinib frente a imatinib en los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica recién diagnosticados y sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron de forma aleatorizada tratamiento con 100 mg de dasatinib una vez al día (n=259) o 400 mg de imatinib una vez al día (n=260). El objetivo primario fue la tasa de Respuesta Citogenética Completa confirmada (RCyC) a 12 meses. Objetivos secundarios incluyeron tiempo en RCyC (medida de la durabilidad de la respuesta), tiempo hasta RCyC, tasa de Respuesta Molecular Mayor (RMM), tiempo hasta la RMM, supervivencia libre de progresión (PFS) y supervivencia global (OS). Se observó mejores respuestas citogenéticas y moleculares tempranas (a los 3 meses). En ese período se obtuvieron RCC+RCP en el 81% de la rama dasatinib frente al 67% de los tratados con imatinib.

Recientemente se han publicado los resultados tras 3 años de seguimiento del ensayo DASISION (47) en los que se continúa manteniendo la superioridad de las respuestas en el brazo de dasatinib. En concreto la respuesta citogenética RCyC a 5 años fue superior en dasatinib versus imatinib (83% vs 78%), la RMM; BCR/ABL  $\leq 0.1\%$  76% vs 64%. La RM de 4.5 log (BCR/ABL  $\leq 0.0032\%$ ) se conseguían en el 22% de pacientes con dasatinib frente al 12% con imatinib. La supervivencia global y la SLP no

demonstraron diferencias significativas a cinco años de tratamiento.

La tolerancia a tratamiento fue satisfactoria y se reportó su suspensión por reacciones adversas en el 14% de los pacientes con dasatinib y en el 7% de los pacientes que recibió imatinib tras un seguimiento mínimo de 60 meses. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en pacientes del brazo con dasatinib con resistencia o intolerancia al tratamiento previo a imatinib fueron: retención de líquidos (incluyendo derrame pleural), diarrea, cefalea, náuseas, erupción cutánea, disnea, hemorragias, fatiga, dolor musculo esquelético, infección, vómitos, tos, dolor abdominal y fiebre. La neutropenia febril relacionada con el tratamiento se notificó en un 5% de los pacientes con dasatinib. En la tabla 5 se resumen los resultados obtenidos en los pacientes tratados de novo von ITK en los estudio ENESTnd y DASISION.

El Consenso recomienda el inicio de tratamiento con algún ITK: Imatinib, Nilotinib o Dasatinib para pacientes de fase crónica y su vigilancia de acuerdo a las recomendaciones establecidas (Figura 6). No existen estudios comparativos entre los ITK de segunda generación.

**Situaciones Especiales en LMC**

**Poblacion Pediátrica**

Epidemiología e incidencia: La LMC constituye del 2-3% de todas las leucemias en niños, con una incidencia de 0,6 a 1,2 casos/millón de niños/año, aumentando con la edad; siendo excepcionalmente rara en la infancia. Al igual que en los adultos se observa un incremento de la prevalencia en el sexo masculino. La edad media de presentación es 11 años (48).

Aproximadamente 90-95% de los niños con hallazgos clínicos y morfológicos de LMC son Ph positivos, t(9;22)(q34;q11) lo que conlleva la formación de la proteína de fusión BCR/ABL1 (48,49).

De acuerdo al Surveillance Epidemiology and End Results



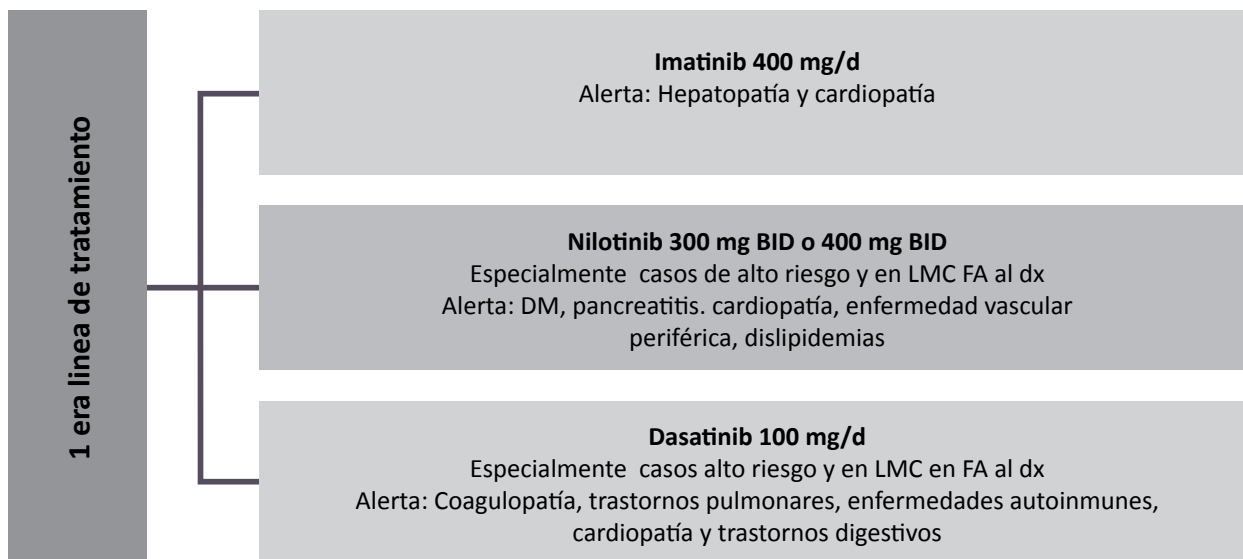
**Tabla 5**

**Comparación de la Respuesta a tratamiento con imatinib versus nilotinib y dasatinib**

Respuesta	ENEST nd (%)			DASISSION (%)		
	Imatinib	Nilotinib	Resultado	Imatinib	Nilotinib	Resultado
RCyC 12m	65	80	ES	73	85	ES
RCyC 24m	77	87	ES	82	85	NS
RMM 24 m	94	71	ES	46	64	ES
SLP24 m	95	98	NS	92	93	NS
SG 24 m	96	97	NS	95	95	NS

**Figura 6**

**Opciones de Tratamiento en primera Línea para LMC**



Program (SEER) se diagnostican 6000 casos por año en Estados Unidos. La LMC en niños es una enfermedad considerada usualmente rara; sin embargo, representa del 10 a 15% de las leucemias mieloides (50).

**Presentación clínica de la LMC: Diferencias entre niños y adultos**

Las diferencias en la presentación clínica de la LMC en niños en relación a los adultos sugieren una biología diferente de la enfermedad:

a. El conteo medio de glóbulos blancos

en los pacientes pediátricos es mayor que en los adultos; con una media de  $250 \times 10^9 /L$ .(51).

b. Los adolescentes y adultos jóvenes (16-29 años de edad) también presentan contajes blancos más elevados así como una enfermedad más agresiva; mayor esplenomegalia, mayor porcentaje de blastos en sangre periférica y menor concentración de hemoglobina (52).

c. La fase acelerada y las crisis blásticas se diagnostican más frecuentemente en niños (51,53).

Debido a las diferencias en la clínica y en la prevalencia de la enfermedad entre niños y adultos se ha sugerido un mecanismo distinto en la patogénesis para cada grupo etario; sin embargo, a la fecha no hay data que soporte esta idea (54).

### **Problemas en LMC pediátrica**

Ausencia de guías estandarizadas y scores pronósticos: No existen guías de manejo para niños con LMC como las del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (22) o las de European Leukemia Net (ELN) (24) que son para adultos; sin embargo, muchos hematólogos y oncólogos pediatras siguen estas guías:

- Los scores pronósticos (Sokal, Hasford y Eutos) predicen la evolución de la enfermedad en pacientes adultos, sin embargo su validez en la población pediátrica con LMC no ha sido establecida. Por ejemplo, el Sokal se basa en la edad, tamaño del bazo, conteo plaquetario y porcentaje de blastos; utilizando este score, un niño de 10 años con LMC tendría menor riesgo de mortalidad que un adulto de 70 años si tuvieran el mismo conteo blanco y tamaño del bazo, pero en la práctica esto no siempre es así.

- Suttrop y colaboradores evaluaron 3 scores pronósticos y el Sokal para adolescentes de 9 a 18 años con LMC entre 1 y 18 años (media 11,6 años), tratados con imatinib; los resultados de los scores pronósticos fueron inconsistentes en niños y no predictores de pobre respuesta a los 3 meses (55).

- La citogenética y la respuesta molecular al ITK son utilizados actualmente como marcadores pronósticos. Las guías del NCCN y ELN, usan la respuesta a los ITK a los 3, 6 y 12 meses para definir falla de tratamiento o recomendar cambio de ITK. El valor pronóstico de la respuesta a los inhibidores requiere más evaluación en pacientes pediátricos con LMC (56,57).

### **Diagnóstico y seguimiento**

El grupo Internacional BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) recientemente publicó sus recomendaciones para

niños y adolescentes con LMC considerando la experiencia en adultos (Figura 7) (58).

### **Tratamiento**

El imatinib es el tratamiento de primera línea en LMC pediátrica. Diferentes estudios clínicos demuestran una respuesta hematológica completa del 96% y una respuesta citogenética completa del 69% en fase crónica a los 12 meses de tratamiento (59). El estudio francés CML IV en 44 pacientes, mostró una respuesta hematológica completa del 86% a los 3 meses y una respuesta citogenética completa del 62% a los 12 meses. 31% de los pacientes lograron respuesta molecular mayor a los 12 meses. La SLP de este grupo fue de 98% con una mediana de seguimiento de 31 meses (60).

Dosis y administración: 340 mg/m<sup>2</sup> una vez al día. La dosis de inicio se determina de acuerdo a la fase de la enfermedad:

- 1.- Fase crónica: 260-300 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima: 400 mg)
- 2.- Fase acelerada: 400 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima: 600 mg)
- 3.- Crisis blástica: 500 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima: 800 mg)

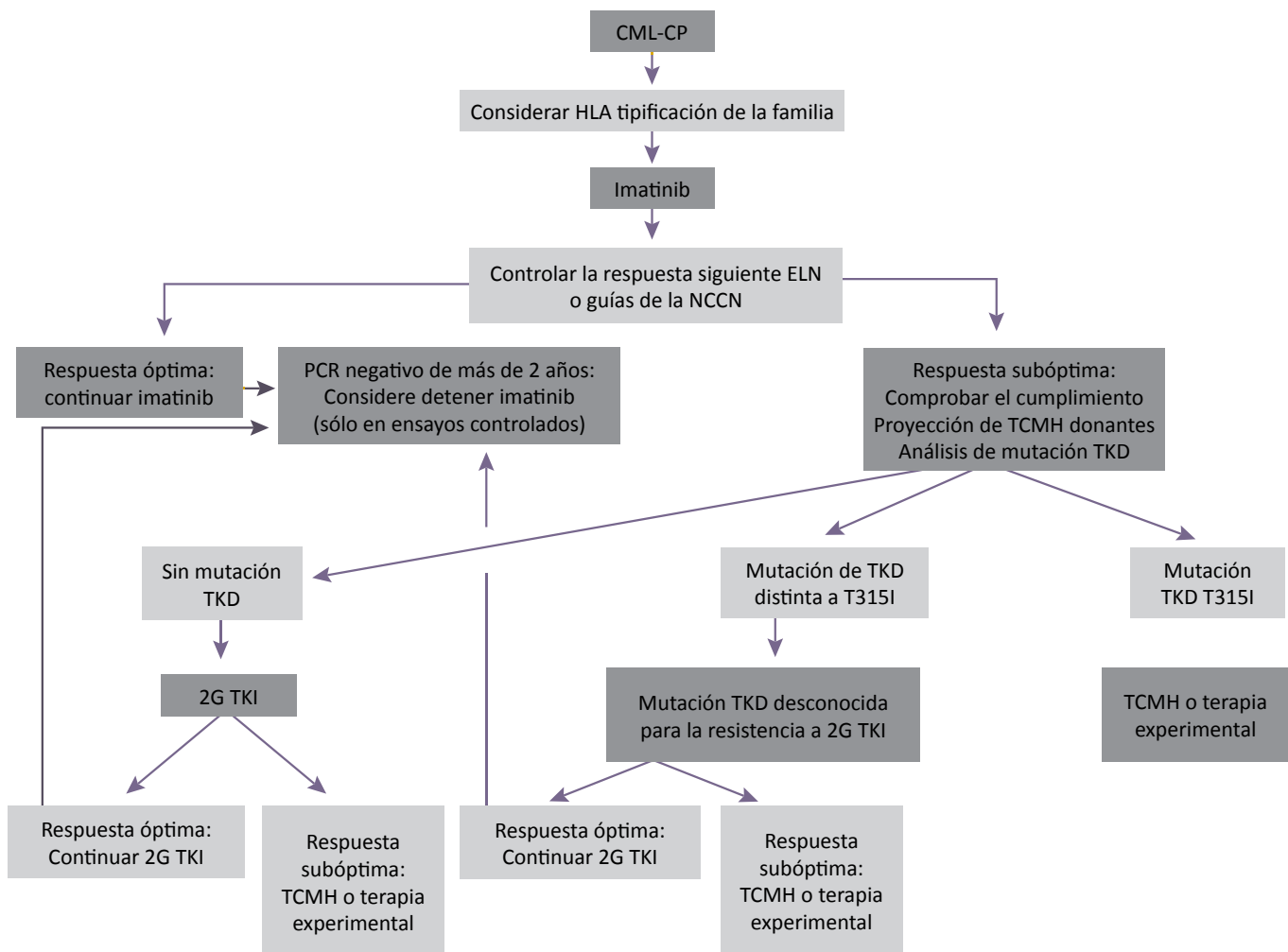
Se puede ingerir en la mañana con el desayuno; sin embargo, algunos pacientes prefieren tomar la dosis en la noche, antes de dormir para evitar las náuseas. El imatinib es un irritante local por lo que las tabletas deben disolverse en agua o jugo de manzana: 50 mL para la tableta de 100 mg y 200 mL para la de 400 mg. Para niños menores de 3 años se recomienda ingerir por lo menos 120 mL (4 onzas) de agua, yogurt o compota de manzana para evitar la irritación esofágica (58).

### **Efectos adversos**

Ocurren con igual o menor frecuencia que en el adulto. En las series grandes de pacientes (61), la toxicidad de mayor recurrencia fue la neutropenia

Figura 7

Algoritmo para el manejo de LMC en edad pediátrica del grupo BFM58



y trombocitopenia. La toxicidad no hematológica se registró en el 50% de los casos: infección, rash cutáneo, náuseas y vómitos. Con mayor cifra de lo observado en adultos, la mielosupresión ocurre en el 25% de los casos especialmente en las primeras 6 semanas de tratamiento (60).

**Efectos a largo plazo con ITK en niños y adolescentes con LMC**

Los ITK no solo inhiben o bloquean el BCR/ABL1 sino otros blancos. El imatinib causa disregulación de la remodelación ósea debido a la afectación

de los osteoblastos y osteoclastos (62). El tratamiento indefinido con imatinib puede afectar en crecimiento en los pacientes pediátricos. En los últimos años ha incrementado el número de reportes sobre anomalías del crecimiento relacionados con ITK. En la etapa prepuberal la afectación es más significativa y adicionalmente hay reportes de deficiencia de hormona de crecimiento en pacientes con ITK (63,64,65,66).

Uno de los problemas más relevantes en los niños con LMC que reciben imatinib es su futura fertilidad, sin embargo, existe muy poca información en

humanos a este respecto (67,68).

Se han reportado otros efectos asociados a la terapia con ITK tanto en adultos como en niños incluyendo, tiroides, sistema cardiovascular e hígado.

Debido a estos efectos colaterales se recomienda la cuidadosa vigilancia de las comorbilidades en los pacientes pediátricos.

### **Criopreservación del esperma y vitrificación de los oocitos**

Esto debe ser tenido en cuenta en todos los pacientes con la edad apropiada al momento del diagnóstico. El riesgo de teratogenicidad en los niños que reciben imatinib es muy bajo y la recomendación actual es continuar el tratamiento al momento de la concepción (69). No existe a este respecto con los ITK de segunda generación.

La vitrificación de los oocitos puede considerarse en la etapa post menarquía si existe la opción de trasplante hemopoyético.

### **Duración del tratamiento con imatinib**

El estudio prospectivo STIM (Stop Imatinib) evaluó la posibilidad de interrumpir la droga en pacientes > de 18 años con respuesta molecular completa (CMR) de por lo menos 2 años, reportándose 61% de recaídas; sin embargo, todos estos pacientes respondieron a la reintroducción del imatinib (70).

Detener el tratamiento con imatinib no se recomienda fuera de un estudio clínico. El STOPIMaPED, estudio internacional donde se retira el imatinib en pacientes con respuesta molecular completa, está actualmente en preparación para evaluar los efectos en la población pediátrica (E. de Bont, University Medical Centre Groningen, Groningen, NL)

### **Nuevos ITK:**

El dasatinib y el nilotinib (71) han sido evaluados en trabajos en fase 1 en pacientes pediátricos (clinicaltrials.gov, NCT01077544) y están en curso

los estudios fase 2 (NCT00777036). El Children Oncology Group (COG) tiene un estudio fase 2 en curso con nilotinib.

Otros inhibidores de segunda generación como el bosutinib y el de tercera generación, ponatinib están aprobados en adultos, pero no han sido investigados en niños.

### **Conclusiones**

Existe poca evidencia que demuestre diferencia en la biología de la LMC en niños y adultos, sin embargo los factores del huésped, en nuestro caso, de un niño en crecimiento, son distintos a los de un adulto, lo que conduce a cuidados específicos del paciente con LMC en edad pediátrica. El objetivo del tratamiento en niños ha de ser la curación más que la supresión de la enfermedad.

La morbilidad asociada a la terapia también es diferente entre ambas poblaciones de pacientes. La posible indicación de trasplante hemopoyético en primera fase crónica debe ser definida en los niños. Se requieren más estudios, con mayor número de pacientes para comprender la biología y las morbilidades a largo plazo en niños y adolescentes con LMC y así poder diseñar guías de manejo y seguimiento específicas para la población pediátrica.

### **Tratamiento de los ancianos con LMC**

Los pacientes mayores requieren recibir tratamiento igual que lo más jóvenes pudiendo lograr los mismos resultados favorables con aceptable toxicidad; sin embargo es recomendable prestar especial atención a las comorbilidades de cada paciente y medicación concomitante por posibles interacciones y a los eventos adversos como se describe más adelante.

### **Manejo de la LMC en embarazadas**

Hay que considerar dos situaciones:

1.- Cuando el embarazo antecede al diagnóstico y la

enfermedad se detecta durante el mismo:

- Si el FSP demuestra predominio de elementos diferenciados característico de la fase crónica y el total de leucocitos es menor a  $100 \times 10^3/\mu\text{L}$  no se requiere iniciar tratamiento.

- Si las plaquetas  $> 500 \times 10^3/\mu\text{L}$  se puede usar aspirina o heparina de bajo peso molecular.

- Si es necesario iniciar tratamiento durante el primer trimestre, el total de leucocitos o plaquetas será controlado por leucoferesis y puede utilizarse en 2do y 3er trimestre – Hidroxiurea para la citorreducción e Interferón como opciones de tratamiento.

- Si se requiere tratamiento en el 2do y/o 3er trimestre la droga recomendada es alfa- Interferón, ya que por su tamaño, no cruza la barrera placentaria; hay que resaltar que el Interferon pegilado está contraindicado en el embarazo. No hay datos sobre la seguridad de su uso en el amamantamiento ya que no se conoce si algún componente de la droga se excreta en la leche materna.

2.- Cuando el embarazo ocurre en una paciente con LMC que se encuentra en tratamiento con ITK, la medicación debe ser discontinuada debido al riesgo potencial de malformaciones aun cuando para la madre pueda aumentar el riesgo de pérdida de la respuesta citogenética o molecular en caso de haberla logrado. El alfa-interferón es una alternativa terapéutica en caso de requerir tratamiento en el 2do y/o 3er trimestre.

Se recomiendan controles con hematologías mensuales y q-PCR cada 3 meses. En el posparto inmediato, reiniciar el ITK dependiendo de los resultados del estudio molecular. En caso de reiniciar el tratamiento, aconsejarse a la madre evitar el amamantamiento, pues la droga se excreta por leche materna (72).

Los hombres en tratamiento con ITK no deben

interrumpirlo para concebir. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos para pacientes en edad fértil. No hay estudios sobre el uso de la drogas durante el embarazo; sin embargo existen reportes de malformaciones fetales y abortos espontáneos por el uso de Imatinib en el embarazo; en un reporte (73) de 180 casos de mujeres expuesta a imatinib durante el embarazo reporto 50% nacimientos sanos, 14% de abortos espontáneos durante el primer trimestre, 19% interrumpidos con 2 casos de malformaciones estudiadas en fetos y en otros 9 casos hubo nacidos vivos con malformaciones tipo exonfalos, hipospadias, agenesia renal, hipoplasia pulmonar y otros; en total 11% de casos con malformaciones informadas. El único reporte nacional describe (74) 80 pacientes en edad reproductiva con diagnóstico de LMC y en tratamiento con ITK en las que se describen 10 (17,54%) embarazos, 3 /10 tuvieron abortos no estudiados y la evolución del embarazo se evaluó en 7/10 mujeres, de ellas 4 con LMC en FC y 3 con FA/CB y 5 casos recibieron tratamiento con imatinib, 1 dasatinib y 1 nilotinib; en todos los casos se suspendió el tratamiento al momento del diagnóstico de embarazo y ninguno de los productos presentó defectos debido a teratogenicidad. Las pacientes con enfermedad bien controlada (RMM) al momento del embarazo, tuvieron luego buena evolución, pero en aquellas con enfermedad no controlada, ésta progresó en el período post parto a crisis blástica con evolución fatal.

No se disponen de estudios sobre seguridad durante el embarazo y la lactancia. Imatinib se excreta por leche materna. No hay datos al respecto sobre dasatinib y nilotinib. El uso de las drogas en el embarazo y/o lactancia debe decidirse en forma individual después de evaluar los riesgos y beneficios maternos y fetales. Categoría de riesgo de la FDA: D.

### Tratamiento de segunda línea en pacientes con LMC

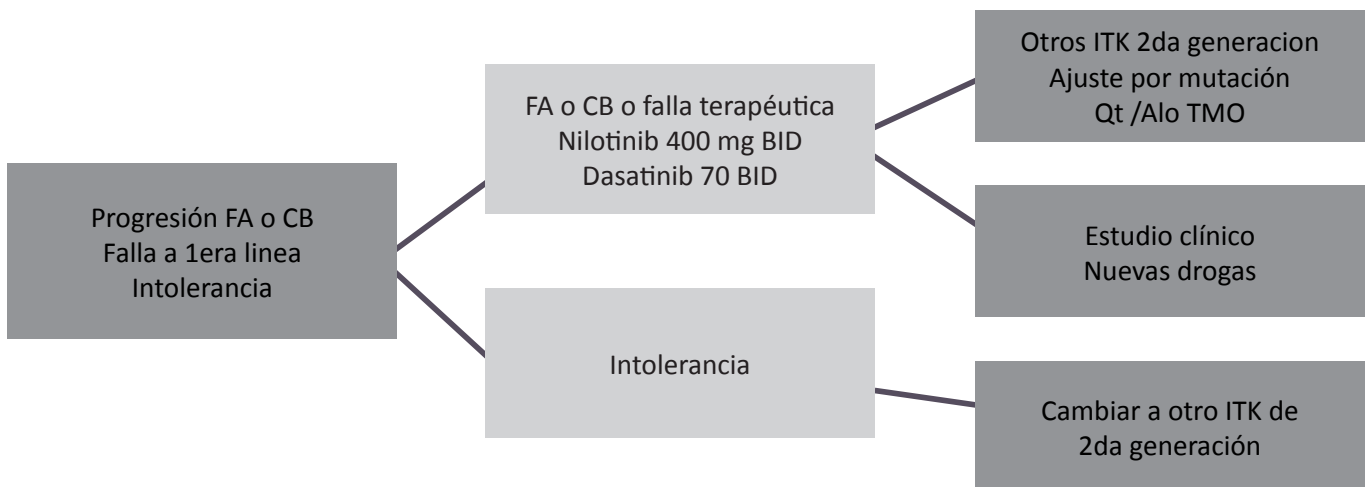
Las opciones de tratamiento de segunda línea parten del tratamiento efectuado en primera línea y las razones por las cuales se interrumpió el mismo (Figura 8).

### Trasplante de MO en la era de los ITK en LMC

El trasplante de MO ha sido desplazado como primera línea de tratamiento en la LMC posterior a resultados de imatinib en primera fase crónica; sin embargo aún constituye una herramienta terapéutica en los siguientes casos:

- Las indicaciones formales para TMO son: pacientes que fallan en obtener respuesta con dos ITK independientemente de la fase de enfermedad y en aquellos con un primer ITK con BCR/ABL >10% o menos de RCP a los 3 meses de tratamiento; RCm o sin RC a los 12 meses; RCP a los 18 meses y recaída citogenética a los 6, 12 o 18 meses y pacientes en falla terapéutica que portan mutación T315I (13); bajo estas circunstancias debe evaluarse la disponibilidad de un donante HLA idéntico y ser referidos para el manejo en conjunto por las

**Figura 8**  
**Opciones de Tratamiento de Segunda línea para LMC**



En los pacientes intolerantes las opciones siguen siendo los 3 ITK disponibles: Imatinib, dasatinib y nilotinib de acuerdo a la causa de discontinuación. En el grupo de pacientes intolerantes están descritos resultados muy favorables en los estudios fase II de los ITK (35,36,43,44), prácticamente casi todos los estudios con nilotinib y dasatinib vs imatinib dosis estándar o dosis alta demuestran muy buenos resultados para ITK de segunda generación en población que cambia tratamiento por intolerancia con buenas probabilidades de obtener respuestas moleculares profundas y estables. Imatinib puede

ser inclusive una opción para pacientes intolerantes a los ITK de segunda generación, pero no existen estudios comparativos.

Los pacientes que requieren una segunda línea por falla terapéutica representan un grupo más complejo y con resultados discretamente inferiores a los intolerantes, haciendo resaltar la condición más severa de su enfermedad. El imatinib se utilizó en dosis alta (600-800 mg OD) en pacientes que se consideraban en respuesta subóptima y se describe respuesta en 52% casos que pierden respuesta citogenética, con SLE de 47% y SG de

76% a los 3 años de seguimiento; sin embargo los estudios de dosis alta de imatinib (33) y los estudios comparativos con ITK de segunda generación (43) demostraron que no es superior y se acompaña de mayor toxicidad.

Este consenso considera que en pacientes resistentes a imatinib 400 mg OD, las dosis altas (600-800 mg OD) no son óptimas para su tratamiento, salvo que no haya otras opciones disponibles.

Con nilotinib los estudios fase II del grupo GIMEMA y del MD Anderson (35,36) descritos anteriormente y los datos del estudio de acceso expandido del ENACT (Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials) donde se incluyeron pacientes resistentes o intolerantes a imatinib en cualquiera de las tres fases de la enfermedad, confirman una supervivencia libre de progresión a los dos años de seguimiento del 81% y una supervivencia global del 98% (76) siendo superior a imatinib y con buenos resultados a largo plazo. Una variable a tener muy en cuenta es la obtención de respuesta temprana con nilotinib tras falla a imatinib; los estudios realizados en pacientes en fase crónica resistentes y/o intolerantes a imatinib con un seguimiento a cuatro años se observó que aquellos pacientes que con nilotinib obtienen un BCR/ABL menor de un 1% a tres meses tratamiento se reporta SLP del 85% frente a aquellos que conseguían un BCR/ABL en 1-10% y los que tenían más de un 10% (67% vs 42% respectivamente).

El estudio START con dosis de 70 mg BID de dasatinib en pacientes con LMC en fase crónica resistentes e intolerantes a imatinib demostró respuestas RCyM de 62%, RCC de 53%, y RMM de 47% con SLP de 94% y SG de 80%. En fase acelerada y crisis blástica la respuesta hematológica fue de 45%, RCyM de 39%, y RCyC 32%; la RCyM se mantuvo a dos años de seguimiento en 61%, la SLP 46% y la SG de 72%; consolidando los datos sobre su utilidad en pacientes resistentes a Imatinib (42,43, 44)

Unidades de Trasplante.

- En pacientes con FA/CB al diagnóstico, el trasplante puede ser una opción de tratamiento con tasa de respuesta 15–40% en FA y 5–20% en CB (76). Los pacientes en FA al diagnóstico tienen posibilidad de obtener inicialmente buenas respuestas (80%) a ITK y aquellos pacientes con evolución clonal como único criterio de FA disponen de mejor probabilidad de respuesta; sin embargo la mediana de supervivencia a largo plazo está afectada en el grupo de pacientes con LMC en FC que progresa a FA bajo tratamiento. Si no existen opciones de tratamiento en estudios clínicos que puedan mejorar las expectativas de estos pacientes debe evaluarse la disponibilidad de un donante HLA idéntico y ser referidos para el manejo en conjunto por las Unidades de Trasplante. En todos ellos se recomienda el uso de algún ITK como tratamiento previo a trasplante para explorar las probabilidades de respuesta.

-El trasplante de MO para LMC tradicionalmente se efectúa con un esquema acondicionamiento mieloablativo (77), lo cual lo convierte en una estrategia de alto riesgo con una mortalidad elevada ( $\pm$  20%) relacionada al procedimiento y con diferentes tipos de complicaciones: Fallo de injerto, enfermedad injerto vs. huésped (EICH) aguda, enfermedad venooclusiva hepática, infecciones, etc. Otra de las complicaciones es la recaída, la cual ocurre en un 10 a 20% en pacientes trasplantados en FC. Debe contemplarse el índice de riesgo para esta condición (EBMT) y considerar la edad, fase de enfermedad, género de donante/receptor y el tiempo desde el diagnóstico para el momento de trasplante. Recientes publicaciones usando la modalidad TMO de intensidad reducida en pacientes de alto riesgo con enfermedad bien controlada puede ofrecer algunas ventajas (78).

-La persistencia de clona leucémica posterior a TMO se conoce como Enfermedad Residual Mínima (ERM),



siendo ésta responsable de la recaída; por tanto las evaluaciones sucesivas de EMR son fundamentales en el contexto post trasplante y afortunadamente hoy en día también se ha validado el uso de RQ-PCR BCR/ABL en SP para esta condición (13).

- El tratamiento de la recaída post trasplante depende exclusivamente de la condición pre trasplante; la herramienta más utilizada ha sido la infusión de linfocitos del donante y la combinación de un ITK también ha sido evaluada pero depende de las circunstancias que llevaron al paciente a trasplante.

- La Tabla 6 resume algunas recomendaciones para práctica clínica.

No existen estudios comparativos entre los ITK de segunda generación disponible, por lo cual el Consenso recomienda la revisión individual de cada caso para la selección de tratamiento. Son apropiadas todas las opciones apropiadas para pacientes que requieren una segunda línea de tratamiento.

### Futuras opciones de tratamiento para pacientes en tercera línea de tratamiento Bosutinib

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

En el estudio clínico en fase III (79) se comparó la eficacia de 500 mg diarios de bosutinib versus 400 mg diarios de imatinib. En cuanto a la RCC a los 12 meses, no hubo diferencias significativas (el 70% de los pacientes con bosutinib y el 68% de los pacientes con imatinib). Sin embargo, bosutinib mostró mayor eficacia en cuanto a la RMM (39% de pacientes vs 26% de pacientes con imatinib). A los 18 meses, la RCC fue del 79% de pacientes para ambos tratamientos y la respuesta molecular fue mayor con bosutinib (55% de pacientes vs 45% de pacientes con imatinib). A pesar de ello, es

**Tabla 6**  
**Recomendaciones para TMO en LMC**

Fase de tratamiento	Situación clínica	Recomendación	Comentarios
Al diagnóstico	Crisis blástica y fase acelerada que no tenga respuesta óptima Mutación T315I	Realizar búsqueda de donante compatible de inmediato así como referencia a centro de trasplante	La fase blástica amerita llevar a fase crónica para mejorar respuesta al trasplante  Aún en casos de disponer Ponatinib se debe considerar el trasplante
En el curso de tratamiento	Falla a 2 tratamientos con inhibidores de tirosina cinasa  Mutación T315I  Crisis blástica Fase acelerada	Realizar búsqueda de donante compatible, cuando la falla inicial es de un ITKs de segunda generación	



importante destacar que el 19% de los pacientes descontinuaron el tratamiento con bosutinib, en comparación con el 6% de pacientes con imatinib, debido a eventos adversos.

En pacientes tratados previamente con más de un ITK (imatinib seguido de nilotinib o dasatinib) con seguimiento de 28,5 meses (80): los pacientes con intolerancia a dasatinib presentaban tasas más altas de RHC (67% y 50%), RCC (28% y 14%) y RMM (25% y 3%) frente a los que tenían resistencia al mismo. Los pacientes refractarios a imatinib y nilotinib presentaron, en general, tasas más altas de RHC (75%), RCC (27%) y RMM (11%) que los pacientes que recibieron imatinib seguido de dasatinib. Con bosutinib se obtiene RHC y la RCyM en pacientes con y sin mutaciones, con baja progresión a fase acelerada (4%) y crisis blástica (0%) (81).

En septiembre de 2012 la FDA aprobó bosutinib en la siguiente indicación: Tratamiento de adultos con leucemia mieloide crónica Ph positivo en fase crónica, acelerada o crisis blástica que presentes resistencia o intolerancia a tratamiento previo.

### **Ponatinib**

Ponatinib, también conocido como AP24534 es un nuevo ITK, activo por vía oral; fue diseñado específicamente para unirse al BCR/ABL con una potencia muy alta para inhibir un amplio espectro de mutantes que confieren resistencia contra otros ITKs. Este inhibidor ha demostrado importante actividad en pacientes resistentes o intolerantes a dasatinib y nilotinib y particularmente en aquellos portadores de la mutación T315I.

El 14 de diciembre de 2012, la FDA aprobó el uso de ponatinib para el tratamiento de pacientes adultos con fase crónica, fase acelerada o fase blástica de leucemia mieloide crónica (LMC) con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con inhibidor de la tirosina cinasa o leucemia linfoblástica aguda cromosoma Philadelphia

positivo (LLA Ph+) con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con inhibidor de la tirosina cinasa. La aprobación fue posterior a la publicación de los resultados del ensayo PACE (Ponatinib Ph ALL and CML Evaluation) (82), un estudio multicéntrico, internacional, de 449 participantes con enfermedad resistente o intolerante a tratamiento previo con ITK. Los principales objetivos fueron la respuesta citogenética mayor (RCyM) en pacientes con LMC-FC y la respuesta hematológica en aquellos con LMC-FA, LMC-CB o LLA Ph+. Los resultados de eficacia demostraron una tasa de RCyM del 54% en los portadores de LMC-FC. El 70% de los pacientes con LMC-FC con la mutación T315I obtuvo RCyM. Para los pacientes con LMC-FA, LMC-CB y LLA Ph+, las tasas de RHM fueron 52%, 31% y 41%, respectivamente.

Este medicamento solo está aprobado para su uso en situaciones especiales bajo aprobación de las autoridades regulatorias por cuanto entre sus efectos adversos significativos está la miocardiopatía.

Hasta la fecha estos medicamentos no están en el mercado y el Consenso recomienda la incorporación de bosutinib como una nueva herramienta de tratamiento si llegase a estar disponible; así como la consideración de ponatinib para aquellos pacientes con mutación T315I de acuerdo a futuros reportes de toxicidad.

### **Conclusiones y Recomendaciones:**

1.- Los parámetros para evaluación de la respuesta son los hematológica, citogenética y molecular cuantitativa (RQ-PCR) del BCR/ABL. Las recomendaciones de ELN 2013 son el estándar para la evaluación de la respuesta.

2.- La respuesta citogenética puede vigilarse hasta la obtención de RCC y luego solo si hay sospecha de falla tratamiento.

3.- La respuesta molecular debe realizarse con RQ PCR en escala internacional (IS) cada 3 meses; en pacientes con RMM estable y con más de un año de seguimiento puede extenderse a cada

seis meses.

4.- Los ITK disponibles en el país imatinib, nilotinib y dasatinib están aprobados para su uso en primera línea. Deben utilizarse con la dosis recomendada según la fase de LMC y ameritan controles periódicos para monitorización de la respuesta y vigilancia efectos secundarios.

5.- El objetivo de tratamiento en todo caso y con cualquier ITK es obtener y mantener una respuesta citogenética completa y/o respuesta molecular mayor.

6.- La población pediátrica con LMC tiene buenas probabilidades en la obtención de respuesta a tratamiento con los ITK disponibles, pero requiere de control y seguimiento particularmente de los efectos secundarios a largo plazo.

7.- Durante el embarazo está contraindicado el uso de ITK, las mujeres en edad reproductiva deben ser advertidas de evitar la gestación durante el uso de ITK y la monitorización precoz y exhaustiva del embarazo en mujeres que han utilizado ITK. Los varones no tienen indicación de uso de contraceptivos durante tratamiento con ITK.

8.- El tratamiento de segunda línea para LMC disponible en el país contempla los ITK de segunda generación (nilotinib y dasatinib) y el TMO. Estas opciones también requieren de uso oportuno, en dosis apropiada y vigilancia de la respuesta a tratamiento.

9.- Es recomendable incorporar en cuanto estén disponibles en el país la metodología para el análisis de mutaciones y nuevas opciones de tratamiento.

## Capítulo III

### **Efectos adversos asociados a inhibidores de tirosina cinasa**

Al momento de seleccionar un tratamiento basado en inhibidor de tirosina cinasa (imatinib, nilotinib o dasatinib), deben ser considerados los diferentes perfiles de efectos adversos y los criterios de toxicidad graduados de acuerdo a criterios internacionales de Toxicidad. Se recomienda los criterios CTCAE (NCI National Cancer Institute Common Toxicity Criteria VERSION 3.0). (83). Usualmente los grados 1 y 2 no ameritan de suspensión o ajuste de dosis del medicamento.

Es importante señalar que tanto el imatinib, nilotinib como dasatinib, tienen un espectro de efectos adversos secundarios bastante similar, con diferencia de incidencia en cada uno de ellos, adicionalmente es importante destacar, que al discontinuar un inhibidor por algún efecto adverso grado 2 persistente o grado 3-4 no necesariamente este evento se presentará con los otros inhibidores, por lo cual la recomendación ante esta situación, es cambiar de inhibidor (84).

### **Efectos adversos con imatinib**

Bajo el empleo de imatinib en pacientes con LMC en primera línea, los efectos adversos más comunes grado 1-2 a cinco años de seguimiento son: Edema, calambres musculares, diarrea náuseas, dolor musculo esquelético, sarpullido y otros problemas de la piel, dolor abdominal, fatiga, dolor articular y cefaleas (85). Los eventos adversos grado 3 a 4 incluye neutropenia, trombocitopenia, anemia y elevación de enzimas hepáticas. Los pacientes bajo tratamiento con imatinib pueden desarrollar edema periférico o retención de hídrica generalizada, por lo cual han de ser pesados y monitoreados bajo restricción hidrosalina y diuréticos, pero estos son

poco efectivos en control del edema periorbitario por imatinib; habitualmente estos edemas son leves y no requiere reducción ni suspensión (43). En general la dosis de imatinib de 400 mg día en LMC en fase crónica es bien aceptada y la intolerancia se produce en menos 1% de los pacientes en el estudio IRIS (22,86). Menos de 5% de los casos tratados con imatinib tuvieron

### **Efectos adversos con nilotinib**

Cuando fue comparado frente a imatinib en primera línea en el estudio ENESTnd (37,38) se demostró tasas más bajas de náuseas, diarrea, vómitos, espasmos musculares y edema con cualquiera de las dosis (200-400 mg BID) de nilotinib. Pero en contraste, las frecuencias de erupción cutánea, prurito y la alopecia fueron mayores con nilotinib en cualquiera de las dosis; igualmente mayor porcentaje de aumento de los niveles de enzimas hepáticas aunque hubo menos eventos de disminución de fosfato y aumento de la creatinina con el nilotinib vs los tratados con imatinib. Se observó una tasa mas baja de neutropenia con cualquiera de las dosis de nilotinib frente a imatinib (12 % y 10 % vs 20 %). Los porcentajes de trombocitopenia grado 3 – 4 fueron comparables (nilotinib 10% y 12% vs imatinib 9 %) y anemia (nilotinib 3 % vs 3% vs imatinib 5 %). Estos eventos se registraron principalmente en los primeros 2 meses, siendo que el perfil de seguridad de nilortinib en primera línea, se mantuvo estable hasta los 24 meses siendo un agente de alta tolerabilidad (37,38). En segunda línea el nilotinib mostró diferente perfil de seguridad. En los pacientes con LMC-FC con 6 meses de seguimiento se observó elevaciones de enzimas hepáticas grado 3-4 (15% lipasa, 9% bilirrubina), Hipofosfatemia en 10% y toxicidad cardiaca con prolongación de QTc

**Tabla 7****Efectos adversos en pacientes con LMC tratados con imatinib 400 mg/d**

<b>Síntomas</b>	<b>Todos los grados (%) N =551</b>	<b>Grados 3-4 (%) N =551</b>
Retención de líquidos <sup>a</sup>	62	2,5
Edema superficial	60	1,5
Otras retenciones de fluidos	7	1,3
Nauseas	50	1,3
Calambres Musculares	49	2,2
Dolor Músculo esquelético	47	5,4
Diarrea	45	3,3
Rash y relacionados	40	2,9
Fatiga	39	1,8
Cefalea	37	0,5
Dolor articular	31	2,5
Dolor abdominal	37	4,2
Nasofaringitis	31	0
Hemorragia	29	1,8
Hemorragia GI	2	0,5
Hemorragia SNC	1	0
Mialgia	24	1,5
Vómitos	23	2
Dispepsia	19	0
Tos	20	0,25
Dolor Faringeo	18	0,2
Infección tracto respiratorio	21	0,2
Mareos	19	0,9
Pirexia	18	0,9
Incremento de peso	16	2
Insomnio	15	0
Depresión	15	0,5
Influenza	14	0,2
Dolor óseo	11	1,6
Constipación	11	0,7
Sinusitis	11	0,2

<sup>a</sup> Otros tipos de retención Hídrica incluyen derrame pleural o pericárdico, ascitis, edema pulmonar, anasarca, aumento de edema y retención hídrica.

**Tabla 8**

**Efectos adversos no hematológicos mas frecuentes con nilotinib 300 mg BID en pacientes con LMC Fase Crónica de Novo (>10%)**

Síntomas	Todos los grados (%) n = 279	Grados 3 y 4 (%) n = 279
Erupción	36	1
Cefalea	23	3
Fatiga	19	1
Nasofaringitis	19	0
Nausea	19	1
Prurito	19	1
Dolor abdominal superior	15	1
Artralgia	15	1
Constipación	15	0
Diarrea	14	1
Mialgia	14	1
Infección respiratoria superior	13	0
Dolor abdominal	12	1
Dolor lumbar	12	1
Tos	12	0
Astenia	11	1
Alopecia	10	0
Dolor muscular	10	0
Pirexia	10	0

en más de 500 mseg en 1% de los casos (88,89). Las anomalías hematológicas más comunes grado 3 - 4 fueron neutropenia (29 %) y trombocitopenia (29 %) (41). Este perfil de seguridad se mantiene sin cambios en 24 meses de seguimiento (Tabla 8).

#### **Efectos adversos con dasatinib**

En la comparación del tratamiento de primera línea con dasatinib vs imatinib en el estudio DASISION, (57) las reacciones adversas no hematológicas más comunes fueron náuseas, vómitos, inflamación muscular, erupción cutánea, retención de líquidos y dolor de cabeza. La neutropenia ocurrió en menor grado y se maneja con ajuste de dosis y cuidados de soporte. Las náuseas y vómitos son comunes pero responden adecuadamente a medidas médicas (Tabla 9). En su mayoría estos efectos

adversos son más frecuentes con imatinib que con dasatinib. La retención hídrica se reportó en 42% de pacientes con imatinib vs 19% de casos con dasatinib. Estos eventos incluyen edema superficial (36% de los tratados con imatinib y el 9% de los tratados con dasatinib), derrame pleural (0 % y 10%, respectivamente, de los tratados con imatinib y dasatinib) (46).

El derrame pleural se presenta con más frecuencia en pacientes tratados con dasatinib y suelen ser de bajo grado. Es importante considerar factores de riesgo para su desarrollo, como: edad avanzada, enfermedad cardíaca, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, enfermedad autoinmune, rash cutáneo. Se debe instruir al paciente a informar sobre la aparición de dolor torácico, disnea y tos

seca (46). Si el derrame se confirma por rayos X, suspender hasta que mejore a grado 1, el empleo de esteroides orales y diuréticos a dosis baja pueden ser necesarios. En derrames grado 2–3, interrumpir el dasatinib, usar un curso corto de diuréticos o esteroide oral (prednisona 20 mg/ día). Una vez resuelto el cuadro, reiniciar dasatinib a una dosis inferior (46,57). También se han reportado casos de hipertensión pulmonar asociada a dasatinib que son reversibles al suspender medicación (90,91). La toxicidad cutánea es leve a moderada y aparece poco tiempo después de iniciado el tratamiento. Cede con el empleo de esteroide tópico o sistémico. En casos severos o ausencia de respuesta reducir o suspender la dosis (47). Los calambres musculares y dolor musculo esquelético relacionados con este inhibidor de tirosina cinasa, se puede tratar con abundantes líquidos, administración de suplementos de calcio, de potasio y agua tónica (tiene alto contenido de quinina). La cefalea responde al tratamiento con AINEs. La diarrea tiene manejo sintomático.

#### **Alteración en intervalo QT durante el uso de Inhibidores de Tirosina Cinasa**

La alteración del intervalo QT tiene consideraciones especiales en el uso de nilotinib y dasatinib. Las recomendaciones de prescripción indican que ha de utilizarse con precaución en pacientes con hipopotasemia, hipomagnesemia o el síndrome de QT largo. La hipopotasemia o hipomagnesemia necesitan corregirse antes de la administración de nilotinib o dasatinib y especial cuidado o sustituir los medicamentos que prolongan el intervalo QT (36,39). Para minimizar el riesgo de toxicidad cardíaca el nilotinib no debe administrarse en conjunto con inhibidores potentes de CYP3A4. Se recomienda realizar electrocardiograma antes de iniciar el nilotinib, 7 días después del inicio del mismo, luego con cualquier cambio de dosis

y periódicamente durante el tratamiento (39) Ver Tabla 11 sobre interacciones medicamentosas.

#### **Efectos adversos con Ponatinib**

En un estudio con 81 pacientes se evaluaron 7 niveles de dosis. Con 45 mg se apreció erupción que limitó dosis. Con la dosis de 60 mg se reportó en 6 pacientes efecto limitante de dosis por elevación en enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa), la pancreatitis ocurrió en 11 pacientes y fue efecto adverso serio en 8 casos, con tiempo promedio al primer evento de 22 días. En 4 pacientes se presentó fatiga grado 3 (todos ellos con LMC), en 3 casos se observó elevación de niveles de enzimas alanino aminotransferasa y aspartato aminotransferasa. El evento adverso no hematológico más común resultaron las reacciones cutáneas (rash, dermatitis acneiforme y resequedad), síntomas constitucionales (artralgia, fatiga y náusea), usualmente grado 1 a 2. En su mayoría, la mielosupresión relacionada al tratamiento en grado 3 y 4 fue común y relacionada a LMC en fase acelerada o crisis blástica y en LLA Ph+. En 43 pacientes con LMC en fase crónica la trombocitopenia grado 3 relacionada a tratamiento ocurrió en 12 pacientes (28%), neutropenia en 6 casos (14%) y anemia en un caso (2%) (92).

#### **Recomendaciones para el manejo de la toxicidad de los ITK**

Es importante señalar que tanto el imatinib, nilotinib como dasatinib, tienen un espectro de efectos adversos bastante similar, con diferencia de incidencia en cada uno de ellos; adicionalmente es importante destacar, que al discontinuar un inhibidor por algún efecto adverso persistente o grado 3-4, no necesariamente se presentará con los otros inhibidores, por lo cual la conducta ante esta situación, es cambiar de inhibidor (Ver tabla 10 de comparación de ITK).

**Tabla 9****Efectos Adversos con Dasatinib 100 mg/d en pacientes con LMC en Fase Crónica de Novo**

Eventos	Todos los grados (%) n = 258	Grados 3 y 4 (%) n = 258
Retención hídrica	23	1
Efusión pleural	12	1
Edema superficial	10	0
Edema generalizado	3	0
ICC <sup>a</sup>	2	1
Derrame pericárdico	2	1
Hipertensión pulmonar	1	0
Edema pulmonar	1	0
Diarrea	18	1
Cefalea	12	0
Dolor muscular	12	0
Erupción	11	0
Nausea	9	1
Fatiga	8	1
Mialgia	6	0
Hemorragia <sup>c</sup>	6	1
Sangrado gastrointestinal	2	1
Otros sangrados <sup>d</sup>	5	0
Sangrado en SNC	0	0
Vómitos	5	0
Inflamación muscular	4	0

ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva; SNC: Sistema nervioso central

<sup>a</sup> Incluye falla cardíaca (aguda y congestiva), cardiomiopatía, disfunción diastólica, disminución de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

<sup>b</sup> Incluye eritema, eritema multiforme, rash (generalizado, macular, papular, pustular y vesicular) y exfoliación cutánea.

<sup>c</sup> Reacciones adversas de interés especial con 10% en frecuencia.

<sup>d</sup> Incluye conjuntival, ótico, ocular, esclera, hemorragia vaginal, equimosis, epistaxis, gingival, equimosis.

Tener en cuenta los efectos gástricos y la alteración en la biodisponibilidad del fármaco imputable al horario de cumplimiento y la medicación concomitante del paciente. Se recomienda ingerir imatinib y dasatinib con los alimentos y acompañado de un vaso de agua. El nilotinib ha de tomarse dos horas antes o al menos una hora después de los alimentos; no consumir tamarindo chino o toronja. Tomar en consideración la tabla

de medicamentos que afectan la biodisponibilidad del fármaco y evaluar a los pacientes con trastornos gastrointestinales ya que se puede afectar la absorción o la sintomatología digestiva, o comprometer el equilibrio hidroelectrolítico importante en la génesis de efectos secundarios adversos (93).

Los efectos adversos que con más frecuencia se presentan son: retención de líquidos, náuseas,

diarrea, vómito, derrame pleural, mialgias, erupción prurito, cardiotoxicidad (prolongación hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia, segmento QT) y toxicidad hematológica (anemia, incremento de amilasa y lipasa, hiperglucemia, neutropenia, trombocitopenia) (Tabla 10).

**Tabla 10**  
Comparación en el grado de severidad de los efectos adversos más comunes con los ITK

Efecto Adverso	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib
Retención de líquidos	+++ (usualmente leve)	+	+
Nausea, vómitos, diarrea	++	+	+
Derrame pleural	-	-	++
Mialgia	+++	+	+
Prolongación QT	+	+	+
Incremento ALT/AST/Bilirrubinas	+	++	+
Incremento de lipasa o amilasa	+	++ (contraindicado si hay antecedente de pancreatitis)	+
Glucemia	Hipoglucemia	Hiperglucemia	Constante
Hipofosfatemia	++	+	+
Erupción y prurito	+	++	+
Anemia	+	+	+
Neutropenia	++	+	+
Trombocitopenia	+	+	++

**Retención de líquidos:** Imatinib se asocia con mayor número de casos con retención de líquido usualmente grado 1 o 2 superficial (periorbitario, perimaleolar). Casos severos representan <1% y el más frecuente de ellos es derrame pleural, asociado más al uso de dasatinib (ver luego). Hay que tener en consideración los factores para riesgo de retención de líquidos los pacientes mayores de 65 años, con insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o hipoalbuminemia. El manejo es básicamente con cuidados de soporte y el uso de diuréticos, puede recomendarse dieta hiposódica (22).

**Nauseas, vómitos y diarrea:** Suelen presentarse en grado leve y se atenúan en el caso de imatinib y dasatinib ingiriendo la medicación con la comida; en ocasiones, es necesario tratamiento sintomático como proclorperazina u ondasetrón para la nausea, loperamida o imodium para la diarrea (22).

**Derrame pleural:** Se presenta con más incidencia en pacientes tratados con dasatinib y suele ser de bajo grado (96). Es importante considerar factores de riesgo para desarrollar derrame pleural, a saber: personas mayores, enfermedad cardíaca,



hipertensión arterial, hipercolesterolemia, enfermedad autoinmune, erupción.

- Grado 1: Suele manejarse de manera sintomática.

- Grado 2: Suspender medicación hasta reducción al menos a grado 1, puede asociarse diurético o un curso de prednisona a razón de 20 mg diarios por 3 días. Se reinicia a la dosis habitual. Si recurre discontinuar y al reiniciar disminuirla dosis, en un tercer episodio, considerar cambiar de inhibidor.

- Grado 2 sintomático, 3 o 4: Suspender medicación hasta reducción al menos a grado1, puede asociarse diurético y prednisona (40 mg diarios por 4 días), considerar la necesidad de oxigenoterapia, toracocentesis y/o pleurodesis; es importante realizar estudio citoquímico del líquido pleural. Si recurre, se omite medicación y al reiniciar se disminuye dosis o se considera cambio de inhibidor.

**Mialgias y calambres:** Se pueden presentar incluso en sitios inusuales, mejoran frecuentemente con el uso de calcio, aún en pacientes con niveles de calcio iónico normal. Algunos responden al tratamiento con suplementos de Mg++ o con quinina (agua tónica).

**Cardiotoxicidad:** Se recomienda consultar la versión CTCAE 4.03 de Junio 2010, que se adapta mejor a los cambios cardiotóxicos de los inhibidores de ITK. Hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, disfunción diastólica y prolongación del segmento QT son los efectos adversos asociados a todos los inhibidores de tirosina cinasa. Con imatinib, nilotinib y dasatinib se observa prolongación del intervalo QT en algunos casos, lo cual implica riesgo de arritmia incluida la torcida de la punta con muerte súbita. Es importante resaltar que la medición del intervalo QT está sujeta a mucha variabilidad por lo cual se recomienda obtener el valor corregido

(QTc) por la frecuencia cardíaca para definir mejor el riesgo. De manera aún controvertida se acepta mayor riesgo en hombres con >450 mseg y mujeres con >460 mseg. La prolongación del intervalo QTc responde a muchas causas entre ellas las de origen congénito, alteraciones de electrolitos y miocardiopatía, por lo cual es prudente realizar una evaluación cardiovascular antes de iniciar la medicación y mantener determinación frecuente de los electrolitos (95). Adicionalmente se recomienda vigilar la medicación concomitante del paciente en busca de alteración de la biodisponibilidad del fármaco indicado, Medicamentos que inhiban CYP3A4 aumentan la biodisponibilidad de los inhibidores de ITK así como los alimentos en el caso de nilotinib. Se recomienda discontinuar medicación si el QTc es > 480 mseg sin trastorno de electrolitos, puede reiniciarse una vez que tenga dos semanas con QTc <450 mseg; si dentro de las siguiente dos semanas aumenta sin pasar de 480 mseg puede ajustarse la dosis, de lo contrario cambiar de inhibidor.

**Incremento de transaminasas y bilirrubinas:** Se debe realizar test de función hepática antes del inicio de la medicación. La toxicidad grado 1 y 2 no requiere de suspensión o disminución de dosis. En toxicidad grado 3 y 4, se omite el medicamento hasta normalización y se reinicia con disminución de la dosis; de reaparecer, considerar cambio de inhibidor. Debe recomendarse las medidas hepato protectoras como no ingesta de alcohol, medicación hepato tóxica (ejemplo: Acetaminofen) o que alteren la biodisponibilidad del medicamento (96,97).

**Incremento de amilasa y/o lipasa:** Se ha informado de incremento de estas enzimas que se autolimitan, sin embargo existe riesgo de pancreatitis sobre todo con el uso de nilotinib. En caso de antecedente previo de pancreatitis no se recomienda nilotinib.

Los grados 1 y 2 suelen observarse o manejarse con interrupción temporal de la medicación.

**Metabolismo de la glucosa:** Puede observarse hipoglucemia con imatinib e hiperglucemia con el nilotinib. Se recomienda manejo conjunto de la glucemia con hipoglucemiante o insulina según requerimientos.

**Hipofosfatemia:** Se requiere vigilar constantemente los niveles y de ser necesario administrar suplemento.

**Erupción y prurito:** Las células mastoides y los melanocitos epidérmicos expresan cKIT y se han propuesto como un mecanismo causal de dermatitis atópica. Muchos pacientes presentan erupción máculo papular o prurito autolimitado que es posible solucionar con soporte sintomático. En casos más severos (erupción exfoliativa severa), usar tratamiento con esteroides tópicos o sistémicos y/o antihistamínicos. En casos de Stevens Johnson, suspender definitivamente el tratamiento. Se ha reportado hipopigmentación cutánea localizada y vitíligo. También se han descrito reacciones de fotosensibilidad por lo cual se recomienda el uso de bloqueadores solares (98).

**Toxicidad hematológica:** La reducción de dosis no está indicada en toxicidad grado 1 o 2. El ajuste de dosis puede realizarse ante la presencia de neutropenia y/o trombocitopenia. La anemia no requiere ajuste de dosis, a menos que sea de manera crónica. Considerar la estimulación con eritropoyetina y factor estimulante de colonia granulocítica o granulomonocítica.

En neutropenia grado 3 o 4 ( $< 1 \times 10^9$  x uL) y trombocitopenia grado 3 o 4 ( $< 50 \times 10^3$  x uL), se suspende medicación hasta recuperación ( $> 1,5$

x  $10^3$  x uL de neutrófilos y  $>$  de  $75 \times 10^3$  x uL de plaquetas); si ello ocurre dentro de los primeros 15 días, iniciar a la misma dosis; si tarda más de 15 días, considerar uso de estimulantes y reiniciar con dosis reducida o cambiar de inhibidor una vez se recupere; debe descartarse la crisis blástica. En casos de crisis blástica, es importante determinar si la citopenia depende de persistencia de enfermedad.

Asegurarse que la anemia no obedece a otra causa incluyendo Anemia Hemolítica Autoinmune (AHA) que responde a esteroides. De ser necesario se maneja con transfusión y se recomienda considerar el uso de eritropoyetina, aunque hay opiniones controvertidas a este respecto.

### Conclusiones y Recomendaciones:

1.- Los efectos adversos de los ITK suelen ser en su mayoría leves y poco frecuentes; el manejo de los mismos requiere de su vigilancia oportuna y tratamiento precoz.

2.- El imatinib es el ITK del que se dispone mayor información y los efectos secundarios suelen ser predecibles y reversibles.

3.- Con nilotinib los efectos secundarios más comunes son erupción y artralgias; la toxicidad hematológica es menor pero los EA a largo plazo deben vigilarse; particularmente los de la esfera cardiovascular y metabólica.

4.- Dasatinib tiene como efectos adversos más comunes los gastrointestinales y el edema; la toxicidad hematológica y de coagulación es discretamente mayor y los EA cardiovasculares a largo plazo debe monitorizarse.

5.- Los ITK de segunda generación requieren de evaluación con electrocardiograma y el interrogatorio y advertencia a los pacientes sobre los riesgos de nuevas drogas o consumo de suplementos e infusiones artesanales.

**Tabla 11**  
**Interacciones medicamentosas con ITK**

	<b>Imatinib</b>	<b>Nilotinib</b>	<b>Dasatinib</b>
Drogas que pueden aumentar los niveles séricos del ITK	Inhibidores de la bomba de protones Antagonistas H2 Glibenclamida Heparina Bloqueantes calcio Simvastatina. Atorvastatina Amiodarona Espironolactona Carvedilol IECA Losartan Levotiroxina Macrólidos Ciprofloxacina Levo-floxacina Antimicóticos azólicos Ritonavir, lopinavir Diclofenac, Midazolam Acido valproico Ciclosporina	Antagonistas H2 Bloqueantes calcio Amiodarona Levotiroxina Macrólidos Antimicóticos azólicos Ritonavir/lopinavir Ciclosporina Acido valproico	Bloqueantes calcio Simvastatina Atorvastatina Amiodarona Espironolactona Metoprolol Carvedilol IECA Losartán Levotiroxina Macrólidos Ciprofloxacina Levofloxacina Antimicóticos azólicos Ritonavir /Lopinavir Ciclosporina Diclofenac Midazolam Ácido valproico
Drogas que pueden disminuir los niveles séricos del ITK	Dexametasona Rifampicina Efavirenz Nevirapina Fenobarbital. Fenitoína Carbamazepina Topiramato	Dexametasona Rifampicina Efavirenz, nevirapina Fenobarbital, fenitoína Carbamazepina Topiramato	Inhibidores de la bomba de protones Antagonistas H2 Dexametasona Rifampicina Efavirenz, nevirapina Fenobarbital, fenitoína Carbamazepina Topiramato

## Glosario de términos

**LMC:** Leucemia Mieloide Crónica

**Ph:** (Philadelphia) Gen Filadelfia de la LMC

**RCyP:** Partial Cytogenetic Response (respuesta citogenética parcial)

**RCyM:** Mayor Cytogenetic Response (respuesta citogenética mayor)

**RCyC:** complete Cytogenetic response (respuesta citogenética completa)

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

**RT- PCR:** reacción cadena polimerasa

**RH:** Respuesta Hematológica

**RM:** Respuesta Molecular

**RMM:** Respuesta Molecular Mayor

**SG :** Overall Survival (supervivencia global)

**PFS:** Progression Free Survival (supervivencia libre de progresión de la enfermedad)

**PHR:** Partial Hematologic Response (respuesta hematológica parcial)

**SAE:** Serious Adverse Event (eventos adversos serios)

**ITK:** Inhibitor Tyrosine Kinase – Inhibidores de Tirosina Cinasa.

**FA/CB:** Fase Acelerada /Crisis Blástica

**FA:** Fase Acelerada

**EBMT:** European Bone Marrow Transplantation

**EICH:** Enfermedad Injerto Contra Huesped

## Referencias

1. Vardiman JW, Melo JV, Baccarani M, Thiele J (2008) Chronic myelogenous leukemia BCR-ABL1 positive in, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (eds), WHO classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC, Lyon 2, pp 32-37
2. Chen Y, Wang H, Kantarjian H, Cortes J. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975 to 2009. *Leuk Lymphoma* 2013;54(7):1411–17.
3. Ayuda a Pacientes Hemato-oncológicos (ASPHE) (<http://www.asphe.org.ve>) datos no publicados
4. Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the Pathogenesis of chronic myelogenous leukemia. *Nat Rev Cancer* 2005;5:172-83.
5. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000;96:3343-56.
6. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytuc leukemia. *Blood*. 1984;63:789-799.
7. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferón alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(11):850-58.
8. Luatti S, Castagnetti F, Marzocchi G, Baldazzi C, Gugliotta G, Iacobucci I, et al; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) Working Party on CML. Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood*. 2012;120(4):761-767.
9. Deininger MWN, Cortes J, Paquette R, Park B, Hochhaus A, Baccarani M et al. The prognosis for patients with chronic myeloid leukemia who have clonal cytogenetic abnormalities in philadelphia chromosome negative cell. *Cancer*.2007;110(7):1509-19.
10. Testoni N, Marzocchi G, Luatti S, Amabile M, Baldazzi C, Stacchini M et al. Chronic Myeloid leukemia: a prospective comparison of interphase fluorescence in situ hybridization and chromosome banding analysis for the definition of complete cytogenetic response: a study of de GIMEMA CML WP. *Blood*. 2009;114(24):4939-43.
11. Barch MJ, Lawce HJ, Arsham MS. *Peripheral Blood Culture. The ACT Cytogenetics Laboratory*. 2nd edition. New York, Raven Press; 1991:17-23.
12. *Techniques in Molecular Biology*. Suraksha Agrawa .L International Book Distributing co. First edition 2008
13. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al; European LeukemiaNet.. Chronic Myeloid Leukemia: an uptade of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009;27:6041-6051
14. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML et al; International Randomised Study of Interferon versus STI571 (IRIS) Study Group. Frequency of major molecular response to imatinib or interferon alpa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003 349:1423–32.
15. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood* 2006;108:28-37.
16. Branford S, Fletcher L, Cross NC, Müller MC, Hochhaus A, Kim DW,et el. Desirable performance characteristics for BCR-ABL measurement on an international reporting scale to allow consistent interpretation of individual patient response and comparison of response rates between clinical trials. *Blood*. 2008;112(8):3330-38.
17. Winn-Deen E, Helton B, Van Atta R, Wong W, Peralta J, Wang J et al. development of an integrated Assay for Detection BCR ABL ARN. *Clin Chem* 2007;53(9):1593-1600.
18. Haferlach C, Rieder H, Lillington D, Dastugue N, Hagemeyer A, Harbott J, Stilenbauer S, Knuutila S, Johansson B, Fonastsch C. Proposals for Standardized protocols for Cytogenetic analyses of Acute Leukemias, Chronic Lymphocytic Leukemia, Chronic Myeloproliferative Disorders and Myelodysplastic Syndromes. *Genes, Chromosomes Cancer* 2007;46:494–499.
19. Baccarini M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, Apperley J et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2006;108:1809-1820
20. Hocchhaus A, Erben P, Ernst T, Mueller M. Resistance to targeted therapy in Chronic Myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 2007;44 (suppl 1):S15-S24.
21. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling, M. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23(suppl 7);72-77.
22. NCCN. *Clinical Practice Guidelines in Oncology; Chronic Myelogenous Leukemia*. Version 1. 2013.
23. Noens L, van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachée P, Berneman Z et al. Prevalence, determi-nants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in pa-tients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009;113:5401–5411.
24. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*-2013;122:872-884.
25. Disponible en ([http://www.inhrr.gob.ve/ef\\_aprobadas.php](http://www.inhrr.gob.ve/ef_aprobadas.php))
26. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta, Rosti G. A review of the European LeukemiaNet Recommendations for the management of CML. *Ann Hematol* 2015;94(Suppl 2):S141–S147.
27. Branford S, Yeung DT, Parker WT, Roberts ND, Purins L, Braley JA et al. Prognosis for patients with CML and >10 % BCR-ABL1 after 3 months

of imatinib depends on the rate of BC R-ABL1 decline. *Blood*. 2014;124(4):511-18.

28. le Coutre P, Tassi E, Varella-Garcia M, Barni R, Mologni L, Cabrita G et al. Induction of resistance to the Abelson inhibitor STI571 in human leukemic cells through gene amplification. *Blood* 2000;95(5):1758-66.
29. Sweet K, Al Ali N, Dalia S, Komrokji R, Crescentini R, Tinsley S et al. Increased genomic instability may contribute to the development of kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2014;100(6):567-74.
30. Duyster J. Mutations that confer resistance to therapy. *Education Book. EHA* 2012:121-28.
31. Ai J, Tiu R. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia who develop tyrosine kinase inhibitor resistant BCR-ABL1 mutations. *Ther Adv Hematol* 2014;5(4):107-120
32. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini F, Guiles N, Lange T, Saglio G et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with Tyrosine kinase inhibitors. Recommendations from an expert panel on behalf of European Leukemia Net. *Blood* 2011;118(5):1208-15.
33. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Kim DW et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular endpoints: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *J Clin Oncol* 2009;28:424-30.
34. Manley P, Druce P, Fendrich G, Furet P, Liebetanz J, Martiny-Baron G et al. Extended Kinase profile and properties of the protein kinase inhibitor Nilotinib. *Biochim Biophys Acta* 2010;1804:445-53.
35. Rosti G, Palandrini F, Castagnetti F, Breccia M, Levato L, Gugliotta G et al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph+ Chronic Myeloid leukemia. *Blood* 2009;114:4933-38.
36. Cortes J, Jones D, O'Brien S, Jabbour E, Konopleva M, Ferrajoli A et al. Nilotinib as front line treatment for patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase. *J Clin Oncol* 2010;28:392-97.
37. Hughes T, ENESTnd updated. Continued superiority of Nilotinib vs Imatinib in patients with newly diagnosed Chronic Myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) *Blood* 2010 116:94-95 [Abstract].
38. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, Kim DW et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3- year follow-up. *Leukemia* 2012;26(10):2197-203.
39. Breccia M, Alimena G. Occurrence and current management of side effects in Chronic Myeloid leukemia patients treated frontline tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia Res* 2013;37:713-20.
40. Giles FJ, Mauro MJ, Hong F, Ortmann CE, McNeill C, Woodman RC, Hochhaus A, le Coutre PD, Saglio G. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. *Leukemia*. 2013;27(6):1310-15.
41. Tokarski JS, Newitt JA, Chang CY, Cheng JD, Wittekind M, Kiefer SE et al. The structure of Dasatinib (BMS 354825) bound to activated ABL kinase elucidates its inhibitory activity against imatinib resistant ABL mutants. *Cancer Res* 2006; 66: 5790-5797.
42. Hocchhaus A, Kantarjian HM, Baccarini M, Lipton JH, Apperley JF, Druker BJ, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in Chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007;109:2303-309.
43. Guilhot F, Apperley J, Kim DW, Bullorsky EO, Baccarini M, Roboz GJ, et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic response in patients with imatinib resistant or intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood* 2007; 109: 4143-4150.
44. Cortes J, Rousselot P, Kim D, Ritchie E, Hamerschlag N, Coutre S, Hochhaus A, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic response in patients with imatinib-resistance or-intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* 2007;109: 3207-3213.
45. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, Réa D, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH, Vela-Ojeda J, Silver RT, Khoury HJ, Charbonnier A, Khoroshko N, Paquette RL, Deininger M, Collins RH, Otero I, Hughes T, Bleickardt E, Strauss L, Francis S, Hochhaus A. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 1;26(19):3204-12.
46. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarini M, Agarwal MB, Undurraga MS et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012;119(5):1123-29.
47. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, Steegmann JL, Shah NP, Boqué C et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2014;123(4):494-500.
48. Millot F, Traore P, Guilhot J, Nelken B, Leblanc T, Leverger G. Clinical and biological features at diagnosis in 40 children with chronic myeloid leukemia. *Pediatrics* 2005;116:140-143.
49. Cwynarski K, Roberts IA, Iacobelli S, van Biezen A, Brand R, Devergie A, et al; Paediatric and Chronic Leukaemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in children. *Blood*, 2003;102:1224-31.
50. Surveillance Research Program NCI. Fast Stats: An interactive tool for access to SEER cancer statistics. 2013. Available at: <http://seer.cancer.gov/faststats/>.
51. Millot F, Suttrop M, Guilhot J, et al. The International Registry for Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Children and Adolescents (I-CML-Ped-Study): Objectives and preliminary results. *Blood* 2012;120: Poster 3741 [Abstract].
52. Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, Proetel U, Müller MC, Hanfstein B et al; German Chronic Myeloid Leukemia Study Group; Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK). Younger patients with chronic myeloid leukemia do well in spite of poor prognostic indicators: results from the randomized CML study IV. *Ann Hematol* 2013;93(1):71-80.



53. Millot F, Traore P, Guilhot J, Nelken B, Leblanc T, Leverger G et al. Clinical and biological features at diagnosis in 40 children with chronic myeloid leukemia. *Pediatrics* 2005;116(1):140–43.
54. Krumbholz M, Karl M, Tauer JT, Thiede C, Rascher W, Suttorp M, Metzler M. Genomic BCR-ABL1 breakpoints in pediatric chronic myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2012;51(11):1045–53.
55. Suttorp MG, Salas DG, Tauer JT, et al. Scoring systems for predicting outcome of chronic myeloid leukemia in adults are poorly informative in pediatric patients treated with imatinib. *Blood* 2013;122(21):Abstract 2725.
56. Branford S, Yeung DT, Parker WT, Roberts ND, Purins L, Braley JA et al. Prognosis for patients with CML and >10% BCR-ABL1 after 3 months of imatinib depends on the rate of BCR-ABL1 decline. *Blood* 2014;124(4):511–18.
57. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30(3):232–38.
58. de la Fuente J, Baruchel A, Biondi A, de Bont E, Dresse MF, Suttorp M, Millot F; International BFM Group (iBFM) Study Group Chronic Myeloid Leukaemia Committee. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *Br J Haematol.* 2014;167(1):33-47.167.
59. Suttorp M, Thiede C, Tauer JT, Roettgers S, Sedlacek P, Harbott J. Chronic myeloid leukemia in pediatrics – first results from study CML-PAED II. 2009 *Blood*, 114,145. [Abstract].
60. Millot F, Baruchel A, Guilhot J, Petit A, Leblanc T, Bertrand Y, et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the French national phase IV trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(20):2827-32.
61. Millot F, Guilhot J, Nelken B, Leblanc T, De Bont ES, Békassy AN, et al. Imatinib mesylate is effective in children with chronic myelogenous leukemia in late chronic and advanced phase and in relapse after stem cell transplantation. *Leukemia* 2006;20:187–192.
62. Vandyke K, Fitter S, Dewar AL, Hughes TP, Zannettino AC. Dysregulation of bone remodeling by imatinib mesylate. *Blood* 2010;115(4):766–74.
63. Rastogi MV, Stork L, Druker B, Blasdel C, Nguyen T, Boston BA. Imatinib mesylate causes growth deceleration in pediatric patients with chronic myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(5):840–45.
64. Shima H, Tokuyama M, Tanizawa A, Tono C, Hamamoto K, Muramatsu H et al. Distinct impact of imatinib on growth at prepubertal and pubertal ages of children with chronic myeloid leukemia. *J Pediatr* 2011;159(4):676–81.
65. Giona F, Mariani S, Gnassi L, Moleti ML, Rea M, De Vellis A et al. Bone metabolism, growth rate and pubertal development in children with chronic myeloid leukemia treated with imatinib during puberty. *Haematologica* 2013;98(3):e25–7.
66. Narayanan KR, Bansal D, Walia R, Sachdeva N, Bhansali A, Varma N, Marwaha RK. . Growth Failure in Children With Chronic Myeloid Leukemia Receiving Imatinib Is Due to Disruption of GH/IGF-1 Axis. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1148–1153
67. Seshadri T, Seymour JF, McArthur GA. Oligospermia in a patient receiving imatinib therapy for the hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2004;351(20): 2134–35.
68. Christopoulos C, Dimakopoulou V, Rotas E. Primary ovarian insufficiency associated with imatinib therapy. *N Engl J Med* 2008;358(10):1079–80.
69. Apperley, J. Issues of imatinib and pregnancy outcome. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:1050–1058.
70. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F et al; Intergroupe Français des Leucémies Myéloïdes Chroniques. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1029–35.
71. Aplenc R, Blaney SM, Strauss LC, Balis FM, Shusterman S, Ingle AM et al. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of dasatinib: a report from the children’s oncology group phase I consortium. *J Clin Oncol* 2011;29(7):839–44.
72. Gambacorti-Passerini C, Tornaghi L, Marangon E, Franceschino A, Pogliani EM, D’Incalci M, Zucchetti M. Imatinib concentrations in human blood milk. *Blood* 2007;109:1790.
73. Pye S, Cortes J, Ault P, Hatfield A, Kantarjian H, Pilot R, Rosti G, Apperley JF. The effects of Imatinib on pregnancy outcome. *Blood* 2008;111(12):5505-508.
74. Da Costa O, Borrego M, Gil ME, Lopez JL. Leucemia mieloide crónica: curso del embarazo en pacientes con inhibidores de cinasas de tirosina. *Rev Hematol Mex* 2013;14:178-181.
75. Nicolini FE, Masszi T, Shen Z, Gallagher NJ, Jootar S, Powell BL et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT), an open-label multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase or blast crisis. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(5):907-14.
76. Silver RT, Wolf SH, Hehlmann R, Appelbaum FR, Anderson J, Bennett C et al. An evidence-based analysis of the effect of bu–sulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: Developed for the American Society of Hematology. *Blood* 1999;94:1517-36.
77. Goldman JM, Majhail NS, Klein JP, Wang Z, Sobocinski KA, Arora M, Horowitz MM, Rizzo JD. Relapse and late mortality in 5-year survivors of myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *J Clin Oncol* 2010;28(11): 1888–95
78. Warlick E, Ahn KW, Pedersen TL, Artz A, de Lima M, Pulsipher M et al. Reduced intensity conditioning is superior to nonmyeloablative conditioning for older chronic myelogenous leukemia patients undergoing hematopoietic cell transplant during the tyrosine kinase inhibitor



era. *Blood* 2012;119(17):4083–90.

79. Brümmendorf TH, Cortes JE, de Souza CA, Guilhot F, Duvillié L, Pavlov D 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*. 2015;168(1):69-81.

80. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*. 2012;119(15):3403-12.

81. Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkin AG, Shen ZX, Safety and Efficacy of Bosutinib (SKY 606) in chronic phase Philadelphia positive chronic myeloid leukemia intolerant or resistance to Imatinib. *Blood* 2011;118:4567-76.

82. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C et al. PACE Investigators. A pivotal phase II trial of ponatinib in patients with CML and Ph+ALL resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I mutation. *Blood*. 2012;120 [Abstract 163].

83. NCCN. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03. Junio, 2010. Disponible en [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE\\_4.03\\_2010\\_064\\_QuickReference](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE_4.03_2010_064_QuickReference)

84. Cornelison M, Jabbour E, Welch MA. Managing Side Effects of Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy to Optimize Adherence in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: The Role of the Midlevel Practitioner. *J Supportive Oncol* 2012;10(1):14-24. Disponible en [www.SupportiveOncology.net](http://www.SupportiveOncology.net)

85. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N et al. IRIS Investigators. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355:2408-17.

86. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F et al for IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348:994-1004.

87. O'Brien SG, Guilhot F, Goldman J, et al.: International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: Sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib (IM). *Blood* 2008; 112: 76 [Abstract 186].

88. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110:3540-46.

89. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*. 2011;117(4):1141-45.

90. Hennigs JK, Keller G, Baumann HJ, Honecker F, Kluge S, Bokemeyer C, et al. Multi tyrosine kinase inhibitor dasatinib as novel cause of severe pre-capillary pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med*. 2011; 11:30. 9.

91. Mattei D, Feola M, Orzan F et al. Reversible Dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension and right ventricle failure in a previously allografted CML patient. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43:967–68.

92. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, Bixby D, Mauro MJ, Flinn I, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2075-88.

93. 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.

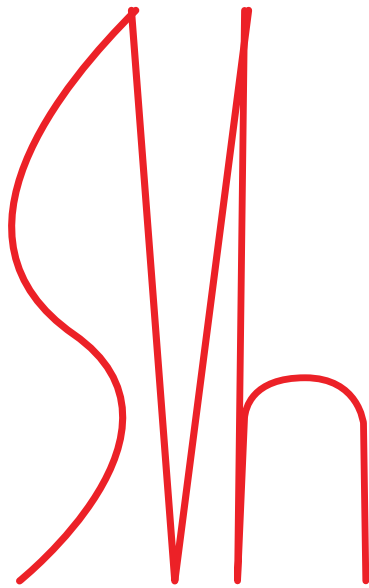
94. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, S, Borthakur G, Bruzzi J, Munden R, Cortes J. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol* 2007;25:3908–14.

95. Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and Management of Cardiac Adverse Events Associated With Tyrosine Kinase Inhibitors. *The Oncologist*. 2013. Disponible en: <http://theoncologist.alphamedpress.org>.

96. Novartis. Tasigna® (nilotinib) prescribing information; 2010

97. Piccaluga P, Paolini S, Bertuzzi C, De Leo A, Rosti G. First line treatment of chronic myeloid leukemia with nilotinib: critical evaluation. *J Blood Med* 2012;3:151-56.





SOCIEDAD VENEZOLANA DE HEMATOLOGÍA