

# MANUAL

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

**Edición 2020**

**COORDINADORES**

Juan Luis Steegmann Olmedillas  
Luis Felipe Casado Montero  
Pilar Giraldo Castellano  
María Teresa Gómez Casares  
Antonio Jiménez Velasco  
Manuel Pérez Encinas  
Valentín García Gutiérrez  
Juan Carlos Hernández Boluda  
Fermín Sánchez-Guijo Martín



**Manual para el  
control y el tratamiento  
de los pacientes con  
Leucemia Mieloide Crónica**

# Índice

## Prólogo 10

## Introducción 12

### 1. Introducción y diagnóstico 14

- 1.1 Generalidades 15
  - 1.1.1 Introducción a la LMC 15
    - 1.1.1.1 Definición 15
    - 1.1.1.2 Epidemiología 15
  - 1.1.2 Clínica. Evolución natural 16
  - 1.1.3 Diagnóstico 16
    - 1.1.3.1 Morfología (prueba imprescindible) 16
    - 1.1.3.2 Genética (prueba imprescindible) 17
- 1.2 Relación de pruebas en un paciente con LMC de nuevo diagnóstico 18
- 1.3 Diagnóstico diferencial 18
- 1.4 Criterios de Fase Crónica, Fase de Aceleración y Crisis Blástica 19
- 1.5 Pronóstico: LMC de alto riesgo 19
  - 1.5.1 Cálculo índices de riesgo 20
  - 1.5.2 Otros factores 21
  - 1.5.3 Comentarios 22

### 2. Estudios genéticos en la leucemia mieloide crónica: metodología e interpretación 24

- 2.1 Introducción 25
- 2.2 Estudios citogenéticos y FISH en la leucemia mieloide crónica: metodología e interpretación 25
  - 2.2.1 Citogenética convencional (CARIOTIPO) 25
    - 2.2.1.1 Aspectos técnicos metodológicos 25
    - 2.2.1.2 Papel de la citogenética convencional en el diagnóstico de la LMC 25
    - 2.2.1.3 Papel de la citogenética convencional en el seguimiento 26
  - 2.2.2 Hibridación "in situ" fluorescente (FISH) 27
    - 2.2.2.1 Aspectos técnicos metodológicos 27
    - 2.2.2.2 Papel de la FISH en el diagnóstico y seguimiento de la LMC 27
- 2.3 Estudios moleculares en la leucemia mieloide crónica:
  - QRT-PCR y estudio de mutaciones en *ABL1*, metodología e interpretación 27
    - 2.3.1 Estudio molecular del reordenamiento *BCR-ABL1* por PCR 27
      - 2.3.1.1 Aspectos técnicos metodológicos 27
      - 2.3.1.2 Definición de la respuesta molecular según la ELN 28
      - 2.3.1.3 Monitorización molecular 28
      - 2.3.1.4 Transcritos atípicos 28
      - 2.3.1.5 Informe del estudio de *BCR-ABL1* 29
    - 2.3.2 Estudio de mutaciones en *BCR-ABL1* 30
- 2.4 Nuevas herramientas moleculares (NGS y dPCR) aplicadas al estudio de la LMC: metodología e interpretación 31
  - 2.4.1 Next Generation Sequencing 31
  - 2.4.2 PCR digital para la cuantificación de *BCR-ABL1* 33

### 3. Farmacología de los inhibidores de la cinasa *ABL1* 36

- 3.1 Farmacodinamia de los ITC 37
  - 3.1.1 Farmacodinamia primaria 37
  - 3.1.2 Farmacodinamia secundaria 38
- 3.2 Farmacocinética ADME de los ITC 41
- 3.3 Transportadores, farmacogenética e ITC 42
- 3.4 Indicaciones y posología de los ITC 42
  - 3.4.1 Indicaciones y posología según ficha técnica 42
  - 3.4.2 Posología en situaciones clínicas especiales 44
  - 3.4.3 Consultas frecuentes sobre la posología 44
  - 3.4.4 Posología individualizada en la LMC 44
- 3.5 Interacciones farmacológicas en el paciente con LMC 46

3.5.1	Tipos de interacción	46
3.5.2	Interacciones por grupos farmacológicos	49
3.6	El manejo farmacológico integral del paciente con LMC	51
<b>4. Tratamiento de primera línea de la leucemia mieloide crónica en fase crónica 52</b>		
4.1	Consideraciones generales	53
4.2	Información al paciente	53
4.3	Importancia de los grupos de riesgo y de los signos de alarma	53
4.4	Tratamiento inicial complementario	53
4.4.1	Complementario	53
4.4.2	Quimioterapia	53
4.5	Imatinib	53
4.6	Imatinib a dosis altas	53
4.7	Asociación del imatinib con Interferón alfa	54
4.7.1	¿Es superior la asociación imatinib -IFN alfa al imatinib?	54
4.7.2	Conclusiones sobre asociaciones con IFN alfa	54
4.8	Tratamiento inicial según el grupo de riesgo	54
4.8.1	¿Debe ser distinto el tratamiento inicial, según sea el grupo de riesgo?	54
4.9	Papel de los inhibidores de 2ª generación en 1ª línea	56
4.9.1	¿En primera línea, en qué medida son los Inhibidores de segunda y tercera generación superiores a imatinib?	56
4.9.1.1	Datos procedentes de ensayos. Respuestas citogenéticas y moleculares precoces y su relación con las variables de respuesta y supervivencia	56
4.9.1.2	Datos procedentes de ensayos aleatorizados: Respuestas citogenéticas y moleculares tardías. Medidas de supervivencia	56
4.9.1.3	Datos procedentes de metanálisis y revisiones sistemáticas	60
4.9.2	Conclusiones	60
4.10	Conclusiones	60
<b>5. El seguimiento y la evaluación de la respuesta 62</b>		
5.1	Cronograma del seguimiento: la evaluación de la respuesta y el control de toxicidades	63
5.1.1	Evaluación de la eficacia	63
5.1.2	Evaluación de los efectos secundarios	63
5.2	La respuesta según las recomendaciones de la European LeukemiaNet (ELN) y las guías de las National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y la European Society for Medical Oncology (ESMO)	63
5.3	Consideraciones acerca de la respuesta en los momentos claves	64
5.3.1	Acerca de la respuesta a los 3 meses	64
5.3.2	Acerca de la respuesta a los 6 meses de tratamiento	66
5.3.3	Acerca de la respuesta a los 12 meses	66
5.3.4	Acerca de los seguimientos posteriores a los 12 meses	67
5.3.5	En resumen, a los 12 meses o en adelante se considerará lo siguiente	67
5.4	Criterios de consenso sobre la respuesta a los inhibidores de la tirosinasa en la Leucemia Mieloide Crónica-Fase crónica	67
5.5	Estudio de la respuesta no óptima y de la pérdida de respuesta	67
5.6	Implicaciones pronósticas de los distintos tipos de fallo	67
5.7	Resumen y recomendaciones	69
<b>6. Manejo de los efectos adversos de los ITC en la leucemia mieloide crónica 70</b>		
6.1	Orientación general	71
6.1.1	Introducción	71
6.1.2	Principios generales del manejo de los efectos adversos	72
6.1.3	Manejo general de los efectos adversos no hematológicos	73
6.1.4	Manejo de la toxicidad hematológica	73
6.1.5	Conclusión	74
6.2	Efectos hematológicos, inmunológicos, infecciosos y dermatológicos	74
6.2.1	Efectos hematológicos: Mielosupresión	74
6.2.1.1	General	74

6.2.1.2	Incidencia	74
6.2.1.3	Consecuencias de las citopenias	76
6.2.1.4	Monitorización	76
6.2.1.5	Tratamiento de las citopenias	76
6.2.2	Alteraciones inmunológicas e infecciones	77
6.2.3	Alteraciones cutáneas	77
6.2.3.1	Tratamiento	78
6.3	Efectos adversos gastrointestinales, hepáticos, pulmonares y neurológicos	78
6.3.1	Efectos adversos pulmonares	78
6.3.1.1	Derrame pleural	78
6.3.1.2	Hipertensión arterial pulmonar	79
6.3.1.3	Neumonitis	79
6.3.2	Efectos adversos hepatobiliares	79
6.3.3	Efectos adversos gastrointestinales	80
6.3.4	Problemas pancreáticos	81
6.3.5	Efectos neurológicos	81
6.4	Efectos adversos metabólicos: hiperglucemia, lípidos, fosfo-calcio, tiroides y renales	81
6.4.1	Hiperglucemia	81
6.4.2	Alteraciones en el metabolismo de los lípidos	83
6.4.3	Alteraciones metabolismo fosfo-cálcico	85
6.4.4	Alteraciones tiroideas	87
6.4.5	Efectos adversos renales	87
6.5	Efectos adversos cardiovasculares	89
6.5.1	Introducción	89
6.5.2	Prolongación del QTc	90
6.5.3	Hipertensión arterial (HTA)	90
6.5.4	Insuficiencia cardíaca	90
6.5.5	Isquemia arterial	91
6.5.5.1	Enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP)	91
6.5.5.2	Cardiopatía isquémica	91
6.5.5.3	Otros eventos arteriales	92
6.5.5.4	El caso de ponatinib	92
6.5.5.5	Fisiopatología de los eventos vasculares	93
6.5.6	Recomendaciones en cuanto a la prevención y manejo de los eventos cardiovasculares	93
6.5.6.1	Prevención de la cardiotoxicidad	94
6.5.6.2	Problemas de ritmo y de QT	94
6.5.6.3	Prevención de los eventos vasculares	94
6.5.6.4	Manejo de los eventos vasculares que suceden mientras reciben tratamiento con ITC	94
6.5.7	Elección de ITC según riesgo vascular	95
<b>7. Manejo de la resistencia a los inhibidores de la tirosina cinasa 96</b>		
7.1	Factores a considerar para seleccionar el tratamiento de segunda línea	97
7.2	Seguimiento y criterios de respuesta al tratamiento de segunda línea y posteriores	97
7.3	Resultados del tratamiento con ITCs de segunda generación tras fallo a imatinib	98
7.4	Resultados del tratamiento farmacológico de tercera línea y posteriores	99
7.5	Conclusiones	100
<b>8. Tratamiento de la leucemia mieloide crónica en la fase acelerada y blástica 102</b>		
8.1	Introducción	103
8.2	Fase acelerada	103
8.2.1	Información general y diagnóstico	103
8.2.2	Tratamiento	103
8.2.2.1	Imatinib	103
8.2.2.2	Inhibidores de 2ª/3ª generación	105
8.2.2.3	Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos	106
8.2.2.4	Nuevos tratamientos	107
8.2.3	Recomendaciones de tratamiento	107

8.2.4 Conclusiones	107
8.3 Fase blástica	108
8.3.1 Introducción	108
8.3.2 Diagnóstico	108
8.3.3 Tratamiento	109
8.3.4 Prevención	112
8.3.5 Pacientes no candidatos a TPH alogénico y nuevos tratamientos	113
8.3.6 Conclusiones	113
<b>9. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en la leucemia mieloide crónica</b>	<b>116</b>
9.1 Introducción	117
9.2 Indicaciones del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en LMC	117
9.3 Preparación del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos	118
9.3.1 Búsqueda de un donante compatible	118
9.3.2 Fuente de progenitores	118
9.3.3 Respuesta previa al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos	118
9.3.4 Acondicionamiento mieloablato frente a intensidad reducida	119
9.3.5 Leucemia mieloide crónica en fase acelerada y fase blástica o con la mutación T315I	119
9.4 Resultados del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en LMC	119
9.5 Seguimiento de la leucemia mieloide crónica post trasplante	120
9.6 Tratamiento post trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos	120
9.6.1 Tratamiento preventivo	120
9.6.2 Tratamiento de la recaída	120
9.6.3 Discontinuación post trasplante de progenitores hematopoyéticos	121
<b>10. Manejo de situaciones especiales</b>	<b>122</b>
10.1 Manejo de la fertilidad y la gestación en la LMC	123
10.1.1 Introducción	123
10.1.2 Efectos de los ITC sobre la fertilidad	123
10.1.3 Diagnóstico de una LMC en una gestante	123
10.1.4 Embarazo no planificado en mujeres en tratamiento con un ITC	123
10.1.5 Embarazo planificado en mujer en tratamiento con un ITC	124
10.1.6 Conclusiones	124
10.2 La leucemia mieloide crónica en la edad pediátrica	125
10.2.1 Epidemiología y características específicas de la LMC pediátrica	125
10.2.2 Diagnóstico y monitorización de la LMC pediátrica. Utilidad de los scores pronósticos	125
10.2.3 Recomendaciones de manejo inicial	125
10.2.4 Tratamientos de segunda y tercera línea en la edad pediátrica. ¿Cuándo cambiar de ITC?	125
10.2.5 Monitorización de efectos secundarios en niños y adolescentes	126
10.2.6 Discontinuación de ITC en la edad pediátrica	126
10.2.7 Manejo de la enfermedad en fases avanzadas	126
10.2.8 Indicaciones del alo-TPH en niños con LMC en la era de los ITC	127
10.2.9 Conclusiones	127
<b>11. La calidad de vida en el paciente con LMC. Percepción de la enfermedad y del tratamiento</b>	<b>128</b>
11.1 Definición de calidad de vida y calidad de vida relacionada con la salud	129
11.2 Resultados específicos en pacientes con LMC	129
<b>12. Farmacoeconomía en el tratamiento de la LMC con ITC</b>	<b>132</b>
12.1 Introducción a la Fármaco-economía en Hematología	133
12.1.1 Introducción	133
12.1.2 Tipos de análisis de evaluación económica	134
12.1.2.1 Análisis de minimización de costes (AMC)	134
12.1.2.2 Análisis coste-efectividad (ACE)	135
12.1.2.3 Análisis coste-utilidad (ACU)	135
12.1.2.4 Análisis coste-beneficio (ACB)	135
12.1.3 La incertidumbre en evaluación económica	135

12.1.4 ¿Qué es una intervención sanitaria eficiente?	135
12.1.5 Conclusiones	136
12.2 Fármaco-economía en la Leucemia Mieloide Crónica (LMC)	136
12.2.1 Introducción	136
12.2.2 Recomendaciones al revisar estudios de Fármaco-economía	136
12.2.3 Análisis fármaco-económicos en la LMC	136
12.2.4 Resultados de los análisis fármaco-económicos en LMC	139
12.2.5 Análisis económicos en LMC realizados en España y/o Portugal	139
12.2.6 Nuevos ITCs: bosutinib y ponatinib	140
12.2.7 Informes y recomendaciones del NICE en la actualidad	141
12.2.7.1 Informes sobre imatinib, dasatinib y nilotinib	142
12.2.7.2 Informes ponatinib	142
12.2.7.3 Informes bosutinib	143
12.2.8 Análisis fármaco-económico con la discontinuación de ITCs como objetivo terapéutico	143
12.2.9 Conclusiones	145
<b>13. Los registros sanitarios en la LMC. Resultados de los registros españoles de LMC</b>	<b>146</b>
13.1 Objetivo de los registros en LMC y marco legal	147
13.1.1 Definición de Registro Sanitario/Epidemiológico	147
13.1.2 Objetivos	147
13.1.3 Metodología de un Registro Sanitario. Marco ético y legal	147
13.2 Resultados de los Registros de LMC en España	148
13.2.1 El Registro Español de LMC (www.relmc.org)	148
13.2.2 El Registro Andaluz de LMC (www.registroandaluzlmc.es)	149
13.2.3 El Registro Canario de LMC (www.registrocanariolmc.com)	151
<b>14. Discontinuación del tratamiento</b>	<b>154</b>
14.1 Estado actual de la discontinuación de tratamiento	155
14.2 Cuestiones pendientes en la discontinuación de tratamiento	155
14.3 Conclusiones y recomendaciones del GELMC	157
<b>15. Nuevos fármacos y perspectivas terapéuticas futuras en la LMC</b>	<b>160</b>
15.1 Inhibidores alostéricos de BCR-ABL: asciminib	161
15.1.1 Desarrollo y estudios preclínicos	161
15.1.2 Resultados del ensayo en fase I CABL001X2101: Núcleo del ensayo	161
15.1.3 Resultados del ensayo en fase I CABL001X2101: Pacientes en fase crónica, sin T315I	161
15.1.4 Resultados del ensayo en fase I CABL001X2101: Cohorte T315I tratada con 200 mg cada 12 horas	162
15.2 Nuevas dianas terapéuticas	162
15.2.1 JAK-STAT	162
15.2.2 Hedgehog (Hh)	163
15.2.3 Wnt/ $\beta$ -catenina	163
15.2.4 PP2A	163
15.2.5 PI3K/AKT/mTOR	163
15.2.6 Inhibidores de autofagia	163
15.2.7 Eje CXCR4/CXCL12	164
15.2.8 Proteína PML	164
15.2.9 Otras dianas potenciales	164
15.2.10 Nuevos agentes que favorecen el control inmune	164
15.3 Conclusión	164

**Bibliografía 168**

# Prólogo

Cuando en mayo de 1991 entré en la planta de hematología para iniciar mi formación como residente de 2º año de hematología, de un total de 16 camas había 4 ocupadas por pacientes diagnosticados de crisis blástica de leucemia mieloide crónica. Tres fallecieron en menos de un mes y el 4º alcanzó una corta respuesta que apenas le duró 2 meses. El tiempo medio desde el diagnóstico inicial al fallecimiento fue de 38 meses. Así era la vida de los pacientes con LMC hasta que a lo largo de la década de los 90 el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos se universalizó y se ampliaron las posibilidades de encontrar donante.

Aún así, era realidad muy dura, que se vio felizmente modificada con la llegada del Imatinib al principio del milenio en curso. Nunca hubo un fármaco con tanta presión como este para verse aprobado de forma inmediata. Su eficacia generó una necesidad tal que hubo que acudir a programas de uso anticipado y a sistemas de acceso desconocidos hasta entonces. Y desde aquel momento las cosas no han hecho más que mejorar: inhibidores de nueva generación, uno detrás de otro con mejores perfiles de eficacia y tolerancia, acceso generalizado a las metodologías de diagnóstico y seguimiento, descubrimiento de los mecanismos de fallo terapéutico, exactitud en el mejor fármaco para cada paciente,... Ello ha hecho que la leucemia mieloide crónica siga siendo el paradigma de la investigación dirigida en hemopatías malignas y en el cáncer en general. Es sin duda el mejor ejemplo de la medicina de precisión: un cambio de una única base (mutación puntual en el dominio quinasa del transcrito de fusión BCR/ABL) llega a condicionar la elección del mejor fármaco para un enfermo con tal anomalía. Y hay muchos otros ejemplos: primera neoplasia con un verdadero biomarcador diagnóstico; primera neoplasia (o casi) en la que se demuestra el valor de la enfermedad residual detectable en el seguimiento; primera en la que se testan sistemas de interrupción terapéutica ligados a estudios moleculares,... Todo ello ha hecho que la enfermedad haya avanzado desde la fatalidad a la curación a paso veloz.

Pero esta línea de éxito tiene aún mucho recorrido para

que no haya pacientes que se escapen de la norma general y para que sigan en ella con la menor toxicidad y la mejor calidad de vida posibles. Dentro de ese desafío podemos encuadrar el desarrollo de la guía GELMC, que trata de dar respuesta a la problemática que surge de ese vertiginoso avance. Y es que no podemos dejar que esa rápida sucesión de descubrimientos científicos nos deje atrás. Y creo que la guía consigue su objetivo. A poco que se revise, se puede comprobar que es el instrumento perfecto para estar al día en LMC. Contiene toda la información necesaria para llevar bien a nuestros pacientes, incluyendo nada menos que 808 referencias. En ella se puede encontrar todo lo necesario para entender los entresijos genéticos de esta leucemia, hacer el diagnóstico correcto y prescribir el tratamiento más adecuado. Además, consigue hacerlo mediante la participación de los mejores expertos en activo de nuestro país y con la colaboración del grupo representativo de LMC en España, al lado de la SEHH. Y con una coordinación envidiable, que consigue evitar el solapamiento de temas y la repetición de información, algo muy común en otros manuscritos como este. Se incluyen excelentes tablas y figuras que hacen mucho más comprensibles las explicaciones más duras y permiten un acceso sencillo a los criterios de diagnóstico, respuesta y seguimiento sin que se hagan tan áridos como suele suceder. Es muy probable que pronto veamos gran parte de este trabajo en las diapositivas de muchos expertos en sus exposiciones públicas y clases a estudiantes. Y todo se ha hecho bajo la dirección del Dr. Juan Luis Steegmann Olmedillas, uno de los mejores expertos en LMC de ámbito tanto nacional como internacional, a quien sólo puedo felicitar por el gran trabajo que ha hecho aquí, reflejo de su dedicación a los pacientes con LMC.

En fin, un trabajo que sólo puede calificarse como excelente y una herramienta necesaria para todos aquellos hematólogos que en su día a día se dedican a cuidar de la LMC en nuestro país. Un motivo más para volver a nuestro quehacer diario, apartando la vista de la pandemia COVID-19 que nos asola, y mirar a algunos de los que más se pueden beneficiar de nuestro trabajo: los enfermos con leucemia mieloide crónica.



**RAMÓN GARCÍA SANZ**  
PRESIDENTE DE LA SEHH-FEHH

# Introducción

La quinta edición del “Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con LMC” nace en 2020, el año del Coronavirus. Cuando escribo estas líneas lo que más deseo es que los pacientes con leucemia mieloide crónica, y los médicos y demás trabajadores que los cuidan, ya no tengan miedo de ser contagiados. Me imagino al lector leyendo estas líneas y sonriendo aliviado. Eso es lo que deseo.

Pero la leucemia mieloide crónica seguirá estando ahí, y Vd., querido colega, a lo mejor desea para la LMC lo mismo que deseamos para la COVID-19. Es decir, curarla.

Desde la última versión han pasado seis largos años, lo que puede atribuirse en parte a que la junta directiva del GELMC prefirió esperar a la publicación de las recomendaciones de la Red Europea de Leucemia (*European LeukemiaNet*). Sin embargo, estas recomendaciones se han demorado tres largos años, y decidimos empezar nuestro trabajo antes de que dichas recomendaciones salieran a la luz.

Durante el tiempo que media entre las recomendaciones GELMC 2014 y éstas, hemos aprendido a utilizar bosutinib y ponatinib, hemos aprendido a manejar mejor los efectos adversos y sabemos que la remisión libre de tratamiento (RLT) puede ser una realidad para la mitad de los pacientes en respuesta molecular profunda prolongada (RMPPro). Y además ha aparecido asciminib, un nuevo y original inhibidor alostérico de la tirosina cinasa *BCR-ABL*.

Desde mi punto de vista, la demora en la publicación de las recomendaciones de la ELN refleja la discusión en torno a tres tipos de problemas que tenemos que resolver en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. El primero es el objetivo del tratamiento. ¿Es el objetivo la RMPPro, con vistas a una RLT? Si lo es, ¿lo es para todos los pacientes, o sólo para algunos? El segundo problema es si los ITC de segunda generación, que son más eficaces para inducir RMPPro, se deben utilizar en todos los pacientes o no. Y el tercero es si los ITC de segunda generación son más eficientes desde el punto de vista farmacoeconómico.

El abordaje de la LMC ofrece por tanto nuevas posibilidades, pero a cambio se ha hecho más complejo

que en el 2014. Por otra parte, los nuevos inhibidores se asocian a nuevas toxicidades, y surgen nuevos efectos a largo plazo. Todo ello conlleva la necesidad de ser más estrictos en el estudio de los pacientes, con el objetivo de lograr más eficacia y mayor seguridad. Estamos obligados a diseñar estrategias que nos permitan obtener mejores resultados con menos toxicidad, y si es posible, con menor gasto. Este manual debe ser también un estímulo para que los jóvenes hematólogos sientan la llamada de la investigación clínica, más necesaria aún en tiempos de crisis que de bonanza.

De no menos importancia que el disponer de nuevos fármacos, son los avances en la genómica y la inmunología. Nos esperan tiempos apasionantes si la inmunoterapia y la edición génica se consolidan. Por otra parte, no es impensable que cuando el próximo manual salga a la luz, espero que, en el 2023, la monitorización de la respuesta molecular sea hecha en el propio domicilio por el paciente y transmitida instantáneamente a su hematóloga.

La novedad de este manual respecto al GELMC 2014 es que no está construido sobre el edificio de las recomendaciones de ELN, pero he de decir que las concordancias son mayores que las discordancias.

He de agradecer a todos los coordinadores y a todos los autores su dedicación y su trabajo, y especialmente al Dr. Pérez Encinas, que con su minuciosidad habitual ha hecho que el manual sea impecable. Si algún defecto se encuentra, seguro que no es de él. Y es muy probable que sea mío.

Quiero agradecer a Bristol-Myers-Squibb, Incyte, Novartis y Pfizer su colaboración. La industria farmacéutica no ha participado en las discusiones de los autores ni ha tenido acceso a los borradores de los capítulos. Quiero agradecerles, en mi nombre y en el de la Junta Directiva del GELMC, así como en nombre del patronato de ZeroLMC, su respeto al trabajo de los autores y su generosidad con la financiación del Manual.

Espero y deseo que este Manual les sirva de inspiración y guía, de forma que, tras leerlo, su trabajo se enriquezca, y que eso sirva para que sus pacientes vivan más, mucho más, y mejor, mucho mejor.



**JUAN LUIS STEEGMANN OLMEDILLAS**  
PRESIDENTE ZEROLMC  
PRESIDENTE GELMC  
16 DE MAYO DE 2020

# CAPÍTULO 1

## Introducción y diagnóstico

### AUTORES

Pilar Giraldo Castellano  
Hospital Quironsalud, Zaragoza

Marcio Miguel Andrade Campos  
Hospital del Mar, Barcelona

María Soledad Noya Pereira  
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Ángel Ramírez Páyer  
Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

### 1.1 Generalidades

#### 1.1.1 Introducción a la LMC

La primera descripción de la leucemia mieloide crónica (LMC) se produjo a mitad del siglo XIX cuando en 1845 Hughes Bennet describe una enfermedad infecciosa con abundantes leucocitos en sangre y aumento del tamaño de hígado y bazo. Casi simultáneamente Rudolf

Virchow describe un cuadro clínico similar y lo consideró por primera vez como leucemia. Algunos años más tarde Neumann define que las células aumentadas en sangre procedían de la médula ósea<sup>11</sup>.

Algunos hitos históricos<sup>1-15</sup> en la LMC quedan reflejados en la Figura 1.

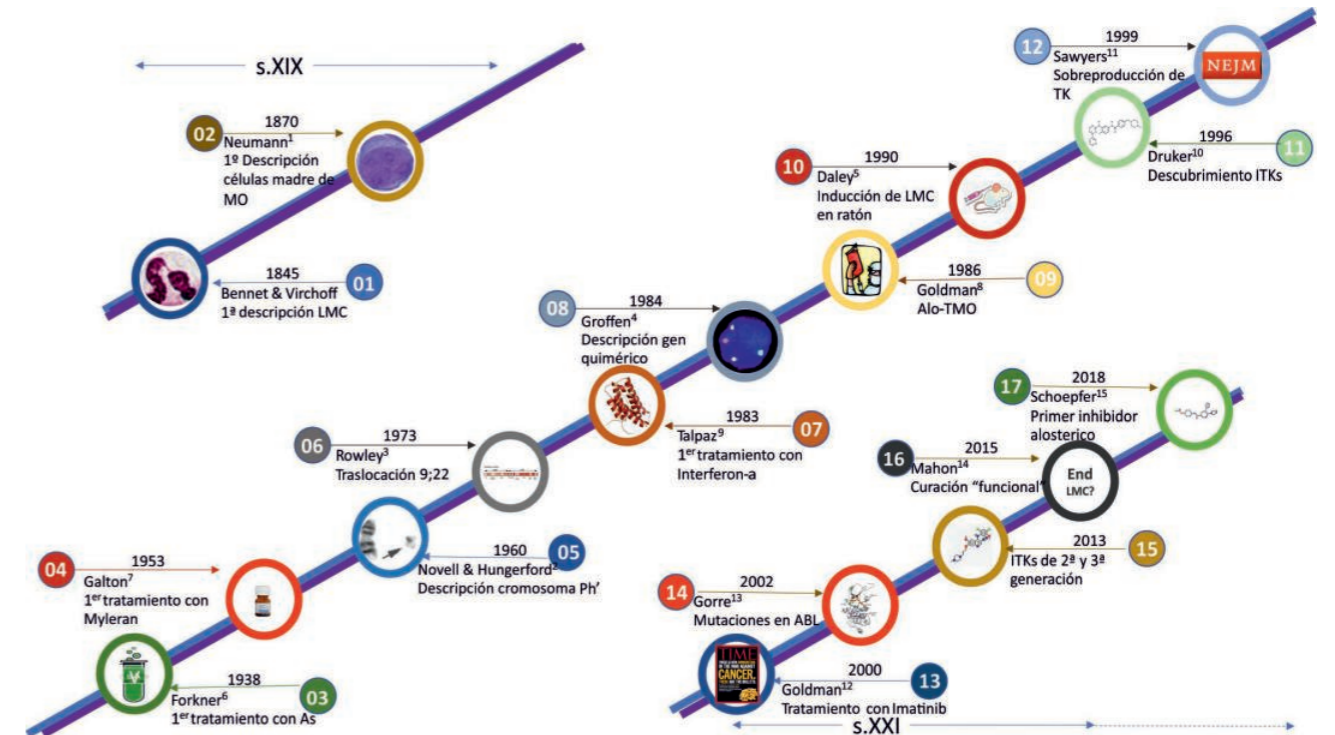


Figura 1. Acontecimientos destacados en la historia de la LMC.

#### 1.1.1.1 Definición

La LMC es una neoplasia de una célula madre hematopoyética anómala (OMS: ICD-O 9875/3), que produce la expansión clonal de células diferenciadas de la línea mieloide, provocada por la producción incontrolada de una proteína cinasa única BCR-ABL1 constitutivamente activa<sup>16</sup>. Se identifica por el gen de fusión resultado de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 (denominado históricamente como cromosoma Ph)<sup>22</sup>, que codifica a la proteína quimérica BCR-ABL<sup>44,55</sup>.

Es la primera neoplasia en la que se identificó la alteración genética responsable y única, lo que no es habitual en cáncer: que un solo oncogén produzca un proceso neoplásico<sup>22</sup>.

El estímulo que ejerce BCR-ABL1 provoca la proliferación incontrolada de la línea celular mieloide en la médula ósea, con el consiguiente aumento en sangre periférica de las células mieloides, en distintos estadios de maduración y con aparente normalidad morfológica<sup>55</sup>.

La causa de la translocación genética es desconocida, en algunos casos se ha atribuido a factores ambientales

como radiaciones ionizantes, compuestos químicos, derivados del benceno, pero realmente se desconoce el origen.

#### 1.1.1.2 Epidemiología

La LMC es una enfermedad rara que incide en todas las razas, con ligero predominio en los varones. Representa el 15-20% de todas las leucemias. Puede presentarse a cualquier edad, aunque la mediana de edad de aparición está alrededor de los 50 años y es infrecuente en la infancia.

La incidencia de LMC en USA se ha estimado anualmente en 1-1,5 casos por 100.000 con una prevalencia de 1/17.000, diagnosticándose entre 3.500 y 5.000 nuevos casos/año, constituyendo el 14% de los casos diagnosticados de leucemia (<https://seer.cancer.gov/>).

La incidencia de LMC en Europa no está aún bien establecida, se estima que puede estar entre 8 y 22 casos por millón de habitantes/año, es posible que el proyecto EUTOS sobre registro poblacional de LMC del European LeukemiaNet (ELN) pueda contestar a esta pregunta.



Previamente a la introducción de imatinib, el primer inhibidor de la cinasa *BCR-ABL1*, la esperanza de vida a los 10 años del diagnóstico de un paciente con LMC era inferior al 10%. La introducción de los inhibidores de tirosincinasa (ITCs) en el tratamiento de los pacientes con LMC, ha modificado la historia natural de la enfermedad, encontrándose actualmente el 75% de los pacientes vivos a los 10 años del diagnóstico, siendo la tasa anual de fallecimientos <5%, y la mayoría de las muertes no están relacionadas con la LMC, llegando a alcanzar una esperanza de vida similar a la de la población general.

### 1.1.2 Clínica. Evolución natural

En el 40% de los casos la enfermedad se diagnostica de forma casual al realizar un hemograma. Aproximadamente la mitad de los pacientes no presentan síntomas asociados a la leucemia en el momento del diagnóstico. En el 50% de los pacientes al diagnóstico presentan síntomas leves o moderados como astenia, anorexia, pérdida de peso, sudoración nocturna, aumento de tamaño del bazo y anemia. En el 85% el diagnóstico se realiza en la fase crónica de la enfermedad.

Clínicamente se caracteriza por una evolución bi o trifásica (ver Tablas en apartado 4).

- Fase inicial: conocida como fase mielocitaria o crónica (FC), con escasas manifestaciones clínicas, y que se puede prolongar durante años.
- Fase de aceleración (FA): aparición de síntomas sistémicos, cambios en la proporción de los elementos inmaduros en la sangre periférica y desarrollo de alteraciones genéticas complejas, dura pocos meses.
- Crisis blástica (CB): transformación en leucemia aguda que puede ser de estirpe mieloides o linfoides.

### 1.1.3 Diagnóstico

El diagnóstico de la LMC se basa en la clasificación de enfermedades de la OMS de 2008, revisada en 2016<sup>16</sup> junto a los criterios definidos por otros grupos como los del MD Anderson<sup>17</sup> y los del grupo internacional ELN<sup>18</sup>. Este último ha establecido también recomendaciones de seguimiento y evaluación de la respuesta que se describen en otros capítulos del manual.

#### 1.1.3.1 Morfología (prueba imprescindible)

En la fase crónica: leucocitosis neutrófila con presencia de elementos maduros y semimaduros en sangre periférica, predominando neutrófilos segmentados y mielocitos. El recuento de la fórmula leucocitaria en sangre periférica debe incluir al menos 200 células. Es característica la ausencia de actividad fosfatasa alcalina granulocítica. En las formas de presentación no típica puede aparecer monocitosis, eosinofilia, trombocitosis, incluso mielofibrosis o simular un síndrome mielodisplásico (SMD). También puede aparecer como crisis blástica sin fase crónica.

En médula ósea (MO) el recuento se recomienda hacerlo sobre 500 células. Se caracteriza por hiperplasia de todos los elementos mieloides con predominio del estadio de mielocito y basofilia y/o eosinofilia. En ocasiones se produce exceso de producción plaquetaria con elementos dismórficos. El megacariocito de la LMC es más pequeño de lo normal y suele tener un núcleo hipolobulado. La fibrosis reticulínica en MO puede ser moderada o marcada en el 30% (Figura 2).

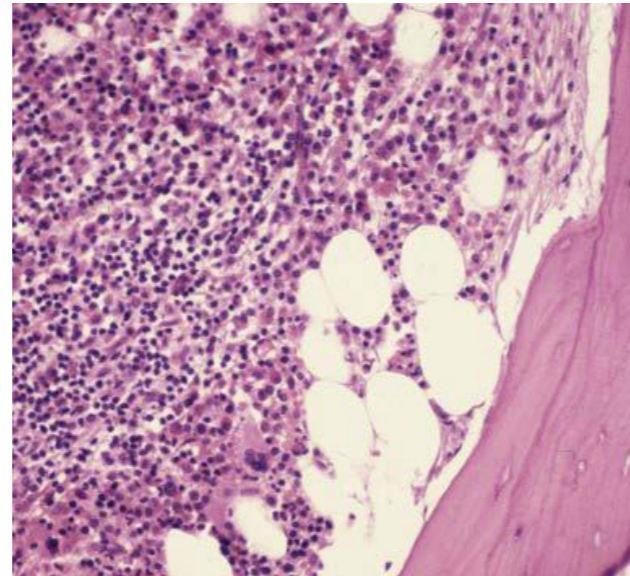


Figura 2. Médula ósea MGG. Imagen de LMC con elementos de serie blanca en todos los estadios madurativos y algunas células pseudo-Gaucher.

Es frecuente la presencia de células de pseudo-Gaucher e histiocitos azul-marino en MO debido al incremento en la producción/destrucción celular, la presencia de blastos en esta fase es muy baja <2%. Ver distintos criterios diagnósticos en Tabla 1.

En el 80% de los casos los depósitos de hierro en macrófagos están muy reducidos o son inexistentes por hiperconsumo traduciendo situación de carencia latente.

El tamaño del hígado y el bazo pueden estar aumentados, en ocasiones la esplenomegalia es notable, debido a la infiltración de sinusoides hepáticos y pulpa roja por las células mieloides (Tabla 1).

La fase acelerada y posteriormente la fase de crisis blástica, vienen marcadas por el acúmulo de progenitores hematopoyéticos en médula ósea y disminución de las células hematopoyéticas maduras, en los estadios finales el comportamiento es similar al de una leucemia aguda (ver tablas en apartado 4).

En las últimas recomendaciones del European LeukemiaNet 2020<sup>18</sup>, se recalca la alarma hacia progresión en aquellos pacientes con resistencia a dos

Criterios	OMS <sup>16</sup>	ELN <sup>18,21</sup>	MDACC <sup>17</sup>
% blastos en M.O. o sangre periférica	<10%	<15%	<15%
% blastos + promielocitos			<30%
Basófilos en SP ó MO	<20%	<20%	<20%
Plaquetas	> 100 x10 <sup>9</sup> /L <1000 x10 <sup>9</sup> /L	> 100 x10 <sup>9</sup> /L	> 100 x10 <sup>9</sup> /L
Bazo	Normal o aumentado	Normal o aumentado	Normal o aumentado
Citogenética	Presencia de Ph	Presencia de Ph	Presencia de Ph

Tabla 1. Criterios diagnósticos de fase crónica.

ITCs, presencia de mutaciones en el dominio cinasa de *ABL1* o la detección de anomalías cromosómicas adicionales a Ph (ACA).

En la fase acelerada se produce incremento progresivo de la cifra de leucocitos en sangre periférica, del tamaño del bazo, y aparición de síntomas constitucionales a pesar del tratamiento. En médula ósea se produce incremento del porcentaje de blastos, llegando a comprometer algunas líneas celulares como la megacariopoyética.

Si esta fase no logra ser frenada con el tratamiento, irremediamente sobreviene la crisis blástica, en la cual el comportamiento es similar al de una leucemia aguda con compromiso de las líneas megacariopoyética y eritropoyética.

#### 1.1.3.2 Genética (prueba imprescindible)

**Cariotipo:** la LMC se caracteriza, por la presencia de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, t (9;22) (q34; q11.2), que da lugar al gen de fusión quimérico *BCR-ABL1*<sup>66</sup>. El análisis cromosómico con bandeado GTG realizado en muestras de médula ósea tras cultivo de 24 o 48 horas, y posterior bandeo con tripsina permite analizar al menos 20 metafases, y clasificar los hallazgos siguiendo la *International System for Human Cytogenetic Nomenclature*.

**Ph variante:** Entre el 2-10% de los pacientes se detectan variantes de la t (9;22) que son translocaciones que implican a uno o más cromosomas además del 9 y del 22. Las más frecuentes son: t (3;9;22) (p21; q34; q11) y la t (17;9;22) (q25; q34; q11)<sup>19</sup>. En el capítulo 2 se puede ampliar la información.

**Otras anomalías cromosómicas:** la t (9;22) (q34; q11) clásica y sus variantes suelen ser las únicas alteraciones genéticas durante la fase crónica de la enfermedad, sin embargo, en un 5% de casos en fase crónica, y en el 60%-80% en las crisis blásticas, así como en el 45% de los casos resistentes a tratamiento con ITC aparecen anomalías cromosómicas adicionales. Las más frecuentes son +8 (34%), +Ph (30%), i(17q) (20%),

+19 (13%), -Y (8% de los hombres), +21 (7%), +17 (5%), y el -7 (5%)<sup>20</sup>.

**Técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH):** aunque la técnica de elección para detectar el cromosoma Ph es el cariotipo, las de FISH pueden hacer visibles reordenamientos que no se detectan en el cariotipo convencional, debido a defectos en la morfología, falta de células neoplásicas en división o selección de células normales en el cultivo. En las recomendaciones del ELN 2013 se considera un método aceptable para confirmar el diagnóstico si no es posible obtener producto de médula para cariotipo, pero no para el seguimiento<sup>21</sup>.

Puede haber translocaciones crípticas e incluso casos negativos por FISH y PCR dependiendo de la técnica, pero el gen de fusión siempre está presente.

**Traslocación *BCR-ABL1*:** El punto de ruptura de *ABL1* es constante pero el de *BCR* varía, dando lugar a proteínas con diferente número de aminoácidos (Figura 3). La más frecuente es *BCR* mayor con 210 aminoácidos (p210), seguido de la *BCR* menor (p190) y más infrecuente otras como la p230. El punto de ruptura parece tener implicaciones en el pronóstico (ver capítulo 2).

*BCR-ABL1* no es exclusiva de la LMC, también puede observarse en la leucemia aguda linfóide (LAL) del niño (5%), en la LAL del adulto (15-30%), en la Leucemia aguda mieloides (LAM) (2%) e incluso por técnica de alta sensibilidad en el 20-30% de los adultos sanos, lo que es atribuido a inestabilidad del genoma.



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

Desde la introducción de los ITCs capaces de inducir con rapidez respuesta genética completa en más del 85% de

los pacientes con LMC, el seguimiento de la respuesta se realiza esencialmente cuantificando el número de transcritos *BCR-ABL1* mediante PCR cuantitativa en tiempo real (QRT-PCR).

### 1.2 Relación de pruebas en un paciente con LMC de nuevo diagnóstico

A continuación, en la Tabla 2, se detallan los estudios

imprescindibles y recomendables que se deben de realizar para evaluar un paciente al diagnóstico.

### 1.3 Diagnóstico diferencial

Hay neoplasias mieloides definidas en la clasificación OMS<sup>16</sup> que pueden presentarse clínicamente como LMC, aunque son diferentes genéticamente. Entre ellas, debemos considerar la leucemia mieloide crónica

Estudios en el paciente con LMC al diagnóstico		
Relacionados con el paciente	Categoría	Comentarios
Antecedentes familiares	I	Hermanos
Comorbilidades	I	Identificar factores de riesgo cardiovascular (FRCV)*
Historia clínica y exploración física	I	Esplenomegalia en cm, brc Enfermedad extramedular Constantes vitales, IMC
Medicación concomitante	I	Interacciones con ITC
Relacionados con LMC		
Hemograma y fórmula leucocitaria	I	% blastos, eosinófilos y basófilos
Bioquímica general	I	Función hepática y renal con filtrado glomerular, perfil glucémico con HbA1c, Na+, K+, Mg+; lactato dehidrogenasa, creatin-kinasa, albumina, amilasa, lipasa, lipidograma*** Bioquímica en orina: cociente albúmina/creatinina y cociente proteína/creatinina
Serología de virus	I	Virus hepatotropos
Fosfatasa alcalina leucocitaria (FAL)	R	Diagnóstico diferencial con reacciones leucemoides y otras NMP
Aspirado de MO	I	Cuantificar % blastos. Muestra para cariotipo
Biopsia ósea	R	Valorar grado de fibrosis e infiltración leucémica
Cariotipo convencional en MO	I	Diagnóstico y pronóstico
FISH (SP y/o MO)	R	Diagnóstico
Reordenamiento <i>BCR-ABL1</i>	I	PCR cualitativa
	R	PCR cuantitativa
	I	Tipo de transcrito
Estudio mutacional <i>ABL1</i>	I	En fase acelerada y crisis blástica
Tipaje HLA de DE/DNE	I	En fase acelerada y crisis blástica
Otras pruebas		
Ecocardiografía transtorácica	R	Previo a ITC 2ª y 3ª G
Test de Edimburgo**	R	Previo a ITC 2ª y 3ª G
Índice tobillo-brazo (ABI)**	R	Previo a ITC 2ª y 3ª G
Ecodoppler de troncos supraaórticos**	R	Previo a ITC 2ª y 3ª G
Electrocardiograma basal	R	Previo a ITC 2ª y 3ª G. Valorar intervalo Qtc
Radiografía de tórax (2p) basal	R	Previo a ITC 2ª y 3ª G
Test de embarazo	R	En mujer fértil
TSH	R	
Cuantificación Igs	R	
Subpoblaciones linfocitarias	R	

Tabla 2. Estudios en el paciente con LMC al diagnóstico.

DE: Donante emparentado; DNE: Donante no emparentado; FISH: técnicas de hibridación in situ fluorescente;

HLA: Antígenos de histocompatibilidad; IMC: Índice Masa Corporal; I:

Imprescindible; ITC: inhibidores tirosincinasas; MO: Médula ósea; NPM: Neoplasias mieloproliferativas;

PCR: Reacción de la cadena de la polimerasa; R: Recomendable; SP: Sangre Periférica;

\*FRCV: factores de riesgo cardiovascular como tabaquismo, hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus y dislipemia.

\*\* Evaluación de enfermedad arterial periférica.

\*\*\* Lipidograma: debe incluir, colesterol total, c-LDL, c-HDL, triglicéridos, apoA1, apoB.

*BCR-ABL1* negativa, la leucemia neutrofílica crónica (LNC), la leucemia eosinofílica crónica y la leucemia mielomonocítica crónica y juvenil.

Una nueva aproximación diagnóstica y terapéutica se ha propuesto para el diagnóstico diferencial de estas entidades con la LMC (Figura 4).

Sin embargo, siempre que se aprecien indicadores de un proceso mieloproliferativo sin marcador genético específico es imperativo realizar un estudio genético y molecular para *BCR-ABL1*, a fin de descartar una LMC.

### 1.4 Criterios de Fase Crónica, Fase de Aceleración y Crisis Blástica

Aunque la clonalidad se ha demostrado en LNC, la mayoría de los pacientes cursan con un cariotipo normal. No así en los pacientes con LMC *BCR-ABL1* negativa, en donde las anomalías cromosómicas se describen entre un 20 y 88% de los casos y ninguno presenta cromosoma Ph. En ambas, la trisomía 8 y del(20q) son las más frecuentes. Otra anomalía descrita es la t(5;10)(q33;q22) / H4-PDGFB que además es sensible a imatinib.

En las dos clasificaciones descritas, existen diferencias en cuanto al porcentaje de blastos en SP y/o MO en los criterios de fase de aceleración y crisis blástica (Tabla 3). Aunque ambos criterios son arbitrarios la mayoría de los ensayos han adoptado los criterios ELN. Por otro lado, ELN define las anomalías cromosómicas con valor pronóstico adverso denominadas como anomalías de ruta mayor.

### 1.5 Pronóstico: LMC de alto riesgo

Las mutaciones más frecuentes descritas en estas entidades son: *ASXL1*, *CSF3R* y *SETBP1*<sup>22,23</sup>.

A pesar de que el pronóstico de los pacientes con LMC ha mejorado sustancialmente desde la incorporación de los ITCs, algunos son resistentes a los diferentes tratamientos y es fundamental disponer de índices que

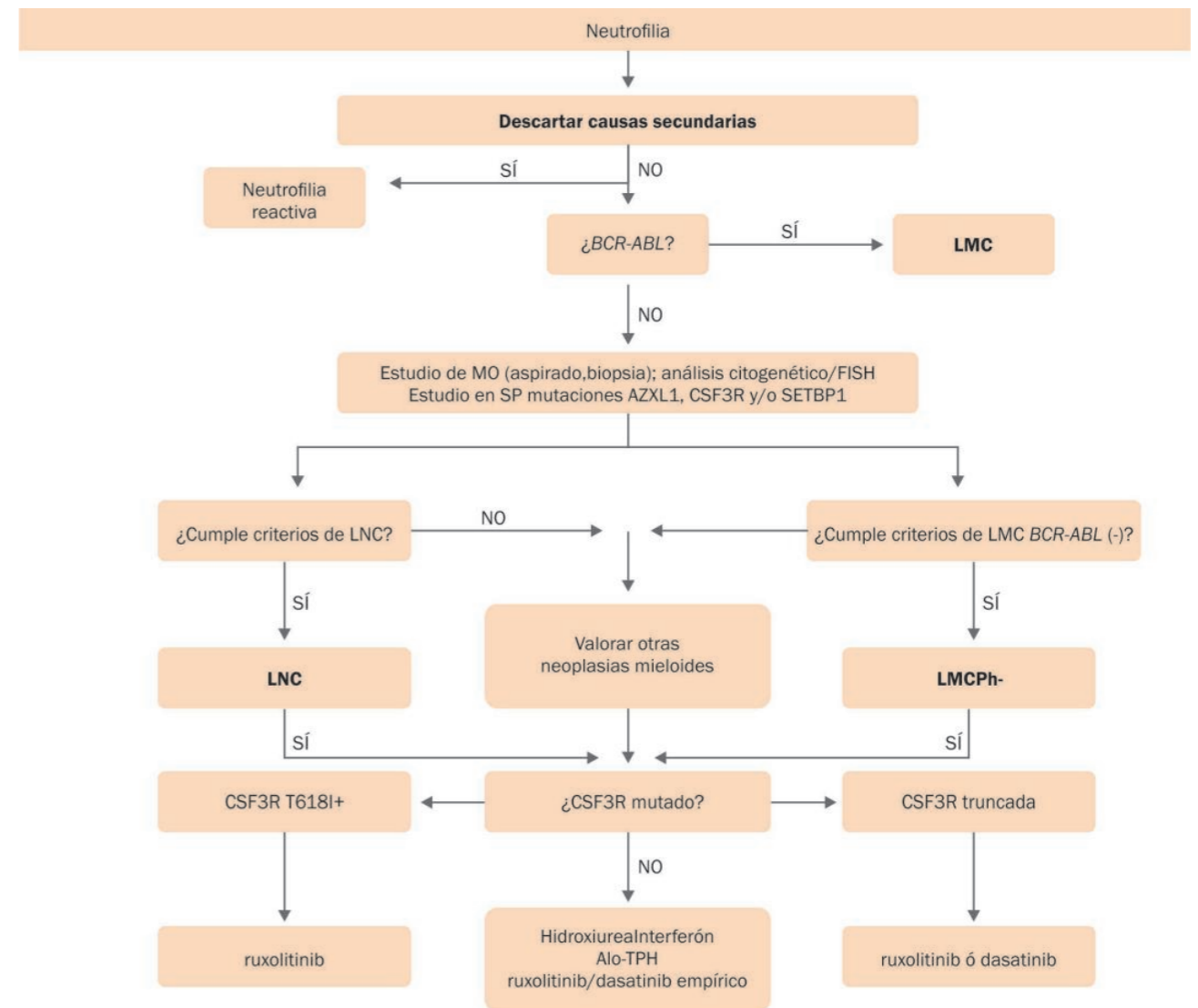


Figura 4. Algoritmo de estudio de neutrofilia (tomado de Gotlib et al 2013<sup>22</sup>).

Criterios de FA y CB	
Fase Crónica	Definición
Criterios OMS <sup>16</sup> , ELN <sup>18,21</sup>	No reúne criterios de fase de aceleración ni crisis blástica
<b>Fase de Aceleración</b>	<b>Definiciones</b>
-Criterios de ELN	Blastos 15-20% en SP ó MO Blastos + Promielocitos >30% con blastos <30% en SP ó MO Basófilos ≥20% en SP Trombopenia persistente < 100 x 10 <sup>9</sup> /L, no relacionada a tratamiento ACA/Ph, ruta mayor*, bajo tratamiento
-Criterios OMS	Blastos 10-19% en SP ó MO Basófilos ≥20% en SP Trombopenia persistente < 100 x 10 <sup>9</sup> /L, no relacionada con tratamiento ACA/Ph bajo tratamiento Trombocitosis (>1000 x 10 <sup>9</sup> /L), resistente a tratamiento Incremento de bazo y leucocitosis resistente a tratamiento
<b>Crisis blástica</b>	<b>Definiciones</b>
-Criterios ELN	Blastos ≥30% en SP ó MO Enfermedad extramedular, aparte del bazoBlastos ≥20% en SP ó MO
-Criterios OMS	Enfermedad extramedular, aparte del bazo Clusters de blastos en biopsia ósea

Tabla 3. Criterios de FA y CB.

SP: Sangre Periférica; MO: Médula Ósea; ACA: Anomalías Cromosómicas Asociadas;

ELN: European LeukemiaNet; OMS: Organización Mundial de la Salud.

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

nos ayuden a identificar los factores que influyen en la respuesta al mismo. En LMC en FC se han descrito diferentes índices pronósticos, algunos anteriores a los ITCs, pero que siguen vigentes, y que se basan en datos sencillos clínico-hematológicos al diagnóstico. No hay evidencia de que ninguno sea superior a los demás, y, aunque ninguno define la mejor estrategia terapéutica de inicio, las guías ELN y NCCN recomiendan estratificar a los pacientes al diagnóstico, de modo que, en los pacientes de bajo riesgo, si el objetivo es la supervivencia global (SG), es esperable una respuesta óptima con cualquier ITC.

### 1.5.1 Cálculo índices de riesgo

Pueden calcularse con facilidad en la página web oficial del grupo ELN. Enlaces:

- **Sokal<sup>24</sup> y EURO (Hasford)<sup>25</sup>:**  
[https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro\\_and\\_sokal\\_score/index\\_eng.html](https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/index_eng.html)
- **EUTOS<sup>26</sup>:**  
[http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos\\_score/index\\_eng.html](http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos_score/index_eng.html)
- **ELTS<sup>27</sup>:**  
[https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts\\_score/index\\_eng.html](https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html)

En la Tabla 4 se detallan las variables para el cálculo de riesgo y los grupos de riesgo de cada índice. Es importante señalar que los datos deben obtenerse al diagnóstico, antes de iniciar ninguna terapia citorreductora.

**Índice Sokal<sup>24</sup>:** descrito por Sokal en 1984 en pacientes en fase no blástica, y tratados, en su mayoría, con busulfán. Considera las siguientes variables: edad, tamaño de bazo en cm a la palpación por debajo del reborde costal, recuento de plaquetas y porcentaje de blastos en sangre. Separa tres grupos de riesgo. El alto riesgo implica estar alerta de la respuesta al tratamiento, dado el mayor riesgo de progresión<sup>24</sup>. Este índice ha sido el más utilizado durante años. Se ha validado su impacto pronóstico en pacientes tratados con imatinib para obtener respuesta citogenética completa (RCC), respuesta molecular mayor (RMM), supervivencia libre de progresión (SLP) e, incluso, con la probabilidad de remisión libre de tratamiento (RLT). Ha mostrado utilidad incluso en ITCs segunda generación.

**Índice EURO<sup>25</sup>:** descrito en pacientes tratados con interferón. Considera las mismas variables que en el índice de Sokal, añadiendo, el porcentaje de eosinófilos y basófilos en sangre al diagnóstico, y separa tres grupos de riesgo. No validado para pacientes tratados de novo con imatinib (IM), aunque en pacientes tratados con imatinib en segunda línea tiene valor pronóstico para alcanzar RCC y SG.

**Índice EUTOS (European Treatment and Outcome Study)<sup>26</sup>:** ya en la era ITC, promovido por el proyecto EUTOS, se diseñó un índice a partir de una cohorte de pacientes con LMC FC de novo tratados con imatinib, tomando como objetivo la probabilidad de alcanzar

	Sokal	EURO	EUTOS	ELTS
<b>Edad (años)</b>	0,116 x(edad - 43.4)	0,666 x edad si >50	-	0,0025 x (edad/10) <sup>3</sup>
<b>Tamaño bazo (cm)</b>	0,0345 x (bazo - 7.51)	0,042 x bazo	4 x bazo	0,0615 x bazo
<b>Plaquetas (x10<sup>9</sup>/L)</b>	0,188 x [(plaquetas/700) <sup>2</sup> - 0,563]	1,0956 x plaquetas si >1500	-	0,4104 x (plaquetas/1000) <sup>-0,5</sup>
<b>Blastos sangre (%)</b>	0,887 x (blastos - 2,10)	0.0584 x blastos	-	0,1052 x blastos
<b>Basófilos sangre (%)</b>	-	0.20399 x basófilos si >3%	7 x basófilos	-
<b>Eosinófilos sangre (%)</b>	-	0,0413 x eosinófilos	-	-
<b>Riesgo relativo</b>	<b>Exponencial del total</b>	<b>Total x 1000</b>	<b>Total</b>	<b>Total</b>
<b>Bajo</b>	<0,8	<780	< 87	< 1,5680
<b>Intermedio</b>	0,8 - 1,2	781 - 1480	-	1,5680-2,2185
<b>Alto</b>	>1,2	> 1480	> 87	> 2,2185
<b>Objetivo</b>	SG	SG	RCC 18 meses	Supervivencia relacionada LMC

Tabla 4. Cálculo de riesgo

una RCC a los 18 meses, que se consideró marcador subrogado de SLP. Fueron significativos el tamaño del bazo y el porcentaje de basófilos en sangre al diagnóstico, y separa en 2 grupos de riesgo. Un tercio de los pacientes de alto riesgo fallará con imatinib.

Se validó en una serie independiente de 1.288<sup>28</sup> pacientes tratados con imatinib en primera línea, demostrando superioridad frente a Sokal y EURO en la predicción de RCC a 18m y acumulada a los cinco años, con una diferencia significativa entre bajo y alto riesgo, también para SLP y SG a los cinco años.

**The EUTOS long-term survival (ELTS) score<sup>27</sup>:** el ELTS se diseñó para conocer probabilidad de muerte por LMC, ya que ésta ha disminuido drásticamente, cobrando protagonismo en este momento las comorbilidades en este riesgo. Se desarrolló en pacientes con LMC FC, tratados con imatinib procedentes de ensayos clínicos del registro EUTOS. Los factores relacionados significativamente con mortalidad por LMC fueron las mismas variables que en el índice Sokal, pero reajustando el peso de edad y plaquetas. Discrimina tres grupos de riesgo. Fue validado en una muestra independiente de 1.120 pacientes<sup>27</sup>. El índice ELTS se mostró superior al de Sokal, EURO o EUTOS tanto para el cálculo de probabilidad de muerte relacionada con la LMC como de SG. Los pacientes de bajo riesgo (aproximadamente el 60%) presentan excelente pronóstico. En pacientes >65 años ELTS discrimina mejor que el índice de Sokal las probabilidades de MR3.0 y MR4.0 y el riesgo de supervivencia relacionada con LMC.

### 1.5.2 Otros factores

Se han descrito otros factores que pueden influir en la respuesta a los ITCs y en la SG, pero muchos están en fase de investigación, y otros no están disponibles para la práctica diaria. Destacan las anomalías citogenéticas adicionales (ACA)<sup>29,30</sup>. Las ACA/Ph al diagnóstico, detectables en aproximadamente el 6% de los pacientes, si es en ruta mayor (trisomía 8, isocromosoma 17q (i (17)(q10), trisomía Ph (+der(22)t(9;22)(q34;q11), trisomía 19 e ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11), confieren un peor pronóstico, según algunos autores<sup>18,29</sup>. Tardan más en alcanzar RCC y RMM, y en algunas series esto impacta en la SG, pero en otras no encuentran diferencias significativas<sup>30</sup>. La ELN 2020 las considera signo de alarma, al igual que el alto riesgo. La presencia de ACA Ph durante el tratamiento se considera fase acelerada. Las anomalías del cromosoma 7 (monosomía y del (7q)), así como 3q26.2, y la presencia de >2 ACAS también impactan negativamente.

Algunos estudios reportan respuestas más profundas y tempranas en transcritos e14a2 (b3a2), no siempre asociadas a mayor SG<sup>31</sup>. Se desconoce si este grupo pudiera tener mayor probabilidad de RLT.

Otros factores en investigación, serían los perfiles de expresión génica, los polimorfismos específicos de genes codificantes para transportadores de ITC (MDR1 C3435T; OCT-1, etc). En trabajos recientes con secuenciación masiva han identificado diferentes mutaciones en fallo a ITC.

### 1.5.3 Comentarios

Disponemos de varios índices pronósticos. Su utilización en los ensayos clínicos fue dispar: ENEST y BELA /BFORE usaron el índice de Sokal, en el DASISION fue el EURO, y en ENEST1st se optó por el de Sokal y EUTOS. Algunos estudios muestran discrepancias, probablemente por la heterogeneidad de las series, las diferentes dosis de tratamiento ITCs, así como la falta de criterio de valoración único para compararlos. El índice de Sokal es el más antiguo y más ampliamente utilizado. Todos los índices, salvo el EUTOS, separan en tres grupos, y consideran la edad como factor de riesgo. Diseñado en la era de los ITCs, en EUTOS la mayoría de los pacientes quedan en bajo riesgo y solo un 10% son de alto riesgo. Con dudas en algún trabajo<sup>32</sup>, se validó para imatinib, con un valor predictivo positivo de no alcanzar RCC, mejor que los índices de Sokal y EURO. Está por demostrar si puede ser aplicable en pacientes a tratamiento con ITCs de segunda generación y se ha utilizado en pocos ensayos. Por su diseño, valora resultados a más corto plazo (18 meses). Al carecer de riesgo intermedio, a largo plazo, el grupo de bajo riesgo podría no ser real. El problema principal podría ser el objetivo propuesto, ya que algunos pacientes que no alcanzan RCC a 18 meses, hoy se pueden rescatar con tratamientos de segunda línea, sin comprometer la supervivencia, lo que interfiere en su valor predictivo. El ELTS es el más reciente. Comparado con índice de Sokal, mostró superioridad para predecir la

SG y relacionada con leucemia, pero hay pocos trabajos. Aunque utilizan las mismas variables, la distribución de riesgo y la concordancia entre ambos varió según la edad por el diferente peso asignado a cada variable. El número de pacientes potencialmente mal clasificados por Sokal fue relevante en la población anciana<sup>33</sup>. En la población de más de 65 años, tratados con imatinib o nilotinib en primera línea, el ELTS predice mejor la respuesta profunda y la supervivencia que el Sokal. Si nos ceñimos a muerte relacionada con leucemia, solo ELTS estratificó algo mejor: en el grupo de alto riesgo el 17% mueren de LMC y ninguno en bajo riesgo.

El índice EUTOS sería un buen índice a corto plazo y el ELTS permite una estratificación más precisa a largo plazo del riesgo de muerte por LMC, independientemente del ITC utilizado<sup>34</sup>. Por último, en la era de los ITC, una vez iniciado el tratamiento, la respuesta óptima al mismo parece el factor pronóstico más importante<sup>21</sup>. Por ello, quizá resulta insuficiente evaluar solo variables individuales en las ecuaciones de puntuación de riesgo, y se deben replantear los objetivos finales perseguidos. Entre ellos, cobra importancia la respuesta temprana a los 3 meses, respuesta molecular para plantear discontinuación, etc. Un pronóstico que mejore esto debería incluir algún parámetro biológico, por ahora sin definir, al alcance de todos y que contribuya a identificar los pacientes de alto riesgo.

# CAPÍTULO 2

## Estudios genéticos en la leucemia mieloide crónica: metodología e interpretación

### AUTORES

M<sup>a</sup> Teresa Gómez Casares  
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas

Antonio Jiménez Velasco  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga

Rosa Ayala Díaz  
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

M<sup>a</sup> José Calasanz Abinzano  
Universidad de Navarra, Pamplona

Dolors Colomer Pujol  
Corporació Sanitària Clínic, Barcelona

Joaquín Martínez López  
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

### 2.1 Introducción

La LMC se caracteriza genéticamente por la presencia de la translocación cromosómica t(9;22)(q34;q11) que resulta en la formación del cromosoma Philadelphia (Ph), der(22)t(p;22(q34;q11) que contiene el gen de fusión *BCR-ABL1*<sup>35</sup>. La detección del cromosoma Ph y/o *BCR-ABL1* con las técnicas genéticas rutinarias es esencial tanto al diagnóstico como en el seguimiento para evaluar la respuesta al tratamiento. Así mismo resulta imprescindible el estudio de mutaciones en el dominio tirosincinasa de *ABL1* si se sospechan resistencias al inhibidor tirosincinasa (ITC). En este capítulo presentaremos los aspectos metodológicos y la interpretación de los resultados de los diferentes análisis genéticos (cariotipo, FISH, PCR cualitativa y cuantitativa, secuenciación), habitualmente utilizados para un adecuado manejo clínico de los pacientes con LMC. Finalizaremos haciendo referencia a las nuevas herramientas moleculares importantes en el diagnóstico y seguimiento de la LMC.

### 2.2 Estudios citogenéticos y FISH en LMC: metodología e interpretación

#### 2.2.1 Citogenética convencional (CARIOTIPO)

##### 2.2.1.1 Aspectos técnicos metodológicos

La citogenética convencional es una herramienta fundamental en el diagnóstico y seguimiento del paciente con LMC. Consiste en el estudio de la morfología de los cromosomas teñidos con bandas, y permite analizar en un único experimento la existencia de alteraciones tanto numéricas, como estructurales en las metafases de las células tumorales. Su realización requiere: 1) Una muestra de 2-5 ml de médula ósea (MO) en un tubo con heparina de litio; 2) Cultivo in vitro a corto plazo (24-48h) de la MO total, sin la adición de mitógenos; 3) Procesamiento convencional (cosechado) para la obtención de metafases; 4) Tinción de bandas G de Tripsina-Giemsa; 5) Observación al microscopio de luz de al menos 20 metafases. La identificación de un clon tumoral, requiere la presencia de una anomalía estructural, en este caso la t(9;22) en al menos 2 metafases; 6) Elaboración del informe citogenético, según las normas ISCN 2016 (*An International System for Human Cytogenomic Nomenclature*)<sup>36</sup>. La sensibilidad de la citogenética convencional es moderada, alrededor de 1/100.

Aunque la t(9;22) es fácilmente detectable por cariotipo de bandas (Figura 5), hay que tener en cuenta las limitaciones de la técnica:

- **Resultado no valorable:** el resultado del cariotipo de médula ósea puede ser no valorable (informe nulo), por dos razones: 1) La muestra enviada no sea adecuada, bien por aspirado seco, o cantidad/calidad insuficiente; o 2) Por limitaciones técnicas del procesamiento (contaminación del cultivo, metafases insuficientes (< de 20), o de mala calidad). En estos casos, se recomienda, repetir el aspirado de MO. Si el segundo intento falla, se puede realizar un cariotipo

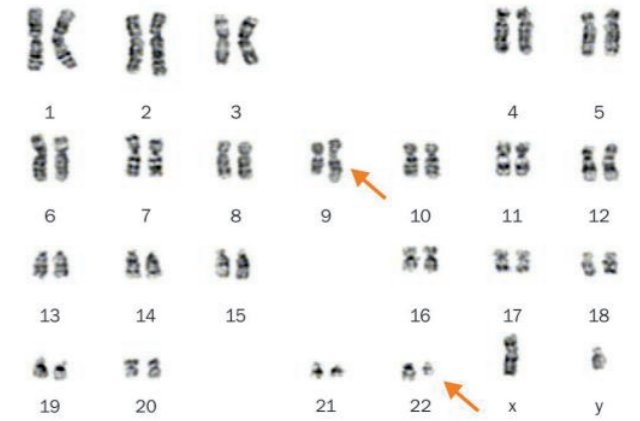


Figura 5. Cariotipo de bandas G de un paciente varón con leucemia mieloide crónica (LMC). 46,XY,t(9,22)(q34;q11).

en sangre periférica (SP), siempre que el paciente presente una leucocitosis leucémica, y asumiendo que un resultado normal pueda ser un falso negativo. Si no es posible el estudio por citogenética convencional, el análisis podrá complementarse con otra metodología como FISH o PCR.

- **Resultado normal en pacientes LMC Ph-**: la ausencia de cromosoma Ph por citogenética convencional (cariotipo NORMAL) en pacientes con alta sospecha de LMC, hace suponer que ha podido tener lugar un reordenamiento submicroscópico (críptico), no visible con el nivel de resolución del cariotipo (>5MB). En este caso, el diagnóstico del reordenamiento *BCR-ABL1* deberá ser realizado con otra metodología como FISH o PCR.
- **Resultado discordante entre cariotipo y PCR:** la primera actitud será repetir las determinaciones en una nueva muestra. Si se mantiene la discordancia, la actitud dependerá de los resultados obtenidos, de modo que si en el cariotipo se observan metafases Ph y la PCR da un valor de *BCR-ABL1* muy bajo, se deberá dar valor al cariotipo y sospechar algún problema metodológico en la PCR. Si, por el contrario, no se observan metafases Ph y la PCR arroja un valor elevado, se dará valor al resultado por PCR y se sospechará que no ha crecido el clon tumoral en el cultivo de citogenética. En todos estos casos la FISH puede resultar de ayuda.

#### 2.2.1.2 Papel de la citogenética convencional en el diagnóstico de la LMC

Según las últimas recomendaciones de la *European Leukemia Net* (ELN 2020)<sup>18</sup>, la citogenética convencional que permite la identificación del cromosoma Ph, como consecuencia de la translocación recíproca t(9;22)(q34;q11), sigue siendo obligatoria en los pacientes con LMC de nuevo diagnóstico. Esta alteración cromosómica está presente en el 90-95% de los pacientes con LMC al diagnóstico. Por otra parte, un 5-10% de los pacientes pueden presentar: 1) t(9;22) variantes, en las que pueden participar un tercero, incluso un cuarto cromosoma además del 9 y 22, y no parecen tener impacto en la respuesta ni en la evolución clínica<sup>19</sup>; ó

2) La t (9;22) puede darse a nivel submicroscópico, normalmente por una inserción y, por tanto, no visible en el análisis cariotípico convencional. Sin embargo, en estos pacientes denominados LMC Ph-, el gen de fusión *BCR-ABL1* está siempre presente y es detectable por FISH o RT-PCR.

La mayoría de los pacientes al diagnóstico presentan el cromosoma Ph en la totalidad de las metafases analizadas. No obstante, la “carga tumoral” (porcentaje de metafases Ph) al diagnóstico en LMC parece no tener significado pronóstico.

En algunos pacientes pueden aparecer anomalías citogenéticas adicionales (ACA) en el clon Ph (ACA/Ph), en el momento del diagnóstico. Su detección es importante, ya que son un factor de riesgo adverso. Se consideran ACA de alto riesgo: + 8, un segundo cromosoma Ph (+Ph), i (17q), +19, -7/7q-, 11q23, 3q26.2, o cariotipo complejo. La detección de estas alteraciones (ACA) de alto riesgo en el momento del diagnóstico predice peor respuesta a los ITCs, y permite identificar a pacientes con mayor riesgo de aceleración de la enfermedad. Además, ayuda a la interpretación de los resultados citogenéticos en el seguimiento. En la anterior versión de ELN 2013, cuando aparecen estas al diagnóstico, eran mencionadas como “warning”, aunque en esta última versión ELN 2020, su presencia clasifica y recomienda tratar a los pacientes como alto riesgo, esto podría plantear una variación en los tratamientos de primera línea, u otras estrategias investigacionales<sup>37</sup>. Aproximadamente un 5% de los casos son diagnosticados en FA o CB sin una reconocida fase crónica previa, en base a los resultados citogenéticos.

### 2.2.1.3 Papel de la citogenética convencional en el seguimiento

La citogenética convencional en el seguimiento es fundamental en los siguientes aspectos:

- En combinación con técnicas moleculares, permite monitorizar la respuesta citogenética (RCg) en base a la reducción del número de metafases Ph observadas, a los 3, 6 y 12 meses post-tratamiento<sup>18,38,39</sup> (Tabla 5). Analizar al menos 20 metafases.
- Si se han detectado alteraciones adicionales al diagnóstico (ACA/Ph+), la monitorización citogenética será más frecuente, ya que pueden tener peor respuesta a terapias al ITC.
- Si el paciente tiene una translocación 9;22 variante, ó reordenamientos crípticos al diagnóstico, que no pueden ser monitorizados por RQ-PCR, el seguimiento debe realizarse con FISH.
- Si el paciente tiene un reordenamiento *BCR-ABL1* atípico al diagnóstico, no estandarizado para el seguimiento de RQ-PCR, el seguimiento puede realizarse con FISH o PCR específica del reordenamiento variante.
- Una vez que se ha alcanzado la respuesta

citogenética, el cariotipo puede ser sustituido RQ-PCR.

- En los casos de resistencia o fallo al tratamiento, permite detectar la aparición de alteraciones citogenéticas adicionales en las células Ph(ACA/Ph), que puedan aparecer durante el seguimiento de la enfermedad, y no observadas al diagnóstico, lo que indicaría una evolución clonal. En las recomendaciones de ELN, su presencia se considera “fracaso” del tratamiento<sup>18</sup> y en la nueva clasificación WHO 2017<sup>40</sup> se definen los nuevos criterios para fase de aceleración (FA) como la presencia de ACA que aparecen durante la terapia. Como hemos mencionado anteriormente, las anomalías cromosómicas secundarias más frecuentes son: + 8, un segundo cromosoma Ph (+Ph), i (17q), +19, -7/7q-, 11q23, 3q26.2, o cariotipo complejo. Algunas de estas anomalías se asocian preferencialmente con CB de estirpe mieloide, como un cromosoma Ph adicional o la i (17q), mientras que otras lo hacen con CB linfoides, como la -7<sup>37</sup>.
- Permite detectar si aparecen alteraciones citogenéticas adicionales en células sin cromosoma Ph (ACA/Ph-)<sup>41</sup>, lo que puede suceder en un 5-10% de los pacientes y, en ausencia de displasia, pueden ser transitorias y sin significado clínico, con excepción de las que afectan al cromosoma 7. Tanto la monosomía 7 como la del (7q), presentes en un 2-5% de estos pacientes son una señal de alarma en ELN que se asocian con un riesgo elevado de mielodisplasia y leucemia aguda (SMD/LMA), y se recomienda seguimiento citogenético más frecuente. Para las demás ACA/Ph-, solamente se recomienda repetir el estudio medular con cariotipo en caso de citopenias o morfología displásica en SP.

En resumen, las recomendaciones de la “European Leukemia Net” (ELN) proponen el seguimiento por citogenética convencional de MO de los pacientes que inician tratamiento con inhibidores ITC a los 3, 6 y 12 meses hasta la consecución de respuesta citogenética completa (RCC) y cada 12 meses a partir de ese momento. Una vez alcanzada la RCC, en el caso de disponer de una buena monitorización por PCR los estudios citogenéticos pueden espaciarse hasta 18-24 meses e incluso dejar de hacerlos una vez alcanzada la RMM<sup>37, 39</sup> (Tabla 5). En este último caso, sólo se realizaría un cariotipo si el paciente pierde la RMM, hay cambios significativos en el número de transcritos, o si presenta citopenias o mielodisplasia inexplicadas con el fin de descartar la presencia de ACA/Ph-. En el caso de las situaciones definidas por la ELN como “alto riesgo citogenético”, se recomienda repetir el cariotipo junto con la PCR con más frecuencia, incluso mensual en el caso de la PCR. En caso de “fracaso” del tratamiento o de progresión a FA o CB, deben realizarse cariotipo de MO además de PCR y análisis mutacional.

RCg	% metafases Ph	Correlación con FISH	Correlación con RQ-PCR
Nula	95-100		
Mínima	66-95		
Menor	36-65		
Parcial	1-35		<10% <sup>(IS)</sup>
Completa	0	<1%	<1% <sup>(IS)</sup>

**Tabla 5.** Definiciones de respuesta citogenética (RCg), según recomendaciones ELN-2020, en función del número de metafases Ph observadas a lo largo del tratamiento y su correlación con los resultados obtenidos mediante FISH, y RQ-PCR en Escala Internacional<sup>(IS)</sup>.

## 2.2.2 Hibridación “in situ” fluorescente (FISH)

### 2.2.2.1 Aspectos técnicos metodológicos

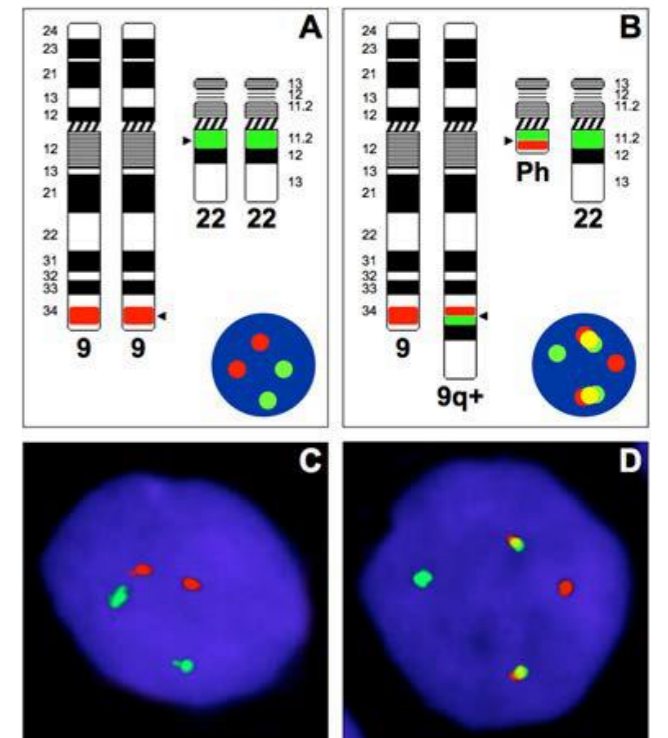
Las técnicas de hibridación “in situ” fluorescente (FISH, de sus siglas en inglés) se basan en la hibridación de una sonda de ADN marcada con una sustancia fluorescente sobre su secuencia complementaria del genoma. Puede realizarse sobre cromosomas en metafase o sobre núcleos en interfase. En la LMC se recomienda usar sondas de “doble fusión” (“dual fusión” o D-FISH). Para su realización: 1) Pueden utilizarse las muestras de MO ya cultivadas para la obtención de cromosomas, o bien pueden procesarse directamente muestras de MO o SP (tubo de heparina de litio), o incluso pueden utilizarse extensiones de MO en portas; 2) Procesamiento técnico (pretratamiento de la muestra, preparación de la sonda e hibridación); 3) Observación al microscopio de fluorescencia de al menos 100 núcleos en interfase; 4) Elaboración del informe citogenético, según las normas ISCN 2016 (*An International System for Human Cytogenomic Nomenclature*). La sensibilidad es mucho mayor que la citogenética convencional es mayor, alrededor de 1/1.000<sup>42</sup> (Figura 6).

### 2.2.2.2 Papel de la FISH en el diagnóstico y seguimiento de la LMC

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

- Para la identificación de fusiones *BCR-ABL1* crípticas por citogenética convencional (pacientes LMC Ph-), ya que la FISH detecta todas las variantes de cromosoma Ph.
- Para identificar el reordenamiento *BCR-ABL1* en muestras en las que el resultado de la citogenética convencional (cariotipo de bandas) ha resultado no valorable.
- Cuando se precisa una confirmación genética rápida: el resultado puede estar disponible en 1-2 días frente a 1 semana de un cariotipo.

**Seguimiento:** no se recomienda la FISH como sustituto del cariotipo para establecer el grado de respuesta citogenética. Sin embargo, puede utilizarse, cuando no se dispone de cariotipo, cuando el reordenamiento *BCR-ABL1* es submicroscópico, o con t(9;22) variantes.



**Figura 2.** Hibridación “in situ” fluorescente (FISH) en LMC. (A) Ideograma de los cromosomas 9 y 22 de una célula normal indicando las regiones de hibridación de las sondas de ABL1 (9q34, rojo) y BCR (22q11, verde). Esquema del patrón de hibridación NORMAL sobre un núcleo en interfase (dos señales rojas y dos verdes). (B) Ideograma de los cromosomas 9 y 22 de una célula indicando las regiones de hibridación de las sondas de ABL (9q32, rojo) y BCR (22q11.2, verde). Esquema del patrón de hibridación PH sobre un núcleo en interfase (una señal roja, una señal verde y dos señales de fusión -verde/rojo-). (C y D) Micrografías al microscopio de fluorescencia de la FISH para *BCR-ABL1* sobre una célula normal y una célula Ph, respectivamente.

## 2.3 Estudios moleculares en la LMC: QRT-PCR y estudio de mutaciones en *ABL1*, metodología e interpretación

### 2.3.1 Estudio molecular del reordenamiento *BCR-ABL1* por PCR

#### 2.3.1.1 Aspectos técnicos metodológicos

- **Tipo de muestra:**
  - Estudio cuantitativo: SP
  - Estudios cualitativos: pueden realizarse indistintamente en SP o MO.
- **Tubo:** EDTA como anticoagulante -no sirven las

muestras en heparina-. Si el estudio va a ser cuantitativo se requiere un volumen de 10-20 ml.

- **Procesamiento de la muestra:** en las primeras 24 horas tras la extracción y en todo caso no debe demorarse más de las 48-72 horas pues ya que a partir de las 72 horas cae significativamente el número de transcritos de ARNm de *BCR-ABL1*.
- **Separación celular:** métodos que obtengan los leucocitos totales. No es recomendable emplear métodos que aislen solo células mononucleadas como por ejemplo el ficoll<sup>43</sup>.
- **Metodología de la PCR cualitativa:** cualquiera que permita definir el tipo de transcrito presente mediante la utilización de cebadores específicos para las diferentes regiones de *BCR* y *ABL1*, fundamental para el seguimiento y monitorización posterior. La técnica cualitativa estandarizada por el programa EAC (*Europa Against Cancer program*) permite la detección de todos los transcritos anómalos<sup>44</sup>.
- **Metodología de la PCR cuantitativa a tiempo real (QRT-PCR):** en este proceso se amplificará tanto el gen *BCR-ABL1* como un control endógeno<sup>45</sup>. Los controles endógenos recomendables son el *ABL1* y el *GUSB*. Se utilizará una curva estándar del gen control y del *BCR-ABL1* a partir de los calibradores depositados en la WHO<sup>46</sup>.

Cada reacción de amplificación individual debe contener como mínimo 10,000 copias del gen *ABL1* o 24,000 del gen *GUSB*. Es importante conocer el número de copias amplificadas pues ello nos permite definir de modo más preciso el grado de respuesta molecular (RM)<sup>47</sup>.

Los resultados tienen que expresarse en IS, lo que requiere disponer de un factor de conversión (FC) validado o utilizar kits comerciales que ya dispongan del mismo (Ipsogen, Asuragen, Nanogen, Invivoscribe, AB analítica y otros). La IS solo puede aplicarse para el transcrito p210.

**Los sistemas automáticos** pretenden solucionar los problemas de estandarización en la cuantificación de transcritos *BCR-ABL1* ya que todavía existen diferencias significativas en la metodología y en los resultados obtenidos entre laboratorios que aplican el mismo método. En este contexto la compañía Cepheid ha desarrollado la

tecnología GeneXpert® para la realización integrada de todos los pasos necesarios en el análisis<sup>48</sup> y expresión de resultados en IS. Esta metodología automática puede tener similar especificidad, sensibilidad y reproducibilidad que el método estándar no automático y además dada su baja complejidad es posible que sea superior a otros métodos aplicados por laboratorios no estandarizados<sup>49</sup>. El problema actual es la importancia que se le otorga en las nuevas recomendaciones al valor de *BCR-ABL1* obtenido al tercer mes y al grado de respuesta molecular en función del número de copias de *ABL1*. En este sentido la metodología automática tiene algunos problemas ya que no se diseñó para la determinación precisa de niveles altos de enfermedad y tampoco suministra el número de copias de *ABL1*. Por ello este método debe combinarse con un método de referencia manual a la hora de tomar decisiones en función de los resultados<sup>50</sup>.

### 2.3.1.2 Definición de la respuesta molecular según la IELN

Las definiciones de respuesta molecular se describen en la Tabla 6<sup>18</sup>.

Cuando no se puedan expresar los resultados en IS (es decir en transcritos atípicos) se puede asumir una RMM con resultados de *BCR-ABL1* no detectables si el laboratorio tiene una sensibilidad de aproximadamente  $10^{-4}$ .

### 2.3.1.3 Monitorización molecular

La QRT-PCR para la determinación de *BCR-ABL1* debe realizarse cada tres meses hasta la RMM y posteriormente cada tres a seis meses. En caso de alarma se recomienda repetir la determinación con más frecuencia (incluso mensual) y también se debe realizar siempre que existan datos de fallo terapéutico<sup>37</sup>. La fluctuación en los resultados de QRT-PCR no es rara, por lo que solamente tendremos tener en cuenta los incrementos en una sola determinación cuando son superiores a cinco veces y suponen la pérdida de la RMM, en este caso se repetirá el estudio al mes.

### 2.3.1.4 Transcritos atípicos

El 95% de los casos de LMC presentan un gen de fusión *BCR-ABL1* consecuencia de la unión del exón 13 (e13)

ó 14 (e14) del gen *BCR* con el exón 2 (a2) del gen *ABL1*. Por tanto, los reordenamientos habituales serán e14a2 (b3a2) y el e13a2 (b2a2), los cuales codifican para una proteína de 210 kD (p210). Cuando se detectan otras fusiones diferentes entre *BCR* y *ABL1* se denominan transcritos atípicos, entre los que se encuentran: e19a2 (p230) y el e1a2 (p190) además de otros como e13a3, e14a3, e6a2 y e8a2. Cada uno de ellos se detecta con frecuencias inferiores al 1%<sup>51</sup>.

Aunque la LMC con presencia de reordenamientos atípicos es una entidad rara hay que tenerla presente y continuar utilizando la citogenética/FISH en el momento del diagnóstico. Para evitar los falsos negativos es muy útil que ante una citogenética/FISH positiva y un reordenamiento *BCR-ABL1* negativo se utilicen técnicas moleculares capaces de detectar estas variantes<sup>52</sup>. Los transcritos atípicos pueden inducir a error cuando se nos remite un paciente ya en tratamiento y el laboratorio nos informa de una respuesta molecular completa. En estos casos tenemos que solicitar información del tipo de transcrito al diagnóstico.

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

En cuanto a la repercusión pronóstica de estas variantes, la literatura es controvertida. La mayoría de las publicaciones hacen referencia a casos aislados y esto hace difícil extraer conclusiones<sup>53-55</sup>. A pesar de lo anterior en general se especula que las variantes con el reordenamiento e1a2 serían las de peor pronóstico, que obligaría a incluirlas en un grupo de alto riesgo.

### 2.3.1.5 Informe del estudio de BCR-ABL1

Un informe clínico de resultados de una determinada prueba de laboratorio debe adaptarse a la normativa legal vigente en nuestro país (Real Decreto 1093/2010, de 3 de septiembre; Boletín Oficial del Estado de 16 de septiembre de 2010, número 225, sección I, páginas 78742-78767). En el anexo V del Real Decreto, se hace referencia al conjunto de datos mínimos de un informe de resultados de pruebas de laboratorio, incluyéndose entre ellos los informes de patología molecular de enfermedades neoplásicas hematológicas. Siendo de obligado cumplimiento un conjunto de datos referentes al usuario / paciente, datos del solicitante de la prueba, así como de la institución, centro, servicio y cargo del emisor del informe<sup>56</sup>.

La descripción de los valores obtenidos será dependiente del estudio realizado. En nuestro caso, el reordenamiento *BCR-ABL1* se enmarca en el estudio de marcadores tumorales de enfermedades neoplásicas tumorales y su redacción será libre, pero siempre adaptándola a los valores de referencia de dicho marcador tumoral<sup>56</sup>.

El tipo de informe que deberemos realizar cuando tengamos los resultados de un estudio del gen de fusión *BCR-ABL1*, dependerá también de si éste se trata del análisis de una muestra al diagnóstico (estudio cualitativo) o de una muestra de seguimiento de enfermedad residual (estudio cuantitativo). Para el informe cuantitativo deben seguirse las recomendaciones propuestas<sup>47</sup>.

Dos ejemplos de cómo se deberían redactar estos informes de detallan a continuación:

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

ESTUDIO CUALITATIVO DEL REORDENAMIENTO *BCR-ABL1*

ID muestra:

Nombre y Apellidos del paciente:

Nº Afiliación / Nº Historia Clínica:

Fecha de petición:

Facultativo solicitante del estudio:

Destino del informe:

**Método empleado y tipos de reordenamientos de BCR-ABL1 analizados:**

**RESULTADO:** especificar si es positivo o negativo, así como el tipo de reordenamiento detectado.

**Fecha del Informe:**

**Fdo.:** especificar la institución o centro, servicio y cargo del emisor del informe.

#### Informe de muestras de seguimiento o enfermedad mínima residual

ESTUDIO CUANTITATIVO DEL REORDENAMIENTO *BCR-ABL1*

ID muestra:

Nombre y Apellidos del paciente:

Nº Afiliación / Nº Historia Clínica:

Fecha de petición:

Facultativo solicitante del estudio:

Destino del informe:

**Factor de Conversión del laboratorio o Kit empleado: RESULTADO**

Número copias *BCR-ABL1*:

Número copias *ABL1*:

Ratio *BCR-ABL1/ABL1*<sup>55</sup>:

**Tipo de respuesta según los criterios especificados:**

- *Respuesta molecular mayor* (RMM) si ratio  $\leq 0,1$  %.

- *Respuesta molecular grado 4.0* (RM<sup>4.0</sup>) si ratio  $\leq 0,01$  % o *BCR-ABL1* indetectable con un nº de copias analizadas de *ABL1*  $\geq 10.000$  y  $< 32.000$ .

- *Respuesta molecular grado 4.5* (RM<sup>4.5</sup>) si ratio  $\leq 0,0032$  % o *BCR-ABL1* indetectable con un nº de copias analizadas de *ABL1*  $\geq 32.000$  y  $< 100.000$ .

- *Respuesta molecular grado 5.0* (RM<sup>5.0</sup>) si ratio  $\leq 0,001$  % o *BCR-ABL1* indetectable con un nº de copias analizadas de *ABL1*  $\geq 100.000$ .

**Fecha del Informe:**

**Fdo.:** especificar la institución o centro, servicio y cargo del emisor del informe.

Grado de respuesta	Nivel de transcrito y número mínimo de transcritos requeridos para graduar la respuesta
Respuesta molecular mayor (RMM)	• <i>BCR-ABL1</i> <sup>IS</sup> $\leq 0,1\%$ con nº copias <i>ABL1</i> $\geq 10.000$ o $\geq 24.000$ GUSB
Respuesta molecular grado 4 (RM <sup>4</sup> )	• <i>BCR-ABL1</i> <sup>IS</sup> detectable $\leq 0,01\%$ • <i>BCR-ABL1</i> <sup>IS</sup> no detectable con nº copias <i>ABL1</i> $\geq 10.000$ o $\geq 24.000$ GUSB
Respuesta molecular grado 4.5 (RM <sup>4.5</sup> )	• <i>BCR-ABL1</i> <sup>IS</sup> detectable $\leq 0,0032\%$ • <i>BCR-ABL1</i> <sup>IS</sup> no detectable con nº copias <i>ABL1</i> $\geq 32.000$ o $\geq 77.000$ GUSB
Respuesta molecular grado 5 (RM <sup>5</sup> )	• <i>BCR-ABL1</i> <sup>IS</sup> detectable $\leq 0,001\%$ • <i>BCR-ABL1</i> <sup>IS</sup> no detectable con nº copias <i>ABL1</i> $\geq 100.000$ o $\geq 240.000$ GUSB

Tabla 6. Definiciones de respuesta molecular.

### 2.3.2 Estudio de mutaciones en BCR-ABL1

El dominio cinasa de la proteína BCR-ABL1 abarca desde el aminoácido (Aa) 242 al 493. Es la zona donde se produce la unión de los ITC y es clave para la función de la proteína. Las mutaciones en el dominio ABL1 cinasa son la causa más frecuente y mejor conocida de resistencia a los ITC. Su origen no está claro, aunque si hay indicios de que son consecuencia de la inestabilidad génica que produce la presencia de BCR-ABL1<sup>57,58</sup>.

Se han descrito más de 100 mutaciones con más de 90 cambios de Aa y se siguen describiendo nuevas mutaciones con el empleo de nuevos inhibidores. La nomenclatura que se usa internacionalmente es la siguiente: la posición del Aa que afecta precedida de la sigla del Aa en la secuencia germinal y seguido de la sigla del Aa por el que cambia (Ej T315I, cambio de una treonina por una isoleucina en la posición 315 de proteína ABL1)<sup>58</sup>.

Es importante detectar las mutaciones pues su presencia y tipo, nos orientará hacia el uso de distintos tratamientos. El método estándar para el estudio de mutaciones BCR-ABL1 ha sido hasta hace muy poco la secuenciación Sanger convencional. La sensibilidad de la secuenciación Sanger se sitúa entre el 15-25%, por lo que mutaciones con baja carga alélica (<20%) pueden no detectarse. La estrategia que utiliza es: primeramente, la amplificación del gen BCR-ABL1 incluyendo la región del dominio cinasa de ABL1 derivado del alelo de fusión BCR-ABL1, excluyéndose así la amplificación del alelo normal de ABL1. Para ello se realiza un primer round de amplificación que incluye el gen de fusión BCR-ABL1 seguido por un segundo round (amplificación PCRnada o anidada) del dominio cinasa de ABL1 (ABL1 exon 4 al exón 10) (Figura 7).

En el primer round, se amplifica desde el exón 1 o el exón 13 de BCR al exón 10 de ABL1 (usando los cebadores citados en anexo1), originando un amplicón de aproximadamente 1600pb. Este amplicón se utiliza de molde para un segundo round de amplificación con cebadores internos que genera un amplicón de aproximadamente 863pb y que corresponde al dominio cinasa de ABL1. Posteriormente se realiza la

secuenciación Sanger utilizando la química de Big-Dye (LifeTechnologies, Ltd).

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

Su prevalencia depende de la fase de la enfermedad y de la sensibilidad del método empleado para su estudio. Son mucho más frecuentes en fases tardías y especialmente en la resistencia secundaria en LMC fase crónica donde pueden llegar a un 25-30%, pero asciende hasta un 70-80% de pacientes en crisis blásticas<sup>59</sup>.

#### ¿Cuáles son las mutaciones más frecuentes?

Las mutaciones más frecuentes son las T315I y la E255V que representan entre el 30-40% de todas las mutaciones y que se encuentran en las fases avanzadas de la enfermedad. La siguiente lista incluye el 90% de todas las mutaciones: T315I, Y253F/H, E255K/V, M351T, G250E, F359C/V, H396R/P, M244V, E355G, F317L y L248V<sup>57,59</sup>.

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

Al ser su mecanismo de aparición policlonal, podemos encontrar un clon con varias mutaciones, varios clones con diferentes mutaciones o la aparición secuencial en el tiempo de varias mutaciones. Esto significa que los estudios de mutaciones de ABL1 deben realizarse en más de una ocasión si está indicado<sup>60</sup>.

#### ¿Todas las mutaciones tienen el mismo significado?

No todas las mutaciones tienen el mismo significado clínico. Las mutaciones ya reportadas previamente y descritas como patogénicas o probablemente patogénicas asociadas a resistencia a ITC tienen un impacto clínico evidente y asocian peor pronóstico. Pero las recomendaciones que sugerimos desde el laboratorio no siempre se basan en datos de evidencias clínicas. En general, las recomendaciones se basan en observaciones *in vitro* (IC50) y evidencias *in vivo* siempre que las haya (mutaciones que se han desarrollado en pacientes que han recaído en tratamiento con imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib y, raramente, ponatinib). No se recomienda considerar clínicamente las variantes detectadas a baja frecuencia (<3%) con métodos muy

sensibles salvo en el caso de mutaciones que confieren un fuerte significado clínico<sup>57-60</sup>.

#### Con imatinib mesilato

Las mutaciones se presentan principalmente en cuatro regiones del dominio ABL cinasa: el asa de unión al fosfato (P-loop), el asa de activación (A-loop) que es fundamental para la conformación de la cinasa, los residuos en contacto directo con el imatinib (región de unión al ATP) y otros residuos ubicados en el dominio catalítico, que participan en estabilizar al asa-A en ciertas conformaciones. Las mutaciones con mayor impacto clínico en tratamiento con imatinib son las que afectan al asa-P (L248R, E255V) y la T315I (región de unión del ATP). El imatinib sólo se une al dominio ABL1 cinasa si este se encuentra con la conformación inactiva. La mayoría de las mutaciones se producen por interferencia del imatinib al sitio de unión (residuos 315 y 317) o implican residuos que originan cambios conformacionales que evitan su unión al dominio. Las mutaciones más frecuentemente detectadas que confieren resistencia a imatinib son: Y253H, E255, T315I y M315T<sup>57,59-61</sup>.

#### Con los inhibidores de segunda y tercera generación

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

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

Existen algunas mutaciones que son más sensibles a unos que a otros inhibidores. Este es el caso de las mutaciones en el asa-P ligeramente más sensibles a dasatinib. Las Y253H, E255K/V y F359C/V son insensibles a nilotinib y las E255K y V299L a bosutinib<sup>35,57,62</sup>.

Resumiendo, si un paciente presentará las mutaciones F317L/V/I/C, V299L o T315A emplearíamos nilotinib mejor que dasatinib. Si al contrario presentará las mutaciones Y253H, E255K/V o las F359V/C/I recomendaremos dasatinib mejor que nilotinib<sup>57,60,62</sup>.

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

#### ¿Qué metodología debemos emplear para su estudio de mutaciones?

El estándar para su estudio ha dejado de ser la secuenciación de Sanger, dada su baja sensibilidad, (15-20%)<sup>18</sup>. Diversos estudios han descrito que las técnicas de secuenciación masiva (NGS) pueden

detectar mutaciones en baja frecuencia (<1% del clon tumoral)<sup>63-65</sup>.

#### ¿Cuándo debemos estudiarlas?

Las indicaciones para realizar el estudio de mutaciones con cualquier ITC son: 1.- Al diagnóstico en los casos de crisis blástica o fase acelerada (opcional); 2.- Durante el tratamiento, en caso de fallo o progresión. No se recomienda en pacientes al diagnóstico de LMC en fase crónica el análisis de mutaciones en el dominio cinasa de BCR-ABL1.

#### ¿Cómo utilizar el resultado del estudio de mutaciones?

Desde el punto de vista clínico, en situación de fallo se recomienda cambio del ITC y en situación de respuesta sub-óptima, se recomienda seguimiento estrecho y/o valorar cambio de ITC porque las posibilidades de un adecuado resultado se reducen. La detección de mutaciones en situación de pérdida de RMM, pérdida de RCC y pérdida de RHC nos ayuda en la selección y optimización del tratamiento de la LMC. En el caso de mutaciones específicas, desde el laboratorio se recomienda el tratamiento más efectivo contra la mutación específica, pero es el clínico el que deberá integrar el resultado del perfil mutacional con las comorbilidades y factores de riesgo del paciente.

### 2.4 Nuevas herramientas moleculares (NGS y dPCR) aplicadas al estudio de la LMC: metodología e interpretación

#### 2.4.1 Next Generation Sequencing

El método utilizado hasta la actualidad para el estudio de mutaciones BCR-ABL1 ha sido la secuenciación Sanger convencional. Sin embargo, la tecnología de Next Generation Sequencing (NGS) se ha convertido en el nuevo método estándar<sup>18,65</sup>, reemplazando a la secuenciación convencional por su mayor sensibilidad y versatilidad, aunque todavía falta estandarización, en estos momentos no está siendo una limitación para la implementación definitiva en la práctica clínica.

#### Metodología de NGS

Esta metodología ofrece las siguientes oportunidades:

1. Mayor sensibilidad de detección que permite la caracterización del espectro completo de variantes minoritarias.
2. En algunos casos muestra la arquitectura clonal de las poblaciones mutadas cuando varias mutaciones están presentes (pudiendo distinguir entre mutaciones policlonales o combinadas).
3. Cuantifica la carga de cada población mutada y permite el seguimiento de las mismas en el tiempo a diferencia de la secuenciación Sanger.

Aunque las diferentes plataformas de NGS varían en la química y metodología de detección de la señal, comparten algunos hechos: el material de entrada (ADNc o producto de PCR) es fragmentado y enriquecido por diferentes métodos (captura o amplificación por

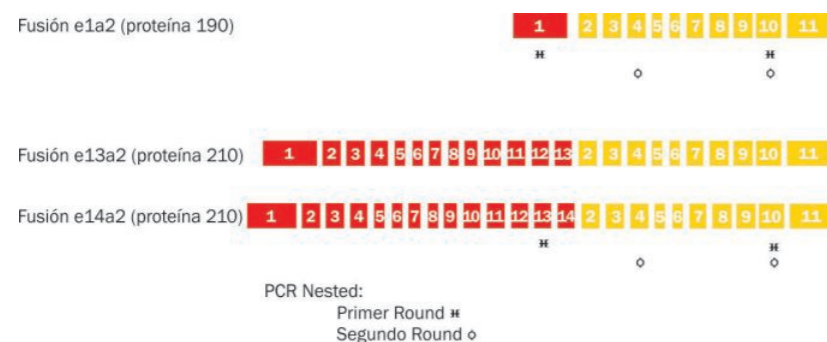


Figura 7. Localización de los primers en la amplificación del dominio cinasa de ABL1.



PCR) antes de la secuenciación masiva en paralelo, consiguiendo desde cientos de miles a millones de lecturas de secuencias.

El método de detección de mutaciones mediante la metodología de amplicones utiliza comúnmente un método similar al Sanger<sup>66,45,43</sup>, iniciándose tras la PCR anidada con el fin de amplificar el dominio cinasa de *BCR-ABL1* completo y evitar la amplificación del *ABL1* no reordenado con *BCR*. El material obtenido tras la PCR anidada se fracciona enzimáticamente al azar en fragmentos de 200 pb que, tras la ligación de los correspondientes adaptadores, originan las librerías que nos permiten secuenciar los fragmentos por NGS a una gran profundidad de lecturas. De tal manera que se obtienen millones de secuencias cortas y concretas, que representan millones de posibles clones celulares, permitiéndonos detectar presencia de alteraciones moleculares en muy baja aparición. A pesar de la posibilidad de una gran sensibilidad, se considera el 1% como el límite de detección, por debajo del cual las variantes pueden ser producto de errores de incorporación en la PCR y de errores en la secuenciación. Es importante destacar que es recomendable primeramente realizar una amplificación del gen *BCR-ABL1* incluyendo la región del dominio quinasa de *ABL1* derivado del alelo de fusión *BCR-ABL1*, porque si no, la mayoría de las lecturas serán del gen *ABL1* no reordenado con *BCR*. Esto implicaría, si no, que en los casos de baja carga tumoral, con ratios bajos de *BCR-ABL1*, la sensibilidad de la detección de mutaciones caería significativamente. Sin embargo, se han optimizado recientemente protocolos para hacerlo en un solo paso, haciendo una long-PCR que permite amplificar todo el dominio *ABL* quinasa del transcrito quimérico desde *BCR* y luego secuenciar, este método permite mantener la sensibilidad y disminuir los errores de PCR. Finalmente, los nuevos métodos de tercera generación de secuenciación van a permitir secuenciar grandes fragmentos de DNA, se va a poder secuenciar todo el fragmento cinasa de *ABL* sin necesidad de fragmentar lo que permite la identificación de mutaciones compuestas. Los trabajos publicados de NGS para el estudio de mutaciones en el dominio quinasa de *BCR-ABL1* han demostrado que se trata de una metodología robusta, poderosa y versátil<sup>67,68</sup>. Esta tecnología ya se ha incorporado a un gran número de laboratorios, y, además, el coste por muestra, gracias a que muchas muestras y genes pueden ser agrupados y analizados simultáneamente, permite que se pueda incorporar a la práctica clínica. Sin embargo, está pendiente la estandarización del análisis de datos, incluyendo definiciones de medidas de control de calidad, así como el desarrollo de programas para la robusta identificación de variantes de baja frecuencia.

#### Resumen de estudios publicados de mutaciones en *BCR-ABL1* por NGS

El grupo EUTOS (*European Treatment and Outcome Study*)

tiene 2 proyectos activos sobre nuevos estudios moleculares en LMC.

El proyecto 3, tiene el objetivo de recoger la información sobre la utilización, robustez, precisión y reproducibilidad de la NGS para el análisis de las mutaciones en *BCR-ABL1*: Se ha realizado un estudio intercomparativo de detección de mutaciones por NGS en 13 laboratorios de 6 países (3 españoles) que tienen un método de NGS establecido para este tipo de análisis, aunque sus resultados están pendiente de ser difundidos, su análisis demostró que la secuenciación profunda basada en amplicones es técnicamente factible, logra una alta concordancia entre centros, y permite una caracterización amplia y en profundidad de las mutaciones de *BCR-ABL1* en LMC. Sin embargo, se reportaron falsos positivos y negativos en un 18% de las muestras. La mayoría (85%) se debieron a una incorrecta identificación de las mutaciones de baja frecuencia (1-5%).

El proyecto 5, tiene como objetivo recoger la prevalencia, cinética e impacto clínico de los subclones mutados de *BCR-ABL1* en la LMC. Se realizaron estudios interlaboratorios de 22 muestras (líneas celulares) para evaluar la sensibilidad, reproducibilidad y robustez del método. Muestras de pacientes del estudio alemán TIGER fueron analizadas previamente al tratamiento con ITC (n=103) así como durante el tratamiento para aquellos que logran RMM tarde o lo pierden (n=30); y otros 9 pacientes tratados con asciminib. El límite de detección se situó por debajo del 0,7% de frecuencia alélica. En orden a evitar falsos positivos causados por artefactos de la PCR, se seleccionó un cut-off de 3%. Un total de 30 diferentes mutaciones fueron identificadas en 21 de 103 pacientes con LMC (21%) al diagnóstico. La mediana de carga mutacional fue del 4% (rango, 3-99%). En las muestras de seguimiento aparecieron más mutaciones en el dominio quinasa. Su conclusión fue que pueden encontrarse mutaciones en *BCR-ABL1* de baja frecuencia alélica por NGS en LMC al diagnóstico, pero sólo una minoría de estos subclones sería seleccionada y asociada a pérdida de la respuesta molecular.

Soverini y colaboradores<sup>69-71</sup> publicaron su experiencia en la detección de mutaciones en *BCR-ABL1* por NGS en LMC y LLA en situación de fallo a imatinib, comparando el grupo que había fallado al tratamiento de segunda línea frente al que había respondido. La NGS identificó en 26 (43%) pacientes en el grupo de fallo, mutaciones resistentes al ITC de segunda generación que provocaron la recaída, y éstas eran detectables en niveles bajos en la muestra previa al cambio de ITC (carga de mutación media, 5%; rango 1,1% -18,4%). En cambio, no se detectó ninguna mutación de bajo nivel que fuera resistente al ITC de segunda generación en las muestras de pacientes del grupo sensible a la segunda línea. La NGS en el momento del fallo del imatinib identifican las

mutaciones clínicamente relevantes, permitiendo así una adaptación terapéutica más efectiva. Otros autores han confirmado en estudios posteriores la utilidad de esta técnica<sup>64,72</sup>.

#### Otros estudios moleculares por NGS en LMC

Aunque no hay indicaciones en la práctica asistencial que sostengan la realización de otros estudios mutacionales por NGS (ej. paneles de genes, exoma, transcriptoma etc.), hay varias líneas de investigación intentando identificar aquellos pacientes con mal pronóstico.

Susan Bradford<sup>73</sup> realizó un estudio genómico integral de genes implicados en cáncer (exoma y genoma completo) en 65 pacientes con LMC al diagnóstico comparando los que tiene una evolución tortuosa con aquellos que tienen buena respuesta. Detectaron variantes genéticas al diagnóstico en 15 (56%) de los pacientes que sufrieron una posterior transformación a crisis blástica o mala evolución y 3 (16%) de los que presentaron una respuesta óptima (p=0.007). Los genes más frecuentemente mutados fueron *ASXL1*, *IKZF1*, and *RUNX1*. Se identificó el gen de la metiltransferasa SETD1B como nuevo gen recurrentemente mutado. En el 90% de los pacientes con estas mutaciones también presentaban mutaciones en *BCR-ABL1*.

Marum E y col.<sup>74</sup> identificaron las mutaciones germinales en los genes *ASXL1* y *BIM* como predictores de pacientes con alta probabilidad con fallo al imatinib. Realizó un estudio de NGS de paneles de genes por amplicones, y estudió el perfil germinal en 517 y 79 pacientes tratados en primera línea con imatinib y nilotinib, respectivamente. El Sokal y las variantes rs4911231 de *ASXL1* y rs686952 de *BIM* variantes fueron predictores independientes de respuesta molecular temprana en la rama de imatinib, pero no en la de nilotinib. Aun así, no se asociaron con mejor supervivencia global en el brazo de imatinib.

Heller G. y col.<sup>75</sup> publicaron que la técnica de NGS identifica cambios mayores de metilación del ADN durante la progresión de la LMC. El grupo estudió el metiloma de pacientes con LMC en FC, FA y CB así como controles sin enfermedad. Aunque sólo unos 600 sitios CpG fueron identificados diferencialmente metilados en las muestras de LMC-FC comparadas con los controles, se identificaron 6.500 sitios CpG diferencialmente metilados en las muestras con LMC-CB. En los pacientes con LMC-FC que progresaron a FA o CB, se identificaron 897 genes que estaban metilados en el momento de la progresión, pero no al diagnóstico. Correlacionaron estos datos con estudios de RNAseq y objetivaron que muchos genes estaban infraexpresados en las muestras en CB comparadas con las de FC. Varios de estos genes son genes supresores de tumor o reguladores de proliferación celular.

Alice Giustacchini<sup>76</sup>, mediante estudios transcriptómicos

de célula única, identificó una gran heterogeneidad en la célula stem (CS) de la LMC e incluye una subpoblación con una firma molecular distintiva de esta célula que persiste a largo plazo durante el tratamiento. También utiliza este método para la identificación de la población CS específica de crisis blástica que también estaba presente en la FC de LMC del paciente con evolución a CB.

#### Conclusión

La técnica de NGS ha reemplazado a otras técnicas moleculares, especialmente en la detección de mutaciones del dominio cinasa de *BCR-ABL1* en LMC en situación de fallo o alarma al tratamiento con ITC, sobre todo por su capacidad de identificación de mutaciones de baja frecuencia que tienen relevancia clínica.

#### 2.4.2 PCR digital para la cuantificación de *BCR-ABL1*

La PCR digital (dPCR) fue descrita inicialmente por Vogelstein and Kinzler en 1999, en ella, a diferencia de la PCR cuantitativa en tiempo real (QRT-PCR) la mezcla de reactivos utilizados junto con la muestra en estudio es depositada en miles de pequeños pocillos donde se produce y analiza la reacción de PCR de forma individualizada y de una manera similar a la PCR convencional<sup>77</sup>.

Las principales ventajas de la dPCR sobre la QRT-PCR son las siguientes: a) no existe la necesidad de utilizar una curva patrón o estándar para la cuantificación de los resultados, b) mayor precisión en la cuantificación y c) su excelente reproducibilidad<sup>78</sup>.

Actualmente el método establecido para la monitorización de los niveles de *BCR-ABL1* durante el tratamiento con ITC es la QRT-PCR, siempre realizada de acuerdo a las recomendaciones establecidas y que previamente hemos revisado en este manual<sup>47</sup>. Cuando se comparan ambos métodos para cuantificar los niveles de *BCR-ABL1*, los resultados obtenidos son muy similares con una correlación cercana a 1 (R=0,96)<sup>79</sup>.

En cuanto a la sensibilidad, existen diversos trabajos que han comparado ambas técnicas, en la publicación de Alikian *et al.* del Hospital Hammersmith de Londres estudian 102 muestras de pacientes con LMC y tratamiento con ITC, concluyendo que si bien la dPCR es capaz de cuantificar niveles bajos de *BCR-ABL1* fue incapaz de mejorar la sensibilidad obtenida por la técnica convencional estandarizada de QRT-PCR<sup>80</sup>.

En otro estudio reciente del grupo italiano GIMEMA analizan pacientes con LMC candidatos a discontinuar el tratamiento por presentar una RM profunda y estable. Todas las muestras fueron analizadas simultáneamente mediante dPCR y QRT-PCR y observaron como la dPCR mejoró la capacidad predictiva de pérdida de la respuesta molecular tras la discontinuación frente a la QRT-PCR. La

dPCR pudo establecer un valor de *BCR-ABL1* de 0,486 copias por microlitro al inicio de la discontinuación como predictivo de supervivencia libre de tratamiento (SLT). En los pacientes que discontinuaron el ITC con un nivel de *BCR-ABL1* inferior a 0,486 copias/microl. la SLT a los 2 años fue del 83% frente al 52% en los que tenían niveles superiores ( $p=0,0017$ ), sin embargo, no hubo diferencias en la SLT entre los pacientes que discontinuaron en RM<sup>4.0</sup> y los que discontinuaron en RM<sup>4.5-5.0</sup>.<sup>81</sup>

En definitiva, si bien hay controversia respecto a si la dPCR aumenta o no el nivel de sensibilidad o detección de *BCR-ABL1*, parece claro y establecido que aumenta la precisión en la cuantificación tanto de *BCR-ABL1* como de otros genes diana.<sup>82</sup>

### Estudios genéticos en la LMC

La citogenética convencional (cariotipo de bandas) es fundamental en el diagnóstico y en el seguimiento del paciente con LMC, ya que aporta información relevante con impacto en la terapia. La FISH sólo adquiere importancia cuando la citogenética es no valorable, o no informativa (reordenamientos submicroscópicos). Al diagnóstico es imprescindible determinar el tipo de transcrito (PCR cualitativa).

La monitorización genética se realizará por cariotipo en MO y QRT-PCR en SP hasta que se alcance la RCC, luego puede hacerse solamente por QRT-PCR.

La monitorización molecular por QRT-PCR de *BCR-ABL1* debe hacerse cada 3 meses desde el inicio del tratamiento con ITC y hasta alcanzar la RMM, posteriormente como mínimo cada seis meses.

Las determinaciones de *BCR-ABL1* tienen que realizarse con métodos que permitan la expresión de los resultados en IS. No se puede hablar de grado de respuesta molecular si no se conoce la sensibilidad de la técnica o lo que es lo mismo el número de copias del gen control.

La tecnología GeneXpert es útil en el seguimiento de los pacientes con LMC para valorar la respuesta terapéutica, pero no permite tomar decisiones al tercer mes, ni valorar adecuadamente el grado de respuesta molecular.

En la LMC con transcritos atípicos no se pueden expresar los resultados de la cuantificación de *BCR-ABL1* en IS y en muchas ocasiones solo se puede hacer monitorización molecular cualitativa.

La correcta realización de un informe del reordenamiento *BCR-ABL1*, es fundamental para el diagnóstico y seguimiento del paciente. La interpretación de sus resultados debe ser clara para el clínico que lo recibe, pues de éste se derivarán actitudes terapéuticas diferentes.

Los estudios de mutaciones de *BCR-ABL1* deben realizarse en todo paciente en situación de fallo o de respuesta sub-óptima a tratamiento con inhibidores tirosinasa. Se estudiarán al diagnóstico solamente cuando debuta en FA o CB.

El método estándar para el estudio de mutaciones ha dejado de ser la secuenciación Sanger y se ha visto reemplazado por la NGS sobre todo por su capacidad de identificación de mutaciones de baja frecuencia con relevancia clínica.

# CAPÍTULO 3

## Farmacología de los inhibidores de la cinasa ABL1

### AUTORES

Manuel Pérez-Encinas  
Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela

Alicia Mosquera Torre  
Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela

Santiago Osorio Prendes  
Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid

### 3.1 Farmacodinamia de los ITC

Los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) *ABL1* son el tratamiento de elección en la leucemia mieloide crónica (LMC) desde la aprobación de imatinib mesilato en el año 2001<sup>83</sup>. Actualmente se dispone de otros ITC aprobados por la *European Medicines Agency*<sup>83</sup>: dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib, y recientemente de genéricos de imatinib. Radotinib es un ITC que guarda bastante semejanza con nilotinib, aprobado solamente en Corea del Sur. Otros inhibidores están en ensayo, entre ellos destacamos asciminib, primer inhibidor alostérico de *BCR-ABL1* que posiblemente sea el siguiente inhibidor en ser aprobado. Los ITC son inhibidores multicinasa, inhiben *BCR-ABL1* (blanco primario) y otras cinasas “off target” como Src, PDGFR, KIT y otros muchos.

#### 3.1.1 Farmacodinamia primaria

La LMC está causada por una proliferación no controlada de células stem hematopoyéticas que portan el gen de fusión *BCR-ABL1* el cual codifica la oncoproteína *BCR-ABL* con actividad tirosina cinasa aumentada<sup>84,85</sup>. El gen Abelson 1 (*ABL1*) produce la tirosina cinasa *ABL1*, de tipo no receptor citoplasmático, necesaria en múltiples procesos celulares especialmente durante el desarrollo embrionario. *ABL1* tiene tres dominios críticos (Figura 8): el dominio SH1 que porta la actividad catalítica, y los dominios SH2 y SH3 que permiten la interacción con otras proteínas.

La proteína *ABL1* autorregula su actividad catalítica mediante cambios conformacionales que implican una interacción entre SH1 y SH3, pasando de una forma activa a inactiva<sup>84,85</sup>. Estos cambios conformacionales precisan de la unión entre el grupo miristoil (N-cap) y el bolsillo miristato (C-terminal). La translocación de *ABL1* (cromosoma 9) con *BCR* (cromosoma 22) altera SH3, lo cual genera una proteína *BCR-ABL1* que pierde la capacidad de autocontrol y mantiene a la cinasa activa de modo constante, acciona vías de señal como PI3K, MAPK, NFκB, RAS y STAT5, lo cual facilita la transformación maligna<sup>84,85</sup>.

Por su mecanismo de acción, los inhibidores de la cinasa *ABL1* se clasifican como inhibidores competitivos de ATP e inhibidores alostéricos. Los ITC en uso clínico actualmente son de tipo competitivo: unión de alta afinidad al dominio SH1 lo cual impide la unión al ATP, y por lo tanto inhibe la actividad cinasa de *ABL1*<sup>12</sup> (Figura 9). Los inhibidores competitivos de ATP por su mecanismo de acción se subdividen en tipo I (dasatinib y bosutinib) que actúan tanto en la conformación activa

como inactiva, y de tipo II (imatinib, nilotinib, ponatinib) que actúan sobre la conformación inactiva del dominio cinasa.

Los inhibidores alostéricos inhiben *ABL1* por un mecanismo no competitivo con ATP. Asciminib se une a *ABL1* en el dominio SH1, pero en un sitio diferente a los inhibidores competitivos, imitando la unión a miristato<sup>86,15</sup> e induciendo una conformación inactiva (Figura 9). Este diferente mecanismo justifica los ensayos en pacientes con LMC refractaria a ITC competitivos, así como la combinación de asciminib con ITC competitivos<sup>87</sup>.

El bloqueo de la actividad cinasa de *ABL1* inhibe la actividad de *BCR-ABL1*, lo cual a nivel enzimático se traduce en una inhibición de la fosforilación *BCR-ABL1* y de las proteínas efectoras como Crkl y Stat5. En líneas celulares se traduce en un efecto antiproliferativo y pro-apoptótico y en modelos animales inhibe el crecimiento de tumores *BCR-ABL1* positivos<sup>10</sup>.

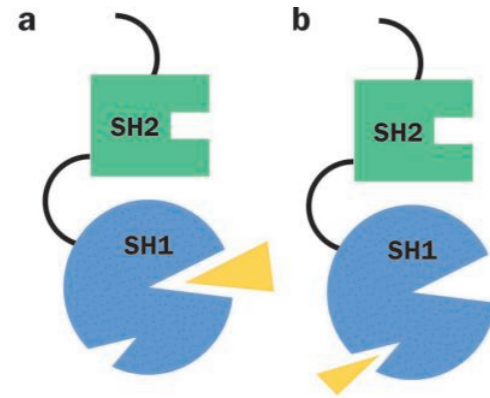
Desde el enfoque farmacodinámico la diferencia en eficacia de los ITC está asociada principalmente a la potencia de inhibición de *BCR-ABL1*, y en ocasiones a la pérdida de actividad cuando surgen mutaciones puntuales que bloquean la unión del ITC a *BCR-ABL1*<sup>88</sup>. En base a la diferente potencia *-in vitro-* de inhibición sobre *BCR-ABL1* se clasifica a los ITC como de primera generación (imatinib), de segunda (nilotinib, dasatinib, bosutinib) y de tercera que es ponatinib. Nilotinib, dasatinib y ponatinib son aproximadamente 30, 100 y 500 veces más potentes respectivamente que imatinib en la inhibición de *BCR-ABL1*.

En términos clínicos el tratamiento con un ITC se traduce en una normalización del recuento de los neutrófilos y en una reducción del nivel del transcrito *BCR-ABL1* medido en sangre periférica. La reducción del transcrito medido por qRT-PCR tiene un comportamiento bifásico<sup>89</sup>, con una inicial rápida pendiente debida a la reducción y muerte de las células leucémicas, seguido de una pendiente más lenta debido a la reducción de las células stem leucémicas quiescentes residuales (Figura 10). El comportamiento bifásico se da con todos los ITC, pero la pendiente de la primera fase es mayor con los ITC de segunda generación que con imatinib, indicando una más rápida reducción del nivel de transcrito con los ITC más potentes.

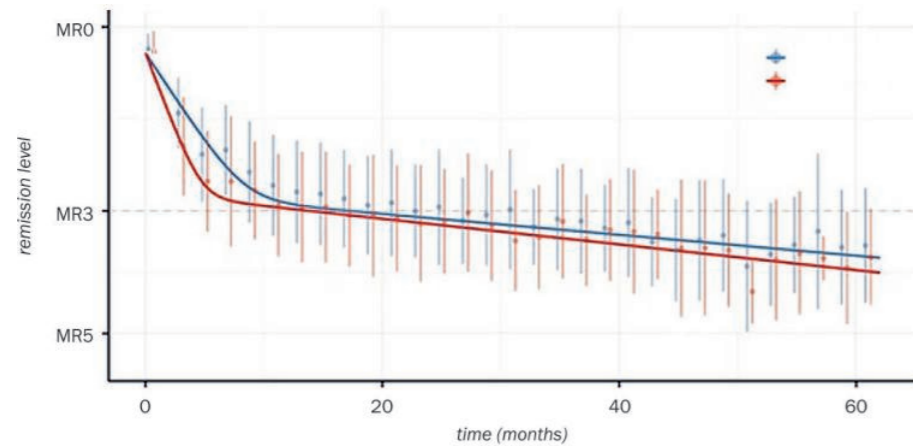
Las mutaciones en el dominio cinasa son el mecanismo mejor conocido, pero no el único, de resistencia a los ITC



**Figura 8.** Dominios de ABL1.  
Tomado de Soverini S. et al. (Mol Cancer 2018;17:49), PMID 29455643.



**Figura 9.** Inhibición competitiva (a) e inhibición alostérica (b). Tomado de Soverini S. et al (Mol Cancer 2018;17:490, PMID 29455643).



**Figura 10.** Cinética del nivel de BCR-ABL con imatinib y dasatinib. Tomado de Glauche et al 2018. PMID:30120281.

competitivos<sup>88</sup>. La tabla 7 muestra la actividad *in vitro* de los ITC competitivos frente a líneas celulares con algunos tipos de BCR-ABL1 mutados<sup>15,90,91</sup>. Se han descrito más de 100 mutaciones *in vitro* que implican a diferentes subunidades estructurales del dominio cinasa aunque solo unas pocas tienen bien documentado su papel en la resistencia clínica<sup>18</sup>. El espectro de mutaciones resistentes es mucho más limitado para los ITC de segunda generación que para imatinib. Sin embargo hay una mutación de especial preocupación, la T315I que afecta a un punto crítico de unión a imatinib, nilotinib, dasatinib y bosutinib lo cual le confiere resistencia absoluta a estos ITC, pero no a ponatinib<sup>92</sup>. En pacientes muy tratados pueden aparecer mutaciones compuestas, lo cual puede causar resistencia incluso a ponatinib. Dado el diferente mecanismo de acción de asciminib, las mutaciones que confieren resistencia vía ATP no le afectarían, incluyendo la T315I. En cambio, pueden aparecer mutaciones en los dominios SH1 (fuera del dominio cinasa) o SH3 que podrían conferir resistencia a asciminib pero no a los inhibidores competitivos de ATP<sup>15,86</sup>.

Con independencia de la potencia de inhibición sobre BCR-ABL1, los ITC disponibles para uso clínico no afectan *in vitro* a la célula stem leucémica<sup>93</sup>. La consecuencia clínica es la recaída de la LMC en la mayoría de los pacientes cuando se suspende el ITC.

Sin embargo, la evidencia clínica ha demostrado que en determinadas circunstancias se puede mantener la "curación" después de suspender el ITC<sup>18,94,95</sup>.

### 3.1.2 Farmacodinamia secundaria

Los ITC no son específicos de BCR-ABL1, inhiben también otros blancos (off target) como Src, PDGFR, KIT y otros muchos<sup>21,88,96,97</sup> (Tabla 8). Globalmente imatinib y asciminib son los más selectivos, mientras que ponatinib y dasatinib son los menos selectivos. Esta actividad off target se asocia habitualmente con un perfil negativo puesto que causa algunos de los efectos adversos de los ITC<sup>98</sup>, pero también puede tener un perfil positivo.

Dasatinib, bosutinib y ponatinib son potentes inhibidores de la familia de cinasas Src. La familia de cinasas Src incluye SRC, LCK, YES y FIN. Las tirosinas cinasas de la familia Src están sobre expresadas en la LMC resistente a imatinib y en diferentes tumores, pero no parece que la inhibición Src tenga actividad antitumoral.

Con la excepción de bosutinib y asciminib, los demás ITC y sobre todo imatinib, inhiben PDGFR. La inhibición PDGFR se ha asociado con la disminución del aclaramiento de creatinina observada en pacientes tratados con imatinib. El lado positivo es la eficacia de imatinib en neoplasias PDGFR como las neoplasias mieloproliferativas con reordenamiento PDGFRalfa y

	Imatinib	Bosutinib	Dasatinib	Nilotinib	Ponatinib
<i>Parental</i>	10,8	38,3	568,3	38,4	570,0
WT	1	1	1	1	1
<b>P - loop</b>					
M244V	0,9	0,9	2,0	1,2	3,2
L248R	14,6	22,9	12,5	30,2	6,2
L248V	3,5	3,5	5,1	2,8	3,4
G250E	6,9	4,3	4,4	4,6	6,0
Q252H	1,4	0,8	3,1	2,6	6,1
Y253F	3,6	1,0	1,0	3,2	3,7
Y253H	8,7	0,6	2,6	36,8	2,6
E255K	6,0	9,5	5,6	6,7	8,4
E255V	17,0	5,5	3,4	10,3	12,9
<b>C - H</b>					
D276G	2,2	0,6	1,4	2,0	2,1
E279K	3,6	1,0	1,6	2,0	3,0
E292L	0,7	1,1	1,3	1,8	2,0
<b>ATP - binding</b>					
V299L	1,5	26,1	8,7	1,3	0,6
T315A	1,7	6,0	58,9	2,7	0,4
T315I	17,5	45,4	75,0	39,4	3,0
T315V	12,2	29,3	738,8	57,0	2,1
F317L	2,6	2,4	4,5	2,2	0,7
F317R	2,3	33,5	114,8	2,3	4,9
F317V	0,4	11,5	21,3	0,5	2,3
<b>SH2</b>					
M343T	1,2	1,1	0,9	0,8	0,9
M351T	1,8	0,7	0,9	0,4	1,2
<b>SB</b>					
F359I	6,0	2,9	3,0	16,3	2,9
F359V	2,9	0,9	1,5	5,2	4,4
<b>A - loop</b>					
L384M	1,3	0,5	2,2	2,3	2,2
H396P	2,4	0,4	1,1	2,4	1,4
H396R	3,9	0,8	1,6	3,1	5,9
<b>C - t</b>					
F486S	8,1	2,3	3,0	1,9	2,1
L248R+F369I	11,7	39,3	13,7	96,2	17,7
<b>Sensitive &lt;=2</b>	<b>Moderately resistant 2,1 - 4</b>		<b>Resistant 4,1 - 10</b>		<b>Highly resistant &gt;10</b>

**Tabla 7.** Actividad de imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib y ponatinib contra formas mutadas de BCR-ABL expresadas en líneas celulares BaF3, expresado como aumento del IC50. Tomado de Redaelli et al. PMID: 23044928 (modificado).

PDGFRbeta y en el dermatofibrosarcoma protuberans con reordenamiento PDGFRbeta<sup>83</sup>.

Con la excepción de bosutinib y asciminib, los demás ITC inhiben c-Kit. C-kit es el receptor del CSF-1, presente en los precursores hematopoyéticos y en los melanocitos, y

su inhibición podría explicar algunas de las toxicidades cutáneas de los ITC<sup>98</sup>. La inhibición de c-kit explica la eficacia de imatinib en algunas formas de mastocitosis sistémica, y tumores gastrointestinales Kit positivos<sup>83</sup>.

Todos los ITC tiene un efecto inhibitorio en hERG, pero

	Bosutinib	Dasatinib	Imatinib	Nilotinib	Ponatinib
ABL	100	105	83	98	101
ARG	99	102	68	95	100
BRAF	16	91	23	41	89
BTK	97	102	-1	45	95
DDR1	97	101	98	103	101
DDR2	96	101	93	102	101
EGFR	100	102	4	17	97
EPHA1	3	101	9	61	97
EPHA2	99	99	6	95	102
FGFR1	79	47	-1	-29	101
FGR	92	103	28	55	101
FLT3	77	17	68	60	99
FMS	93	100	22	52	101
FYN	95	100	30	59	101
HCK	89	100	13	73	98
HER2	88	21	7	4	88
HER4	102	103	52	73	101
ITK	13	2	-2	0	86
JAK1	-2	9	-1	13	99
JAK2	64	68	0	19	92
KIT	23	100	97	96	101
LYNa	93	100	76	85	100
LYNb	94	102	76	85	103
PDGFR $\alpha$	77	100	98	103	103
PDGFR $\beta$	95	99	91	93	102
SIK	100	99	-7	-25	96
SYK	100	69	16	54	10
TEC	58	101	-3	0	79

<25%
25-49%
50-75%
>76-100%

**Tabla 8.** Actividad relativa de los inhibidores competitivos de BCR-ABL frente a algunas cinasas (ensayo bioquímico). Los colores representan el porcentaje de inhibición Tomado de Uitdehaag JC et al, 2014. PMID: 24651269, con algunas modificaciones.

prolongaciones potencialmente significativas en el QTc son infrecuentes<sup>98</sup>.

Ponatinib es un potente inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR)<sup>99</sup> lo

cual explicaría la hipertensión arterial asociada con este fármaco. Ponatinib puede también causar una microangiopatía trombótica por un daño endotelial, tal vez secundario a la propia inhibición de ABL1<sup>98,100</sup>.

### 3.2 Farmacocinética ADME de los ITC

Desde el punto de vista farmacocinético, los ITC, se caracterizan de modo general, por una administración por vía oral, biodisponibilidad moderada, gran volumen de distribución, alta unión a proteínas plasmáticas y, eliminación después de un metabolismo intenso que involucra a varios citocromos CYP P450<sup>101</sup> (Tablas 9 y 10).

Como otros muchos medicamentos, los ITC de BCR-ABL1 presentan una elevada variabilidad farmacocinética tanto interindividual como intraindividual. La variabilidad interindividual está asociada a factores genéticos (polimorfismos de los transportadores y enzimas metabolizadores), fisiológicos (edad), patológicos (insuficiencia renal o hepática) y ambientales (alimentos, comedición). La variabilidad intraindividual está asociada a cambios fisiológicos y fisiopatológicos dentro de un mismo individuo<sup>102</sup>, la adherencia y las posibles interacciones farmacológicas. Esto, unido a que alcanzar un nivel plasmático determinado parece ser crítico para la eficacia, los convierte en claros candidatos para la monitorización farmacocinética.

**Imatinib**<sup>83,103</sup> **A:** absorción rápida y completa, mínimamente afectada por la dieta y por el pH gástrico y proporcional a la dosis en un rango de 25 a 1000 mg. **D:** elevada unión a las proteínas plasmáticas (95%), sobre todo albúmina y alfa1 glicoproteína ácida (AGP). **M:** hepático vía citocromo P450, fundamentalmente CYP3A4/5 produciendo el metabolito activo CGP74588 equipotente a imatinib. Otras isoenzimas, como 1A2, 2D6, 2C9, 2C19 juegan un papel menor. **E:**

fundamentalmente en heces. Semivida de 18 horas para imatinib (40h para el metabolito activo) lo cual sugiere que una dosis al día es apropiada.

**Dasatinib**<sup>83,103</sup> **A:** absorción muy rápida y dependiente del pH gástrico. La biodisponibilidad es limitada pero apenas cambia con los alimentos. El ABC es proporcional a la dosis en un rango de 15 a 120 mg BID. **D:** elevada unión a proteínas plasmáticas (96%). Volumen de distribución elevado (2505 L), lo que sugiere que se difunde ampliamente por el espacio extravascular. Es el único ITC con penetración clínicamente significativa en el sistema nervioso central. **M:** extenso metabolismo hepático, fundamentalmente vía CYP 3A4. **E:** mayoritariamente por heces. Tiene la vida media más corta de todos los ITC, entre 3-5 horas.

**Nilotinib**<sup>83,103</sup> **A:** la biodisponibilidad es limitada y aumenta marcadamente con alimentos ricos en grasa desde los 30 min a las 2h tras comidas. **D:** se une a proteínas plasmáticas (98%). Volumen de distribución: 579 L. **M:** hepático, por oxidación e hidroxilación, fundamentalmente vía CYP3A4 con menor contribución de 2C8. También es sustrato de la glicoproteína-P. **E:** fundamentalmente con las heces. Tiempo de semivida de aproximadamente 17 horas.

**Bosutinib**<sup>83,103</sup> **A:** la absorción es lenta y la biodisponibilidad limitada, duplicándose con alimentos frente a tomarlo en ayunas. La exposición es proporcional a la dosis en el rango de 200 a 600 mg/d. La solubilidad es dependiente del pH gástrico. **D:** elevado volumen de distribución. **M:** predominantemente hepático vía

	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib	Ponatinib
<b>Biodisponibilidad</b>	98%	34%	30%	34%	Desconocida
<b>Cmax</b>	2-4 h	0,5-3 h	3 h	6 h	4 h
<b>Alimentos</b>	Mínimo	Mínimo	↑↑↑	↑↑↑	No efecto
<b>Unión a PP</b>	95%	96%	98%	96%	>99%
<b>Metabolismo</b>	Hepático CYP	Hepático CYP	Hepático CYP	Hepático CYP	Hepático CYP
<b>Vida media</b>	18 h (40)*	3-5 h	17 h	35,5 h	22 h
<b>Eliminación</b>	Fecal	Fecal	Fecal	Fecal	Fecal
	Orina 13%	Orina 4%	Orina 4%	Orina 3%	Orina 5%

**Tabla 9.** Propiedades farmacocinéticas ADME. \*Metabolito activo. Cmax: concentración máxima.

	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib	Ponatinib	Asciminib
<b>Substrato</b>	CYP3A4	CYP3A4 (80%) CYP2C8 (20%)	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4 (35%) UGT2B7 (58%)
<b>Transp. entrada</b>	OCT-1	No	No	No	No	-
<b>Transp. salida</b>	ABCB1	ABCB1	ABCB1 ABCG2	ABCB1 ABCG2	No	ABCB1 ABCG2

**Tabla 10.** Principales transportadores y vías metabólicas de los ITC. ABCB1 también se conoce como P-glicoproteína o P-gp. No: indica que no es sustrato o es muy débil sustrato de transportadores.

CYP3A4. **E:** mayoritariamente por las heces. Vida media larga (23-34h), por tanto, la administración una vez al día parece apropiada.

**Ponatinib**<sup>83,103</sup> **A:** la absorción es proporcional a la dosis en un rango de 15 a 60 mg/d. Los alimentos no afectan a la absorción. **D:** se une estrechamente a proteínas plasmáticas. Presenta un elevado volumen de distribución. **M:** fundamentalmente hepático por CYP3A4 y esterasas y/o amidasas. **E:** mayoritariamente por heces. Semivida de 22 horas.

### 3.3 Transportadores, farmacogenética e ITC

Los transportadores están implicados en la entrada y salida de los ITC en las células intestinales, hepatocitos, vía biliar, túbulos renales y tejidos cerebrales, determinando de esta manera la absorción, el metabolismo y la eliminación del ITC, y finalmente su concentración plasmática y en la célula tumoral. Los principales transportadores de los ITC son: para la entrada en la célula SLC22A1 (OCT-1) y para la salida el complejo de resistencia multidroga MDR-ABC que incluye ABCB1 (P-gp, MDR1) y ABCG2 (BCRP2)<sup>104-106</sup>. Se cree que solo imatinib utiliza un transportador para la entrada en la célula, mientras que para los demás ITC sería un fenómeno pasivo dependiente de la concentración plasmática. Bosutinib y ponatinib no dependen o si lo hacen es mínimamente de los transportadores de salida, mientras que imatinib, nilotinib, dasatinib y asciminib dependen en diferente medida de ABCB1 y/o ABCG2 (Tabla 10).

Cada ITC individual tiene dependencia de unos u otros transportadores y citocromos (Tabla 10), y para cada transportador o citocromo hay variantes genéticas (SNPs) con distinta actividad. Esto explicaría parte de las marcadas diferencias en la farmacocinética entre individuos, y justifica el interés de investigación en farmacogenética. Sin embargo, los estudios han dado resultados inconsistentes y no se han realizado ensayos dirigidos a implicar la farmacogenética en la toma de decisiones clínicas. Por último, no hay que olvidar aspectos no genéticos que influyen en la farmacocinética, y en la respuesta y la toxicidad, como la comorbilidad (ej función renal y hepática), las interacciones farmacológicas y la adherencia. Con estas limitaciones, actualmente no es posible utilizar la farmacogenética para realizar una medicina personalizada en la LMC.

### 3.4 Indicaciones y posología de los ITC

#### 3.4.1 Indicaciones y posología según ficha técnica

En la Tabla 11 se recogen las presentaciones disponibles, con sus indicaciones, y las recomendaciones posológicas recogidas en sus respectivas fichas técnicas para la LMC<sup>83</sup>. En otros apartados se describe la posología en situaciones clínicas especiales y la personalización en el manejo de los ITC.

#### 3.4.2 Posología en situaciones clínicas especiales

**Edad avanzada:** las fichas técnicas no recomiendan diferentes dosis de los ITC en pacientes con edad avanzada. Sin embargo, es un hecho que algunas toxicidades de los ITC, sobre todo las cardiovasculares con nilotinib o ponatinib, y el derrame pleural con dasatinib, son más frecuentes en la edad avanzada<sup>83,103,107</sup>. Al menos es necesario realizar un control más estrecho en esta población de pacientes y en algunos casos valoraremos reducir la dosis del ITC.

**Población pediátrica:** en esta población la dosis se establece en función de la superficie corporal, excepto para dasatinib que se dosifica en función del peso. No hay experiencia con imatinib ni nilotinib en LMC en niños menores de 2 años ni con dasatinib en menores de 1 año<sup>83</sup>.

**Sexo:** con imatinib y con nilotinib se ha visto una mayor exposición en mujeres respecto de hombres<sup>108,109</sup>. Esto podría explicar una tasa de respuesta molecular algo más alta en las mujeres descrita en algunos estudios. Sin embargo, las fichas técnicas de los ITC no indican una posología diferente según el sexo para ninguno de ellos.

**Peso:** las fichas técnicas no recomiendan diferentes dosis de los ITC en pacientes adultos según el peso<sup>83</sup>. Sin embargo un análisis del ensayo DASISION<sup>110</sup> mostró una respuesta claramente más tardía en pacientes con alto índice de masa corporal (>25 kg/m<sup>2</sup>) en el brazo de imatinib de 400 mg/d. Este hallazgo es acorde el análisis farmacocinético del ensayo IRIS que mostró una correlación inversa entre el nivel plasmático de imatinib y el peso<sup>32,109</sup>. Recomendamos en pacientes obesos tratados con imatinib hacer un control de la respuesta asociado a una medida del nivel plasmático, y luego valorar si procede aumentar la dosis de imatinib.

**Insuficiencia renal:** los ITC apenas se eliminan por vía renal, por lo tanto, de modo general no se esperan grandes cambios en la farmacocinética (FC) de los ITC en la insuficiencia renal ni en diálisis. La ficha técnica de imatinib recomienda precaución y evitar dosis iniciales mayores de 400 mg/d. En el caso de bosutinib la ficha técnica recomienda una dosis inicial de 400mg/día en insuficiencia renal moderada y de 300mg/día en insuficiencia renal grave, pudiendo considerarse el escalado de dosis según la tolerancia<sup>83</sup>. Además, ambos bosutinib e imatinib, se han asociado con una reducción clínicamente significativa del aclaramiento de creatinina lo cual puede ser más marcado si el paciente ya tiene una disfunción renal basal o recibe de modo concomitante fármacos nefrotóxicos.

Con dasatinib, nilotinib y ponatinib no se esperan cambios en la exposición en caso de insuficiencia renal, ya que la eliminación por esta vía es nula o despreciable<sup>83</sup>.

Nombre y presentación	Indicaciones	Posología	Forma de administración
<b>Imatinib mesilato</b> L01XE01 (Glivec®, Novartis) (Imatinib E.F.G) Comprimidos recubiertos de 100 y 400 mg.	<b>Pacientes adultos y pediátricos</b> - LMC Ph + en FC de novo o tras el fallo del tratamiento con Interferón, o en FA o CB.	<b>Adultos:</b> <b>FC:</b> 400mg QD. <b>FA, CB:</b> 600mg QD. (escalado a 600mg QD o 400mg BID). *Dosis mínima por toxicidad: 300mg QD.  <b>Niños:</b> 340mg/m <sup>2</sup> QD o 170 mg/m <sup>2</sup> BID. Escalado a 570mg/m <sup>2</sup> QD con máximo de 800 mg QD. *Dosis mínima por toxicidad: 200mg/m <sup>2</sup> QD.	Vía oral, <b>con alimentos y un gran vaso de agua</b> para prevenir causar una irritación gastrointestinal.  Para los pacientes incapaces de tragar los comprimidos, éstos se pueden dispersar en un vaso de agua sin gas o de zumo de manzana. La cantidad requerida de comprimidos se deberá colocar en un volumen adecuado de bebida (aproximadamente 50 ml para un comprimido de 100 mg y 200 ml para un comprimido de 400 mg) y removerse con una cuchara. Debe administrarse la suspensión inmediatamente después de la disgregación completa del comprimido
<b>Dasatinib</b> L01XE06 (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb) Comprimidos recubiertos con película de 20, 50 y 70 mg. Contiene lactosa.	<b>Pacientes adultos</b> - LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Ph. - LMC en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. <b>Pacientes pediátricos:</b> - LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico. - LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.	<b>Adultos:</b> <b>FC:</b> 100mg QD (con escalado hasta a 140mg). <b>FA, CB:</b> 140mg QD (con escalado hasta 180mg). *Dosis mínima por toxicidad: 50mg Qd.  <b>Niños:</b> (por peso): 10 a <20kg: 40mg QD; 20 a <30kg: 60mg QD; 30 a <45kg: 70mg QD; si ≥ 45kg: 100mg QD. Puede escalarse: de 40mg a 50mg; 60mg a 70mg; 70mg a 90mg y 100mg a 120mg. *Dosis mínima por toxicidad: 20mg QD.	Vía oral, <b>con o sin alimentos, una sola vez al día.</b>  La ficha técnica recoge que los comprimidos recubiertos con película no se deben triturar, ni fraccionar, ni masticar, se deben tragar enteros, y tampoco se deben disolver. Sin embargo, existen referencias de la posibilidad de elaboración de una formulación extemporánea, para pacientes con incapacidad de tragar los comprimidos, mediante disolución en aproximadamente 30ml de zumo de naranja o manzana sin conservantes e ingiriéndolo antes de transcurridos 60 minutos.
<b>Nilotinib</b> L01XE08 (Tasigna®, Novartis) Cápsulas duras de 150 y 200 mg. Contiene lactosa.	<b>Pacientes adultos:</b> - LMC Ph FC de nuevo diagnóstico. - LMC Ph en FC y en FA con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib. <b>Pacientes pediátricos:</b> - LMC Ph FC de nuevo diagnóstico. - LMC Ph FC con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib.	<b>Adultos:</b> De novo: 300mg BID Segunda línea: 400mg BID *Dosis mínima por toxicidad: 400mg QD.  <b>Niños:</b> 230mg/m <sup>2</sup> BID (máx. 400mg QD). **redondeando a dosis de 50mg más próxima. *Dosis mínima por toxicidad: 230mg/m <sup>2</sup> QD.	Vía oral <b>dos tomas al día</b> , separadas aproximadamente unas 12 horas, y <b>separado de comidas, al menos una hora antes o dos horas después.</b>  Las cápsulas deben tragarse enteras, sin aplastarlas, disolverlas ni abrirlas, con ayuda de un poco de agua. No obstante, para los pacientes incapaces de tragar las cápsulas, se puede dispersar el contenido de cada cápsula en una cucharadita de compota o puré de manzana (no usar más de una cucharadita ni ningún otro alimento) y tomar antes de 15 minutos.
<b>Bosutinib</b> L01XE14 (Bosulif®, Pfizer) Comprimidos recubiertos con película de 100 y 500 mg.	<b>Pacientes adultos:</b> - LMC Ph FC recién diagnosticada. - LMC Ph en FC, FA o CB tratados previamente con uno o más ITC y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.	<b>FC de novo:</b> 400mg QD (escalado hasta 600mg). <b>FC, FA, CB previamente tratada:</b> 500mg QD (escalado a 600mg). *Dosis mínima por toxicidad: 300mg QD.	Vía oral, <b>una sola vez al día y con alimentos.</b>  Los comprimidos se deben tragar enteros, sin masticar, ni partir ni triturar, con ayuda de un vaso de agua.
<b>Ponatinib</b> L01XE24 (Iclusig®, Incyte) Comprimidos recubiertos con película de 15, 30 y 45 mg. Contiene lactosa.	<b>Pacientes adultos:</b> LMC Ph FC, FA, CB resistentes o intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I.	<b>Dosis inicial:</b> 45mg QD * Consultar la FT sobre la corrección de la patología cardiovascular y la recomendación de reducción de dosis una vez alcanzada la respuesta citogenética mayor * Dosis mínima por toxicidad: 15mg QD.	Vía oral, <b>CON o SIN alimentos, una sola vez al día.</b>  Los comprimidos se deben tragar enteros, sin aplastar ni disolver.

**Tabla 11.** Indicaciones, posología y administración de ITC en LMC según ficha técnica (FT). No se incluyen las indicaciones en otras patologías como LAL Ph.

#### Insuficiencia hepática NO debida a toxicidad del ITC:

puesto que la eliminación de los ITC es mayoritariamente vía hepática es de esperar que de modo general su farmacocinética se afecte de forma importante en presencia de insuficiencia hepática. La recomendación de las fichas técnicas para imatinib, dasatinib y nilotinib, en caso de insuficiencia hepática de cualquier grado, es evitar dosis superiores por encima de la recomendada de inicio, y monitorizar atentamente la aparición de

toxicidad. Bosutinib está contraindicado en ficha técnica en caso de insuficiencia hepática de cualquier grado. Sin embargo, existen referencias sobre la posibilidad de utilizarse a dosis de 200mg/día. Respecto a ponatinib la ficha técnica establece que los pacientes con insuficiencia hepática pueden recibir la dosis inicial recomendada, mientras que otras referencias recomiendan una dosis máxima de 30 mg una vez al día.

En todos los casos debemos hacer un estrecho control de toxicidades. Además, debemos tener en cuenta que los ITC pueden causar hepatotoxicidad.

**Gastrectomía:** estudios con imatinib y nilotinib muestran una reducción de la exposición de hasta el 50% en pacientes con distintos tipos de cirugía gástrica<sup>83,111</sup>. Aunque con los otros ITC no hay datos, previsiblemente ocurrirá lo mismo. En estos casos sería deseable una monitorización de los niveles plasmáticos del ITC y considerar una dosis más alta de la estándar.

**Patología intestinal que dificulte la absorción:** debemos prever un nivel del fármaco bajo y la posibilidad de pérdida de la respuesta. Ante una diarrea también debemos pensar que podría ser causada por el ITC, especialmente con bosutinib. Tassigna®, Sprycel® e lclusig®, así como alguno de los genéricos de imatinib, contienen lactosa y deben evitarse en pacientes con intolerancia a la lactosa.

**Problema de deglución:** algunos adultos y los niños pequeños pueden tener dificultad para tomar los comprimidos o las cápsulas, por ello es importante conocer la posibilidad de preparar formulaciones líquidas de los ITC (Tabla 11). Hay que instruir al paciente o cuidadores sobre como manipular el fármaco: debe evitarse la inhalación y el contacto con la piel y lavarse las manos al acabar y usar taza o vaso preferiblemente de vidrio. Siempre se tomará lo antes posible una vez disuelto, y se desechará una vez transcurridos más de 60 minutos desde la dispersión o disolución.

### 3.4.3 Consultas frecuentes sobre la posología

**Dieta y horario de toma:** nilotinib no debe tomarse con alimento. Imatinib se aconseja tomar con alimento y bosutinib debe tomarse con alimento. Dasatinib, y ponatinib se pueden tomar con o sin alimento. Con los fármacos que se toman una vez al día el horario de la toma es irrelevante, adaptándose a lo más cómodo para el paciente.

**Hierbas medicinales y zumos:** por ser potente inhibidor del CYP3A4 se evitará tomar pomelo. Otros zumos que se desaconsejan por ser inhibidores CYP3A4 son la naranja amarga, granada, fruta de la estrella (carambola) y el regaliz (Glycyrrhiza glabra). La naranja de mesa y el limón no tienen efectos inhibitorios sobre CYP450. Por ser potente inductor CYP3A4 y de P-gp se evitará la hierba de San Juan (Hypericum perforatum). Ginkgo biloba puede inhibir varios CYP y la glicoproteína-P pero la relevancia clínica no está clara<sup>112</sup>.

**Vómitos:** solamente tomará otra dosis si se reconoce el comprimido o la cápsula.

**Olvidos:** si olvida una toma y han pasado más de 8 horas, se omitirá la toma y no se tomará el doble de la dosis el día siguiente.

**Drogas:** el alcohol de modo crónico es un inductor CYP, por lo tanto, podría causar una pérdida de eficacia. Además, el alcohol podría aumentar el riesgo de pancreatitis asociada a nilotinib y ponatinib. Los cannabinoides se metabolizan por CYP2C9 y CYP3A4 y pueden implicar a la glicoproteína P, por lo que recomendamos una monitorización más estrecha especialmente en pacientes de edad avanzada o con alteraciones renales o hepáticas<sup>113</sup>.

**Exposición al sol o radiación UV:** los ITC rara vez causan fotosensibilidad. Solamente para imatinib se recomienda minimizar la exposición directa al sol y usar un protector solar.

**Lactancia y embarazo:** todos los ITC son categoría D de la FDA debido a sus reconocidos efectos teratogénicos. Las pacientes en edad fértil deben ser aconsejadas para utilizar medidas de contracepción mientras están en tratamiento, al tiempo que deberán suspender el ITC en caso de embarazo y durante la lactancia.

**Carcinogenicidad:** algunos estudios en animales muestran que con dosis muy altas de los ITC se puede desarrollar tumores. Hasta el momento, en la amplia experiencia clínica acumulada no se ha relacionado los ITC aumento de riesgo para neoplasias secundarias.

**Sobredosificación:** no se conoce ningún antídoto específico. En caso de sobredosis se debe interrumpir el tratamiento, monitorizar las constantes vitales, vigilar el estado clínico del paciente, e instaurar las medidas de soporte y sintomáticas necesarias.

El efecto sobre la capacidad para la conducción y utilización de máquinas es nulo o insignificante salvo que el paciente presente toxicidad del tipo de mareos, fatiga, alteraciones visuales, somnolencia o cualquier otra reacción adversa relevante.

**Conservación de la medicación:** la medicación debe mantenerse dentro del embalaje original, no deben usarse pastilleros. Además, debe conservarse en un lugar fresco, que no supere la temperatura de 30 °C.

**Duración del tratamiento:** las fichas técnicas indican que el tratamiento debe mantenerse indefinidamente<sup>83</sup>. La excepción es nilotinib, cuya ficha técnica si contempla la discontinuación, tanto en primera línea como tras cambio desde imatinib, sin bien solo en pacientes seleccionados y bajo estrecho seguimiento del transcrito *BCR-ABL*. Las guías clínicas ya contemplan la posibilidad de la discontinuación del ITC en pacientes seleccionados<sup>18</sup>.

### 3.4.4 Posología individualizada en la LMC

Ahora que el objetivo de supervivencia se ha conseguido, el enfoque en el manejo de la LMC se está desplazando a conseguir la máxima eficacia con el mínimo de efectos

adversos, y a largo plazo el mantenimiento de una buena calidad de vida, si es posible sin tratamiento con ITC<sup>18</sup>. Dentro de estos objetivos se enmarca la medicina personalizada, y una de las maneras de realizarla es la individualización de la posología y de la elección o cambios del ITC.

De acuerdo a las fichas técnicas de los ITC<sup>83</sup> y las recomendaciones de la ELN<sup>18</sup> la posología de los ITC es fija y los cambios de dosis o de ITC vendrán determinados cuando surge una toxicidad o un fallo. Sin embargo, sería mejor actuar antes de que aparezcan las toxicidades o antes del fallo. En este apartado revisamos la evidencia disponible, informando de antemano que son pocos los ensayos aleatorizados. Por ello, aunque convencidos de la necesidad de una farmacoterapia personalizada la mayoría de las aproximaciones que vamos a describir deben hacerse de modo justificado, con estrecho control e idealmente después de haber adquirido experiencia con un manejo tradicional de los ITC en la LMC.

**Dosis inicial más baja para paulatinamente aumentar hasta la dosis estándar:** es una práctica recomendable cuando se pauta bosutinib con objeto de prevenir la diarrea asociada al inicio de la terapia. Se iniciaría bosutinib a 200-300 mg/d para después de 7-14 días incrementar en 100 mg/d, y luego nuevos incrementos si se tolera y si es necesario<sup>114,115</sup>.

**Dosis menores de las establecidas en ficha técnica:** los ITC más potentes no han dado a largo plazo mejores resultados que imatinib en términos de supervivencia. La causa más probable son las toxicidades de los ITC más potentes, lo cual lleva a interrupciones de la terapia y esto limita su eficacia. Por ello el interés en las dosis menores de los ITC de segunda y tercera generación para intentar una terapia mantenida sin interrupciones. Aunque hay ensayos con todos los ITC, es con ponatinib y dasatinib donde hay algún consenso a favor del uso de dosis menores de las establecidas en ficha técnica. En relación a dasatinib destacamos un estudio prospectivo en 75 pacientes con LMC sin tratamiento previo tratados desde el inicio con dasatinib a dosis de 50 mg/d con excelente eficacia y solo un caso de derrame pleural<sup>116</sup>.

En relación a ponatinib, la dosis recomendada en ficha técnica es de 45 mg/d inicial, reduciendo hasta 15 mg/d cuando se alcanza la respuesta<sup>83</sup>. Los datos preliminares del ensayo comparativo de dosis OPTIC muestra una tendencia a una mejor respuesta con la dosis inicial de 45 mg frente a las dosis de 30 mg o 15 mg<sup>117</sup>, lo cual apoya la recomendación de la ficha técnica. Sin embargo, muchos expertos recomiendan la dosis inicial de 30 mg/d. Posiblemente lo razonable es individualizar la dosis inicial según los factores de riesgo cardiovascular y el grado de resistencia de la LMC.

**De-escalación de la dosis una vez alcanzada la respuesta molecular:** varios estudios sugieren que

una vez alcanzada una respuesta óptima podríamos mantenerla con una dosis menor de ITC. Destacamos el ensayo DESTINY<sup>118</sup> que incluyó 174 pacientes que habían alcanzado al menos RMM. Al reducir la dosis de ITC (dasatinib a 50 mg/d, imatinib a 200 mg/d, nilotinib a 200 mg BID), perdieron la RMM 3 de 125 (2.4%) que antes de reducir la dosis estaban en al menos RM<sup>4</sup> frente a 9 de 49 (18%) que estaban en RMM pero no RM<sup>4</sup> <sup>118</sup>. Este ensayo sugiere que al menos en primera línea de terapia es factible reducir la dosis de los ITC una vez alcanzada una RM<sup>4</sup>.

**Rotación de ITC:** es una aproximación evaluada con objeto de reducir la toxicidad de los ITC. Hay datos preliminares de un estudio fase II con 123 pacientes con LMC-FC sin terapia previa tratados de modo alternante con nilotinib 400 BID e imatinib 400 cada 3 meses durante 2 años. Los datos de eficacia fueron excelentes, pero hubo 5 pacientes con eventos vasculares<sup>119</sup>.

**Inicio con imatinib 400, con incremento de dosis o cambio de ITC en caso de respuesta subóptima o warning:** imatinib es el ITC con más seguridad a largo plazo y el más coste-eficiente, por ello resulta atractivo empezar con imatinib y si la cinética de la respuesta molecular es subóptima (ej >10% a mes 3, >1% a mes 6, >0,1% a mes 12) realizar cambios, como aumentar la dosis de imatinib, o cambiar a nilotinib o dasatinib, estrategias apoyadas por los ensayos CML study IV<sup>120</sup>, TIDEL II<sup>121</sup> y DASCERN<sup>122</sup> respectivamente. Esta aproximación ha demostrado ser útil si nuestro objetivo es aumentar la probabilidad de alcanzar la RMM, y tal vez pueda llevar a más pacientes a ofrecer una discontinuación, pero sin clara evidencia de beneficio en supervivencia.

**Inicio con un ITC potente y cambiar a imatinib una vez que se alcanza una RMM o RMP:** es una aproximación muy interesante que buscaría alcanzar de modo rápido una respuesta óptima y luego cambiar a imatinib para limitar las toxicidades de los ITC más potentes. Sin embargo, esta propuesta no se ha evaluado todavía.

**Dosis ajustada por el nivel plasmático del ITC:** es el modo más lógico de hacer medicina personalizada, destacamos los ensayos aleatorizados OPTIM.

• Ensayo OPTIM-DASATINIB. El objetivo fue reducir la aparición de derrame pleural mediante la optimización de la dosis de dasatinib basado en el nivel plasmático (Cmin)<sup>123</sup>. Es un ensayo fase 2 aleatorizado que incluyó 289 pacientes con LMC-FC de nuevo diagnóstico tratados inicialmente con dasatinib a 100 mg/d. Aquellos con Cmin $\geq$  3nmol/L en el día +15 (n=82, 28%), fueron aleatorizados entre seguir un manejo convencional o proceder a una reducción de dosis hasta alcanzar un Cmin<3nmol/L. El grupo optimizado redujo la frecuencia de derrame pleural y permitió llevar más pacientes a la discontinuación. En el ensayo DIRECT<sup>124</sup> el 83% de los

pacientes con dasatinib a 100 mg/d tenían un nivel  $C_{min} \geq 3$  nmol/L en el día +7. La mediana de edad en el ensayo DIRECT fue de 64 años, frente a 53 en el OPTIM-DASATINIB, lo cual podría explicar la marcada diferencia en la proporción de pacientes con  $C_{min} \geq 3$  nmol/L.

- Ensayo OPTIM-IMATINIB. El objetivo fue alcanzar la RMM a mes 12 mediante la optimización de dosis basado en el nivel plasmático ( $C_{min}$ )<sup>125</sup>. Es un ensayo fase 2 aleatorizado que incluyó 133 pacientes con LMC-FC de nuevo diagnóstico. El 65% (n=86) de los pacientes tenían un  $C_{min}$  menor de 1000 ng/ml medido al día +15 de inicio de imatinib 400, siendo aleatorizados entre continuar un manejo convencional o incrementar la dosis hasta alcanzar un  $C_{min} > 1000$  ng/ml. Una mayor proporción de pacientes en el grupo optimizado alcanzó la RMM a mes 12.
- Además del OPTIM-IMATINIB hay un gran número de estudios<sup>126</sup> que avalan la medida del nivel plasmático  $C_{min}$  de imatinib para la toma de decisiones terapéuticas, debiendo estar  $> 1000$  ng/ml para asegurar una mayor eficacia. La medida debería ser precoz, para poder hacer el incremento de dosis y llegar con un nivel correcto del fármaco en la evaluación de la respuesta del mes 3. La medida del  $C_{min}$  de dasatinib parece el método más razonable para ajustar la dosis de este fármaco y así evitar el enojoso problema del derrame pleural. Sin embargo, la metodología para la dosificación de dasatinib en plasma es compleja, y no está disponible en la mayoría de los centros. Para los demás ITC, aunque hay análisis que muestran cierta relación entre la exposición con la eficacia o la toxicidad<sup>126</sup>, no se dispone de ensayos clínicos que ajusten la dosis según el nivel plasmático, y por lo tanto no conocemos la utilidad clínica de la medida.
- Para una correcta monitorización según el  $C_{min}$ , la muestra debe extraerse a las 22-24 horas de la toma previa de imatinib o dasatinib (suponiendo toma QD que es la habitual para estos fármacos), y después de llevar al menos 7-14 días sin cambios en la dosis ni en la hora de toma. Después de un cambio de dosis, a los 10-14 días ya puede repetirse el nivel plasmático y comprobar si hemos alcanzado el objetivo de  $C_{min}$ .

### 3.5 Interacciones farmacológicas en el paciente con LMC

Las interacciones medicamentosas son un aspecto importante en el manejo de la posología y en la prevención de toxicidades asociadas a los ITC. Las interacciones están mediadas sobre todo por CYP3A4, pero también pueden producirse interacciones mediadas por transportadores celulares o por reducción de la absorción en el caso de los inhibidores del pH gástrico<sup>127</sup> (Tablas 10, 12, 13, 14, 15).

Aunque los mecanismos de interacción de los ITCs son bien conocidos, la información sobre estas interacciones en la práctica de la LMC es limitada. En un estudio del GELMC<sup>128</sup> en 105 pacientes, el número medio de medicaciones concomitantes fue de 4,8 y un 60% de los pacientes tenían alguna interacción medicamentosa potencial. Los fármacos más frecuentemente implicados fueron los inhibidores de la bomba de protones, estatinas, antidepresivos, analgésicos y AINEs. Solo se sospechó una interacción clínica en un 4,7% de los casos, pero al revisar los datos de forma centralizada esta cifra subió al 20%. Un 16% fueron de tipo X, potencialmente relevantes.

En los siguientes apartados se clasifican las interacciones por el mecanismo de acción y por grupos farmacológicos. El manejo práctico de las interacciones se resume en la Tabla 15.

#### 3.5.1 Tipos de interacción

**Interacciones mediadas por citocromos:** el metabolismo a través de esta vía, y sobre todo por CYP3A4 es muy importante considerando que el 50-60% de los fármacos y de las hierbas medicinales, se metabolizan por el CYP3A4. Los fármacos o alimentos inductores de esta isoenzima aumentarían la eliminación de los ITCs con riesgo de pérdida de la respuesta, mientras que los inhibidores de CYP3A4 pueden aumentar la exposición del ITC con riesgo de toxicidad. Los principales fármacos inductores e inhibidores de CYP3A4 se recogen en las tablas 13, 14 y 15. La Tabla 13 muestra el efecto FC sobre el ABC con algunos fármacos lo cual da una idea de la posible relevancia clínica.

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

Tabla 12. Efecto inhibitorio de los ITC sobre los citocromos y transportadores.

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

<sup>^</sup>Todos los ITC menos dasatinib y asciminib tienen un efecto inhibitorio *in vitro* sobre ABCB1 (P-gp). Algunos también inhiben en ABCG2 (BCRP).

\*Nilotinib también es inhibidor de UGTs A1.

	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib	Ponatinib
<b>Efecto de inhibidores CYP3A4 sobre el ABC del ITC</b>	Ketoconazol ↑ 40% Ritonavir ↑ 40%	Ketoconazol ↑ x 3 Z. pomelo ↑ 29%	Ketoconazol ↑ x5	Ketoconazol ↑ x8,6 Aprepitant ↑ x2	Ketoconazol ↑ 78%
<b>Efecto de inductores CYP3A4 sobre el ABC del ITC</b>	Rifampicina ↓ 74% Carbamazepina ↓ 73% H. San Juan ↓ 44%	Rifampicina ↓ 80%	Rifampicina ↓ 82% Dexametasona ↓ 25%	Rifampicina ↓ 94%	Rifampicina ↓ 62%
<b>Efecto de IBP, anti H2 y antiácidos sobre el ABC del ITC</b>	Omeprazol = Antiácidos =	Esomeprazol ↓ 34% Famotidina =	Famotidina ↓ 61% Omeprazol ↓ 43% Antiácidos <sup>^</sup> ↓ 55% Antiácidos* =	Lansoprazol ↓ 74%	Lansoprazol =
<b>Efecto del ITC sobre el ABC de otros fármacos</b>	Simvastatina ↑ x3,5 Metoprolol ↑ 23%	Midazolam ↑ 31%	Simvastatina ↑ 37%	Dabigatrán =	

Tabla 13. Ejemplos de cambios en el ABC en ensayos clínicos cuando se expone un ITC y otros fármacos.

- Se ha elegido como dato farmacocinético el cambio en el ABC (área bajo la curva), indicando si aumenta (↑), disminuye (↓) o no cambia (=).
- Los ensayos clínicos se han realizado con un número muy limitado de fármacos.
- La primera fila muestra ejemplos de cambio del ABC del ITC en presencia de otros fármacos con efecto inductor o inhibidor de CYP3A4. Imatinib es el más extensamente estudiado, pero el efecto FC de los inductores o inhibidores de CYP3A4 es probablemente igual para todos los ITC. Una reducción del ABC del ITC podría traducirse en pérdida de eficacia. Un aumento del ABC del ITC podría traducirse en toxicidad o aumento de eficacia.
- La segunda fila muestra el efecto de la toma de un reductor de pH gástrico sobre el ABC del ITC. IBP: inhibidor de la bomba de protones. La absorción de dasatinib, bosutinib y ponatinib puede estar reducida de modo relevante en presencia de fármacos supresores de pH gástrico. Los antiácidos como hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio reducen la absorción de dasatinib si se toman simultáneamente, pero no si se separan 2 horas\*.
- La tercera fila muestra ejemplos de cambio en el ABC de fármacos en presencia de un ITC. Todos los ITC compiten por CYP3A4 y por ello pueden dar interacción por esta vía. Sin embargo, es de esperar diferencias en el efecto FC de los ITC sobre otros fármacos dado el diferente efecto inhibitorio *in vitro* de cada ITC sobre citocromos y transportadores (véase la Tabla 12).

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Fármacos transportados por ABCB1 o ABCG2

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

#### Fármacos que pueden prolongar el QTc. Especial precaución con nilotinib

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

Tabla 14. Ejemplos de fármacos que pueden estar implicados en interacciones.

\*Este efecto puede ocurrir con todos los ITC pues son sustratos de CYP3A4, además algunos ITC (sobre todo imatinib y nilotinib) además de sustratos son inhibidores de CYP3A4. Puede obtenerse una lista más completa en fuentes web (ver Tabla 15).

Además, por efecto competitivo todos los ITC pueden aumentar la exposición de otros fármacos que también son sustratos CYP3A4, y algunos ITC (imatinib y nilotinib especialmente) además de sustratos son inhibidores

potentes de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6 (Tabla 12). Por ello debe tenerse mucha precaución cuando se administra imatinib y nilotinib con fármacos de margen terapéutico estrecho que sean sustratos de



**1. Registrar** hábitos de vida, consumo de alcohol, drogas o hierbas, historia de adherencia y comedición. Registrar basalmente, y durante el seguimiento.

**2. Chequear potenciales interacciones** en webs como :  
<https://www.drugs.com/>  
<https://online.lexi.com/lco/action/login>  
<https://druginteractions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>

**3. Intentar evitar coadministración con inhibidores potentes de CYP3A4.** Si esto no es posible considerar suspensión del ITC o reducción de dosis.

**Reducciones recomendadas basadas en ensayos FC con ketoconazol:**

- **Imatinib a 300 mg/d, nilotinib a 200-300 mg QID, dasatinib a 20-40 mg/d, bosutinib a 200 mg/d y ponatinib a 15-30 mg/d.**
- **Reducción de dosis del ITC a las 48 horas del inicio del fármaco inhibidor.** Monitorizar la toxicidad incluyendo medida del QT, especialmente con nilotinib. Una vez retirado el inhibidor reintroducir la dosis basal tras periodo de lavado de una semana.

**4. Intentar evitar la coadministración de inhibidores moderados de CYP3A4.** Si fuera imposible evitar la interacción, realizar estrecha monitorización de la toxicidad potencial del ITC y reducir dosis del ITC si aparecen.

**5. Intentar evitar inductores potentes de CYP3A4.** Si no es posible evitar la combinación se puede incrementar la dosis del ITC. Idealmente se ajustará la dosis del ITC según su nivel plasmático, pero si ello no es posible se puede duplicar dosis del ITC. Se debe vigilar una posible pérdida de respuesta (incremento del transcrito *BCR-ABL1*). El aumento de la dosis del ITC puede ser efectivo para compensar la interacción por inductores moderados de CYP3A4, pero es muy difícil compensar el efecto de los inductores potentes. En caso de optar por aumentar la dosis del ITC se hará un control estrecho de toxicidades.

**6. Intentar evitar fármacos con capacidad de causar Torsade de Pointes.** Si no es posible evitarlos, valorar no dar el ITC, o controlar el QTc. Si se va a usar la combinación: realizar ECG basal y otro 2-3 días después. Suspender ITC y consultar con un cardiólogo con QTcF >480 ms o si aumenta en > 60 ms sobre basal. Intentar evitar la interacción es especialmente importante con nilotinib.

**7. Intentar evitar los inhibidores de la bomba de protones (IBP)** con dasatinib y bosutinib. La mejor alternativa es administrar antiácidos débiles como almagato separado 2 horas del ITC. Si se considera imprescindible la administración de un IBP o un anti H2 se separará lo más posible de la toma del ITC y se vigilará una posible pérdida de respuesta.

**8. Neurolépticos.** Intentar evitar clozapina, risperidona y haloperidol. Menor interacción y por tanto más seguridad con olanzapina y con litio.

**9. AINES.** Con imatinib intentar evitar ibuprofeno.

**10. Estatinas.** Optar por pravastatina o rosuvastatina que no son sustratos de CYP3A4.

**11. Antiagregantes o anticoagulantes.** Precaución por el riesgo hemorrágico con dasatinib y ponatinib. Bosutinib podría ser el ITC con menos riesgo de interacción con los NACOS.

**12. Medicación antihipertensiva y antiaritmica.** Frecuente necesidad de reducir la dosis de muchos de esos fármacos. Fármacos antihipertensivos con menos interacción serían candesartan, ramipril y atenolol.

**13. Monitorizar TSH.** Si se administra levotiroxina con un ITC, sobre todo con imatinib. Probable necesidad de aumento de dosis de la hormona.

Tabla 15. Manejo práctico de las interacciones.

CYP3A4 (ej astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o ergotamina) y de CYP2D6 (ej metropolol)<sup>83,101,127</sup>.

**Interacción mediada por UDP-glucuronosiltransferasa:** nilotinib es un potente inhibidor de UDP-glucuronosiltransferasa (UGT1A1). Esto explica la hiperbilirrubinemia indirecta característica de los pacientes tratados con nilotinib<sup>129</sup>, efecto habitualmente sin importancia clínica. Es más relevante el efecto

potenciador de la toxicidad sobre fármacos que se metabolizan por este vía, como irinotecan, especialmente en pacientes con el genotipo TA[7]/TA[7] (Síndrome de Gilbert). Imatinib y también dasatinib pueden inhibir in vitro la glucuronidación del paracetamol<sup>130</sup>. En base a un caso de fallo hepático mortal la ficha técnica de imatinib recomienda precaución al administrar junto a paracetamol<sup>83</sup>. Sin embargo, este riesgo es improbable salvo que se tome imatinib junto a dosis mayores de 1000 mg diario durante periodos prolongados.

**Interacciones mediadas por transportadores:** los ITC salvo ponatinib son sustratos de proteínas transportadoras como P-glicoproteína, BCRP u OCT1 (Tabla 10) y algunos ITC también son inhibidores (Tabla 12), por ello pueden experimentar y/o causar interacciones mediadas por transportadores. Algunos fármacos son inhibidores de ambos CYP3A4 y de P-gp (ej verapamilo, eritromicina, claritromicina, ciclosporina, fluconazol, itraconazol) y podrían aumentar de modo notable la exposición del ITC.

**Interacciones mediadas por alteración de la absorción:** los IBP aumentan el pH gástrico y pueden disminuir la solubilidad y biodisponibilidad de los ITCs que son bases débiles (Tabla 13). Este efecto tiene relevancia clínica para dasatinib y bosutinib, en cambio es mínimo o nulo para ponatinib, nilotinib e imatinib<sup>83</sup>. Lo mismo se aplica para los anti H2. Los antiácidos tienen un efecto limitado en la absorción del ITC si se toman separados al menos 2 horas de la toma del ITC.

**Interacciones que pueden causar arritmias.** Los ITCs, salvo ponatinib y asciminib, pueden inhibir el canal de potasio hERG implicado en la repolarización cardiaca. Esto podría traducirse en una prolongación del QT e incluso en Torsade de Pointes (TdP).

Demos tener precaución cuando administramos un ITC junto a medicamentos con probada capacidad de causar Torsades de Pointes (TdP). En <https://crediblemeds.org/> encontramos listados de fármacos que afectan al QT. En la categoría de riesgo probado de arritmias están fármacos de uso común como amiodarona, claritromicina, eritromicina, clorpromazina, hidroxycloquina y otros (Tabla 14). Si un ITC se combina con alguno de estos agentes se debería hacer monitorización con ECG seriadas. El riesgo de una prolongación del QTc y de una arritmia aumenta si existe una cardiopatía basal, insuficiencia hepática, hipopotasemia o hipomagnesemia y cuando se asocian fármacos que sean potentes inhibidores del CYP3A4 o con efecto sobre el QTc. En el caso de nilotinib además de lo anterior el riesgo aumenta si se toma el fármaco con alimento especialmente si es rico en grasas. En el "Síndrome de QT prolongado congénito" debería evitarse cualquier fármaco que puede prolongar el QTc. En estos casos se debe consultar con un cardiólogo.

### 3.5.2 Interacciones por grupos farmacológicos

La presentación de interacciones por grupos terapéuticos ayuda a sospecharlas, pero sin olvidar que la interacción es individual, no de grupo. Esto también significa que habitualmente es posible encontrar una alternativa con menos riesgo de interacciones incluso dentro del mismo grupo farmacológico.

**Analgesicos y AINES:** imatinib, nilotinib o dasatinib pueden aumentar la exposición de tramadol, metadona, oxicodona y buprenorfina, pero no de morfina. Precaución

con la metadona por efecto sobre el QTc. Precaución con imatinib y dosis altas de paracetamol por riesgo de fallo hepático. Ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco y meloxicam son sustratos de CYP2C9, por ello su exposición puede aumentar por efecto de imatinib y nilotinib. Ibuprofeno es inhibidor OCT-1, al contrario diclofenaco aumenta la actividad de OCT-1, por ello podrían reducir o aumentar la eficacia de imatinib respectivamente<sup>131</sup>.

### Antimicrobianos:

- **Antibióticos:** macrólidos como claritromicina y eritromicina –pero no azitromicina- y quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino, norfloxacino) pueden aumentar la exposición del ITC por inhibición de CYP3A4 y de Pgp. Además, las quinolonas tienen un efecto sobre el QTc. La exposición de cotrimoxazol podría aumentar con imatinib y nilotinib por inhibición 2C9. No parece haber interacciones con penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas y metronidazol.
- **Antituberculosos:** la rifampicina es un potente inductor CYP3A4 y reduce la exposición de los ITC. No se sospechan interacciones con isoniazida y etambutol.
- **Antifúngicos:** los azoles como fluconazol, itraconazol y sobre todo voriconazol y posaconazol pueden aumentar de modo relevante la exposición de los ITC por inhibición de CYP3A4 y de P-gp. Además, tienen un efecto aditivo sobre el QTc.
- **Antimaláricos:** imatinib, nilotinib y dasatinib pueden aumentar la exposición de la quinina, cloroquina, hidroxycloquina y mefloquina, lo que puede afectar al QTc. Existe un estudio de combinación de imatinib con hidroxycloquina que mostró buena tolerancia general, pero hubo 3 efectos adversos serios en 32 pacientes incluyendo una arritmia, y un episodio de insuficiencia cardiaca<sup>132</sup>.
- **Antivirales:** los inhibidores de proteosoma (ej ritonavir, saquinavir, darunavir etc) son potentes inhibidores de CYP3A4 y Pgp aumentando la exposición de los ITC. Los inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (ej efavirenz, nevirapina) son inductores de CYP3A4 pudiendo reducir la exposición del ITC. Los inhibidores nucleósidos (lamivudina, zidovudina, emtricitabina) y los análogos de nucleósido (aciclovir, valaciclovir, ganciclovir y valganciclovir) no tienen interacciones.

### Antiagregantes o anticoagulantes:

- **Anti-vitamina K:** como sustratos de CYP2C9 sus niveles pueden aumentar con los ITCs, sobre todo con imatinib y nilotinib. Debemos hacer al inicio un control más frecuente del INR.
- **Heparinas:** no son previsible interacciones con las heparinas.
- **Antiagregantes:** dasatinib tiene actividad antiagregante *in vitro*, se aconseja precaución cuando se administra con un antiagregante o anticoagulante especialmente si tienen historia hemorrágica o trombopenia. En menor medida las precauciones

descritas con dasatinib aplican también a ponatinib. Además, los ITCs puede aumentar la exposición de clodogrel por inhibición CYP3A4.

- Nuevos anticoagulantes orales (NACOs): todos los ITC como sustratos de CYP3A4 pueden aumentar la exposición de los NACOs. La interacción potencialmente es más relevante con imatinib y nilotinib que además de sustratos son inhibidores de CYP3A4 y de P-gp. En esta situación hay que considerar una reducción de dosis del NACO, especialmente con ribaroxaban si además hay insuficiencia renal.

#### Aparato digestivo:

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

#### Cardiovasculares y antihipertensivos:

- Los fármacos más habituales del ámbito cardiovascular –salvo los diuréticos– pueden presentar una sobreexposición al iniciar tratamiento con los ITCs, pudiendo precisar una reducción de la dosis. Por ello aconsejaremos un mayor control de la tensión arterial y de la frecuencia cardiaca.
- Por ser sustratos de CYP3A4 puede ocurrir una sobreexposición de los bloqueantes de canales de calcio (verapamilo, diltiazem, nifedipino, amlodipino), de los nitratos orgánicos (isosorbida dinitrato, isosorbida mononitrato), de algún inhibidor ACE como enalapril –pero no ramipril–, y de algún bloqueante del receptor ATII como losartan –pero no candesartan.
- Imatinib y nilotinib son inhibidores de 2D6 lo cual puede causar sobreexposición de captopril y de algunos betabloqueantes como metoprolol, bisoprolol y carvedilol –pero no atenolol–.
- Especial precaución con amiodarona, quinidina y digoxina por efecto sobre el QTc.

#### Endocrinología y metabolismo:

- Antidiabéticos: algunas sulfonilureas (ej glibenclamida) y tiazolidinas (ej rosiglitazona) se metabolizan por CYP3A4 y CYP2C9, por ello imatinib, nilotinib y en menor medida dasatinib pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. La insulina y la metformina no se ven afectadas por los ITC. Recordar que nilotinib tiene efecto hiperglucémico e imatinib tiene un discreto efecto hipoglucémico.
- Hipolipemiantes: atorvastatina y simvastatina son sustrato de CYP3A4 y su aclaramiento se reduce en presencia de un ITC. Si se inicia alguna de estas estatinas se haría a la dosis más baja con control de su toxicidad (miopatía, hepatitis). Rosuvastatina, pitavastatina y pravastatina no son sustratos de CYP3A4 por lo que serían las estatinas de elección. Simvastatina es inhibidor de OCT-1 y podría afectar a la eficacia de imatinib.

- Levotiroxina: imatinib aumenta el aclaramiento de levotiroxina y puede que se requiera aumentar hasta dos veces la dosis de levotiroxina en sujetos en tratamiento sustitutivo. Este efecto se debe probablemente a la inducción de UGT. Es recomendable monitorizar la TSH con todos los ITCs estén o no en tratamiento sustitutivo. Por otro lado, la levotiroxina es un inhibidor de CYP3A4 y podría aumentar la exposición de los ITC.

#### Sistema nervioso:

- Antiepilépticos: fenitoína y carbamazepina son potentes inductores CYP3A4 lo cual puede reducir de modo relevante a los niveles de los ITCs<sup>133</sup>. Los niveles de ácido valproico pueden aumentar con imatinib y nilotinib por inhibición de 2C9. No hay interacciones CYP con lamotrigina, gabapentina y levetiracetam.
- Antipsicóticos: la exposición de clozapina, risperidona y haloperidol podría aumentar en presencia de imatinib, nilotinib y quizás también con dasatinib, por inhibición de CYP3A4 y 2D6. Especial precaución con la risperidona por efecto sobre el QTc. No hay interacciones CYP con olanzapina ni con litio.
- Antidepresivos: la mayoría de estas drogas se metabolizan vía CYP3A4 o 2D6 y por lo tanto puede aumentar su exposición con todo los ITC, pero sobre todo con imatinib y nilotinib por ser además de sustratos potentes inhibidores. Especial atención con fluoxetina, venlafaxina y amitriptilina por efecto aditivo sobre el QTc.
- Benzodiazepinas: casi todas se metabolizan por CYP3A4, por lo tanto, puede aumentar su exposición, previsiblemente de modo más marcado con imatinib y nilotinib. Las excepciones son lorazepam y oxazepam.
- Barbitúricos: fenobarbital es un potente inductor CYP3A4 y puede reducir de modo significativo la exposición de los ITC.

#### Quimioterapia e inmunosupresores:

- La combinación de ITCs con citostáticos aumenta la potencial toxicidad hematológica de estos fármacos por separado
- Tener precaución cuando se combina un ITC con L-asparaginasa en la LAL por el riesgo de hepatotoxicidad de estos fármacos.
- Nilotinib no debe darse con irinotecan.
- Con excepción de bosutinib, los demás ITCs inhiben BCRP y podrían aumentar la toxicidad de mitoxantrone, topotecan y metotrexato.
- La exposición de ciclosporina, tacrólimus, sirólimus, y everólimus puede aumentar por el efecto inhibidor de algunos ITC sobre CYP3A4 y de P-gp. También hay interacción inversa pues ciclosporina es inhibidor CYP3A4 y tacrólimus es inhibidor P-gp. No son previsibles interacciones con micofenolato mofetil ni la azatioprina.
- Corticoides: dexametasona (pero no prednisona) es un potente inductor CYP3A4 y puede reducir la

exposición de los ITC, aunque en realidad este efecto parece que solo será relevante si se usa a dosis altas o de forma mantenida.

#### Miscelánea:

- Antiasmáticos: no se prevén interacciones con salbutamol ni teofilina.
- Disfunción eréctil: la exposición de sildenafil, vardenafilo, tadalafilo puede aumentar por inhibición de CYP3A4.
- Vacunas: está limitada la respuesta inmunológica a las vacunas como influenza y neumocócica polisacárida<sup>134</sup>.
- Antihistamínicos: la exposición de loratadina podría aumentar pues es sustrato de CYP3A4, pero no lo son cetirizina, ni levocetirizina.

### 3.6 El manejo farmacológico integral del paciente con LMC

En las últimas décadas con el cambio social propiciado por el acceso a la tecnología y la sociedad de la información se ha producido una evolución en los servicios sanitarios del modelo tradicional en el que el paciente ocupaba un papel pasivo en su proceso de enfermedad, hacia un modelo sanitario centrado en el paciente. Las características fundamentales de la atención centrada en el paciente son la atención individualizada al paciente, la implicación de éste en el cuidado a través de la información y la toma de decisiones compartida<sup>135</sup>. En este modelo cobra especial protagonismo la colaboración interdisciplinar de los distintos profesionales sanitarios que actuando de forma colaborativa logren conseguir un abordaje integral y optimizar el proceso sanitario de atención al paciente.

De forma general, los pacientes oncológicos prefieren los tratamientos orales, sin embargo, el incremento de uso de tratamientos orales ha puesto de manifiesto un factor crítico ausente con la utilización de tratamientos parenterales, la adherencia terapéutica. La adherencia se define por la OMS como “el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario”.

La LMC fue la primera patología oncohematológica en la que se demostró la influencia clave de una adecuada adherencia (>90%) para la obtención de mejores resultados<sup>136</sup>. Las causas de no adherencia son múltiples, pero de forma general se pueden agrupar en no intencionadas e intencionadas. Las no intencionadas son normalmente fáciles de identificar, e incluye los olvidos, polimedición, complejidad de pautas, dificultades de manejo o déficit cognitivo. Las intencionadas, derivadas de creencias del paciente, resultan más difíciles de identificar y entre ellas figuran

el no convencimiento de la necesidad del tratamiento, de su efectividad, el miedo a los efectos adversos, el coste o la facilidad de acceso al sistema sanitario entre otros.

El farmacéutico oncohematológico, mediante la consulta de atención farmacéutica, y dispensación hospitalaria del tratamiento, puede implementar intervenciones y estrategias encaminadas a optimizar el tratamiento con los ITC, contribuyendo a la mejora de los resultados en salud. Entre estas medidas están por ejemplo la individualización del tratamiento en base a características propias de cada paciente (parámetros antropométricos, estados funcionales, comorbilidades...), el prevenir y manejar los eventos adversos relacionados con las interacciones farmacológicas, el facilitar al paciente un óptimo manejo de los medicamentos mediante conciliación y simplificación de pautas y el favorecer el empoderamiento del paciente, cubriendo sus necesidades de información y educación y favoreciendo la comunicación entre todos los implicados en el proceso de salud.

# CAPÍTULO 4

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

### AUTORES

Luis Felipe Casado Montero  
Hospital Virgen de la Salud, Toledo

Juan Luis Steegmann Olmedillas  
Instituto de Investigación Sanitaria ( IIS-IP)  
Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

### 4.1 Consideraciones generales

El objetivo de este capítulo es señalar cuál es el tratamiento más indicado para conseguir una respuesta óptima, tal como se ha definido por el comité ELN en 2019<sup>18</sup>. Por otra parte, nuestras recomendaciones también analizan la probabilidad de obtener respuestas moleculares profundas (RMPro) (RM<sup>4</sup> y RM<sup>4,5</sup>), para una eventual suspensión de tratamiento<sup>137,138</sup>.

### 4.2 Información al paciente

En el momento de recibir un diagnóstico de certeza, muchos pacientes vienen asustados, y es comprensible. Nuestra práctica es exponerles que tienen una enfermedad grave. Si el paciente se presenta en fase crónica, hay que decirle que tiene un tratamiento que puede hacer que su esperanza de vida sea muy larga, y que les permitirá hacer planes a largo plazo.

Cuando sabemos el grupo de riesgo y signos de alarma, explicar el pronóstico, de forma empática, y describir el plan de tratamiento, sus fases y los métodos y tiempos de análisis. Explicar el calendario de exámenes y describir que serán necesarias punciones medulares durante el primer año, al menos. Así como explicarles los modos de medir el tumor, y describir las fases de respuesta (hematológica, citogenética, y molecular).

Se han de utilizar símiles de la vida cotidiana. Resaltar que se trata de un tratamiento que puede durar años y que no sabemos si la cura es posible. Describir las frecuencias de respuesta al tratamiento. Invitarles a que lleven un diario en el que apunten los síntomas que le aparecen durante el tratamiento; medir el peso, la temperatura, y la TA antes de venir a la consulta.

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

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

Por último, se ha de ofrecer una forma de comunicación directa, para comunicar cualquier cambio en su estado de salud (aunque no crean relacionado con la enfermedad), y de medicación.

### 4.3 Importancia de los grupos de riesgo y de los signos de alarma

No hay evidencia de que ninguno de los tres sistemas de riesgo clásicos (Sokal, Hasford, Eutos) sea superior<sup>18</sup>. En 2016, se elaboró el score ELTS, desarrollado en pacientes tratados con imatinib, cuya variable dependiente es la muerte causada por LMC, las

independientes las mismas que las del Sokal (aunque con distinto peso), y que discrimina mejor que los otros sistemas. El tener alto riesgo es un signo de alarma ya que se asocia a menor probabilidad de RCC, RMM<sup>139-141</sup>, y menor probabilidad de SLE y SLP<sup>139,141,142</sup>. (Tabla 16, 17, 18a)<sup>8</sup>. Las anomalías cromosómicas adicionales en la vía principal son un signo de alarma<sup>37</sup>.

### 4.4 Tratamiento inicial complementario

#### 4.4.1 Complementario

Profilaxis de la hiperuricemia. Alcalinización de la orina, hidratación.

#### 4.4.2 Quimioterapia

La Hidroxiurea (Hydrea®) se puede usar de forma inicial, mientras se confirma el diagnóstico por medios moleculares o citogenéticos. A dosis iniciales de 30 - 50 mg/Kg /día, p. o. (de 0.5 a 3 g/ d). Permite una disminución rápida de la leucocitosis<sup>18</sup>, pero el tratamiento con inhibidores de BCR-ABL se debe realizar lo antes posible.

### 4.5 Imatinib

Resultados globales con imatinib. El imatinib demostró superioridad frente a la combinación Interferón alfa-Ara-C. (Grado de evidencia: 1). La probabilidad de SLE al año fue significativamente superior con imatinib (96,6 vs 79,9%). El imatinib se convirtió entonces en el fármaco de elección en 1ª línea<sup>143</sup>. En 11 estudios, con 3258 pacientes en total, la tasa de RCC a/en 12 meses fue de un 68% (49-77 %), mientras que la de RMM fue de 34% (18%- 58%). Los pacientes de alto riesgo son de promedio el 22% de los pacientes (12-30%). Con dosis de 400 mg al día hemos analizado 5 estudios, con 349 pacientes, y la tasa de RCC 12 meses fue 58% (48-64%) y la de RMM 12 meses, de 26% (16%- 38%). En cuanto a la supervivencia, se han analizado 9 estudios, y 4360 pacientes. La mediana de seguimiento es de 4,7 años (3,2-6), y las probabilidades acumuladas se han estimado de promedio a los 5 años (5-8). La probabilidad de SG es del 89% (83%- 97%), de SLP, del 91% (83%-94%), y la de SLE, fue del 65% (63%- 71%). No obstante, el porcentaje de pacientes que continúan con imatinib era de 63-79% (3-5 años). La actualización del estudio IRIS con un seguimiento mediano de 11 años muestra que la SG es del 83% a los 10 años<sup>144</sup>.

### 4.6 Imatinib a dosis altas

**¿Son las dosis altas de imatinib superiores a la dosis estándar, cuando se consideran todos los grupos de riesgo, agregados?** Se han analizado 6 estudios (4 aleatorizados)<sup>145-148</sup> con 1279 pacientes. La proporción de alto riesgo fue del 23% (8-100) (el estudio ELN era sólo en AR)<sup>145</sup>. La tasa de RCC en 12 meses fue del 70% (63-88%), y la tasa de RMM 12 meses: 47% (46%-53%). De los estudios aleatorizados, el estudio TOPS, el German CMLIV y el SWOG S0325 incluyeron todo tipo de riesgos y el estudio ELN fue en alto riesgo. El estudio alemán y el SWOG S0325 mostraron ventajas

en MMR en la dosis de 800 mg al día<sup>145-148</sup>. En el estudio German CML IV, hubo un período de 6 semanas de 400 mg/d antes del intento de dar una dosis de 800 mg/d. Además, el 56% de los pacientes no lograban tomar >700 mg/d en los primeros 12 meses. En el SWOG S0325 se demostró también que la RM<sup>4</sup> y la SLP eran significativamente mayores con imatinib 800. Una revisión sistemática reciente ha concluido que imatinib 800 es 1,3 veces más potente que imatinib 400 en la obtención de RMM a los 12 meses. *Conclusión*<sup>149</sup>: hay evidencias discordantes en cuanto a que las dosis altas sean superiores a las dosis estándar en términos de respuesta<sup>149</sup>.

**¿Son las dosis altas de imatinib superiores a la dosis estándar en pacientes con riesgo alto?** Hemos analizado 2 estudios con 181 pacientes<sup>145,146</sup>. Con 800 mg al día, la tasa de RCC 12 meses fue de 63,5% (63-64%) y la tasa de RMM 12 meses fue de 40% (40%-40%), que no fueron significativamente superiores a la dosis de imatinib 400. En el estudio German CMLIV tampoco hubo diferencias en respuesta. En conclusión, no hay evidencia significativa de que imatinib 800 sea superior a imatinib 400 en pacientes con riesgo alto. *Conclusión: la dosis de 400 mg al día continúa siendo, la dosis estándar. Sin embargo, la mitad de los ensayos aleatorios muestran ventajas de las dosis altas en cuanto a RM (grado de evidencia 1), y uno en cuanto a SLP. La ventaja de las dosis altas en alto riesgo está menos clara. La toxicidad es mayor, sobre todo la hematológica, y no permite dar la dosis diana en muchos pacientes. No obstante, creemos que imatinib 800 puede ser una opción válida en pacientes en los que otros inhibidores no estén indicados, especialmente si la pauta de dosis se flexibiliza como en el estudio German CMLIV y en el SWOG S0325. Sin embargo, hay que señalar que imatinib en dosis altas no tiene indicación autorizada en España, para pacientes en fase crónica.*

#### 4.7 Asociación del imatinib con interferón alfa

##### 4.7.1 ¿Es superior la asociación imatinib-IFN alfa al imatinib?

Con IFN alfa estándar, existe el estudio German CML study IV<sup>147</sup>, aleatorizado, que usó la dosis de 1,5-3MU 3vs. La tasa de RMM a 12 m fue mayor que con imatinib 400 59% v 46% [IC 95%, 40% - 52%] (p=0,002). A los 3 años, no diferencias significativas en SLP, SG, transformaciones o muertes.

Con IFN alfa pegilado, hemos analizado dos estudios. En el francés Spirit<sup>150</sup>, 159 Peg IFN 90 µg semanal vs 160 con imatinib 400. Las tasas de RMM y RM<sup>4</sup> a 12M, RMM y RM<sup>4</sup> a 24m, RMC a 24m fueron significativamente superiores que con imatinib 400. El problema de la asociación fue la toxicidad, pues pararon un 46% a los

12 meses. En los primeros 4 años, habían abandonado por toxicidad un 62%, contra un 6%. No se demostraron diferencias en las variables de supervivencia. En una modificación posterior, se vio que la reducción a 45 µg por semana era menos tóxica y con eficacia no diferente<sup>151</sup>. En el Nórdico<sup>152</sup>, se incluyeron 112 pts., de BR e IR (56 vs 56). Se usó Peg IFN-2b, 50 µg semanal e imatinib 400. No se vieron diferencias significativas en RCC a 12m, pero sí en RMM a 12m: 82% vs 54% (p=0,002). La asociación se tuvo que parar más frecuentemente (61% vs 7%), especialmente el IFN (50%). No hay seguimiento para supervivencia.

##### 4.7.2 Conclusiones sobre asociaciones con IFN alfa

La asociación con IFN alfa estándar no es ventajosa ni en términos de respuesta ni de supervivencia. Con IFN alfa pegilado, existe evidencia de grado 1 en cuanto a la superioridad de respuestas moleculares mayores y profundas a 12m y 24 m y en que la toxicidad es mayor con esta asociación, lo que se refleja en una tasa de abandono muy alta. No hay ventajas en cuanto a SLP o SLF. Hay que señalar que el IFN alfa pegilado no tiene indicación para la LMC en España.

#### 4.8 Tratamiento inicial según el grupo de riesgo

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

El riesgo alto es un signo de alarma. En las tablas 16 a 18abcd se muestran los datos según grupo de riesgo. En la Tabla 17 se dan los datos del estudio IRIS. La tasa de RMM fue comunicada sólo a 12-18 meses. Las probabilidades de RCC y RMM fueron inferiores en pacientes con alto riesgo. Se observa que los pacientes de AR tienen menor probabilidad de SLE y SLP, aunque no de SG.

En la Tabla 18a y 18b se resumen los datos de ENESTnd y DASISION. Se observa que, en bajo y alto riesgo, la RCC12, RMM12 y RMM24 eran mejores con dasatinib y nilotinib. Sin embargo, en pacientes de riesgo intermedio, la RCC era similar, mientras que la RMM12 y la RMM24 eran mejores con dasatinib y nilotinib. Respecto a la respuesta profunda, en el ENESTnd se observa que, en la actualización a 3 y 5 años, la ventaja para nilotinib 600 era significativa en todos los grupos de riesgo.

Las tablas 18c y 18d muestran que en el estudio BELA<sup>153</sup> bosutinib no mostró ventaja sobre imatinib, salvo en la RMM a los 12 meses, en pacientes con riesgo bajo. En el estudio BFORE<sup>154</sup> se encontraron tasas de RMM a los 12 meses superiores con bosutinib en todos los grupos de riesgo\*. *Nuestra conclusión es que dasatinib y nilotinib son superiores en cuanto a RCC y RMM en todos los grupos de riesgo.*

\* La indicación para pacientes de recién diagnóstico, se encuentra actualmente en fase de negociación nacional de precio y reembolso con el Ministerio de Sanidad, por lo que a día de hoy esta indicación no se encuentra incluida en la prestación farmacéutica del SNS.

Riesgo Sokal	DE LAVALLADE et al JCO 2008; 26: 3358-63		MARIN et al, BLOOD 2008; 112: 4437-44				CORTES et al, JCO 2009; 28: 424-430		
	N	Probabilidad acumulada de RCC a los 5 a	N	Probabilidad de RCC	SLP	SG	N	RCC a 12 m	RMM a 12 m
Riesgo Bajo	59	88%					197	75%	47%
Riesgo Intermedio	86	81%					164	65%	44%
Riesgo Bajo+ Riesgo Intermedio			156	84%	91%	93%			
Riesgo Alto	59	73%	68	62%	70%	72%	115	63%	35%
p				p = 0,0004	p = 0,02	p = 0,02			

Tabla 16. Resultados de ITCs según grupo de riesgo. Respuestas y supervivencia con imatinib según grupo de riesgo Sokal.

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

Tabla 17. Resultados de ITCs según grupo de riesgo. Resultados comunicados Estudio IRIS según riesgo.

CCR 12m		Sokal bajo		P	Sokal intermedio		P	Sokal alto		P
		NR			NR			NR		
RMM 12 meses	Nilo 600	70%	0,03	67%	<0,0001	59%	<0,0001			
	Nilo 800	69%	0,02	73%	0,008	51%	0,02			
	Imatinib	51%		39%		28%				
MR4 36 meses	Nilo 600	50,5%		55,4%		42,3%				
	Nilo 800	51,5%		40%		38,5%				
	Imatinib	33,7%		24,8%		17,9%				
MR4,5 36 meses	Nilo 600	30,1%	0,046	39,6%	0,003	24,4%	0,009			
	Nilo 800	34%	0,01	22%	0,35	26,9%	0,003			
	Imatinib	18,3%		17%		9%				
MR4,5 60 meses	Nilo 600	53%	0,01	60%	<0,0001	44,9%	0,004			
	Nilo 800	62%	0,004	50%	0,008	42,3%	0,01			
	Imatinib	36,5%		32,7%		23,1%				
SLP 60 meses	Nilo 600	96%	NR	92,9%	NR	86,2%	NR			
	Nilo 800	99%		96,9%		90%				
	Imatinib	100%		87,9%		82,6%				

Tabla 18a. Resultados de ITCs según grupo de riesgo.

Respuestas según grupo de riesgo para Nilotinib e Imatinib Estudio y ENESTnd. Las respuestas son acumuladas ("By"). Se calcula por ITT. El sistema de riesgo fue Sokal. 1ENESTnd 3y Clark et al, EHA 2012. 2 ENESTnd 4 y Kantarjian et al ASH 2013. 3ENESTnd 4y Saglio et al, ASH 2013. \*N800 fue superior en BR: 45% vs 29% (0,0183).

		Sokal bajo	P	Sokal intermedio	P	Sokal alto	P
RCC 12 meses	Dasatinib	94%		78%		78%	
	Imatinib	76%		72%		64%	
RMM 12 meses	Dasatinib	56		45		31	
	Imatinib	36		28		16	
MR4 36 meses	Dasatinib						
	Imatinib						
MR4,5 36 meses	Dasatinib						
	Imatinib						
MR4,5 60 meses	Dasatinib	55	0,14	43	0,02	31	1
	Imatinib	44		28		30	

**Tabla 18b.** Resultados de ITCs según grupo de riesgo. Respuestas según grupo de riesgo para dasatinib e imatinib Estudio DASISION. Las respuestas son acumuladas ("By"). Se calcula por ITT. El sistema de riesgo fue Hasford.

		Sokal bajo	P	Sokal intermedio	P	Sokal alto	P
RCC a 12 meses	Bosutinib	78%	0,623	69%	0,708	50%	0,999
	Imatinib	75%		67%		50%	
RMM a 12 meses	Bosutinib	53%	<0,001	31%	0,226	33%	0,651
	Imatinib	28%		24%		28%	
RCC a 24 meses	Bosutinib	69%	NR	55%	NR	47%	0,36
	Imatinib	66%		70%		51%	
RMM a 24 meses	Bosutinib	58%	NR	42%	NR	38%	NR
	Imatinib	43%		42%		38%	

**Tabla 18c.** Resultados de ITCs según grupo de riesgo. Respuestas según grupo de riesgo para bosutinib. Estudio BELA.

		Sokal bajo	P	Sokal intermedio	P	Sokal alto	P
RMM a 12 meses	Bosutinib	58,1%		44,9%		34,0%	
	Imatinib	46,3%		39,1%		16,7%	

**Tabla 18d.** Resultados de ITCs según grupo de riesgo. Respuestas según grupo de riesgo para bosutinib. Estudio BEFORE.

En cuanto a la respuesta molecular completa 4,5 a los 5 años se puede afirmar que nilotinib es ventajoso en todos los grupos de riesgo. En cuanto a dasatinib a 5 años, no hay ventajas significativas salvo en grupo intermedio<sup>155</sup>.

#### 4.9 Papel de los inhibidores de 2ª generación en 1ª línea

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

###### 4.9.1.1 Datos procedentes de ensayos. Respuestas citogenéticas y moleculares precoces y su relación con las variables de respuesta y supervivencia.

###### 4.9.1.2 Datos procedentes de ensayos aleatorizados: Respuestas citogenéticas y moleculares tardías. Medidas de supervivencia.

1. ENESTnd (Tabla 19): nilotinib frente a imatinib. Se han presentado reportes a 12, 24, 36, 48 y 60

meses<sup>156-159</sup>. Es importante señalar que la definición de SLP en este ensayo sólo incluye transformación y muerte como eventos<sup>160</sup>.

- *Medidas de respuesta citogenética y molecular:* se demostró que la RCC fue significativamente superior con nilotinib en 12m (N600 y N800). Además, la RMM fue significativamente superior en 12, 24, 36 y 48m (N600 y N800). Las respuestas profundas eran también significativamente mejores, y la RM<sup>4</sup> y la RM<sup>4,5</sup> significativamente superior en 24, 36 48 y 60 m (N600 y N800).

- *Medidas de progresión y supervivencia:* el tiempo libre de Progresión (fue significativamente superior en 24, 36m y 48m (N600 y N800). La SLE fue significativamente superior en 24m y 36m para los pacientes tratados con nilotinib 800 que permanecían en el núcleo del estudio (delta: 4,3). En cuanto a la SLP, fue significativamente superior para nilotinib 800 en 24, 36m, 60m (delta: 4,3). La SG fue significativamente superior en 60m en los pacientes tratados con nilotinib 800 (delta: 4,5).

	Nilotinib 600	Nilotinib 800	Imatinib 600	N600 v I	N800 v I
N	282	281	283		
RCC en 12m (%)	80	78	65	p<0,0001	p=0,0018
RMM en 12m (%)	55	51	27		
RM4 en 12m (%)	20	15	6		
RM4,5 en 12m (%)	11	7	1		
Fuera por toxicidad en 12m (%)	7	11	9		
RCC en 24m (%)	87	85	77	p=0,0005	p=0,0160
RMM en 24m (%)	71	67	44	p<0,0001	p<0,0001
RM4 en 24m (%)	39	33	18	2,4(1,9-3) p<0,0001	2,2(1,8-2,7) p<0,0001
RM4,5 en 24m (%)	25	19	9	p<0,0001	p=0,0006
Sin Progresión (FFP) (%)	99,3	98,1	95,2	0,16 (0,04-0,71) p=0,0059	0,25 (0,07-0,88) 0,0196
SLE en 24m (%)	96,4	97,8	93,6	0,53 (0,24-1,21) p=0,1244	0,30 (0,11-0,83) 0,0141
SLP en 24m (%)	98	97,7	95,2	0,40 (0,14-1,13) p=0,0736	0,33 (0,11-1,02) 0,0437
SG n 24m (%)	97,4	97,8	96,3	0,82 (0,34-1,97) p=0,6485	0,54 (0,20-1,45) 0,2125
RMM en 36m (%)	73	70	53	<0,0001	<0,0001
RM4 en 36m (%)	50	44	26	<0,0001	<0,0001
RM4,5 en 36m (%)	32	28	15	<0,0001	0,0003
Progresión en 36m (%)	3,23	2,14	6,7	0,46(0,21-1,02) p=0,049	0,31(0,12-0,71) p=0,0076
RMM en 48m (%)	76	73	56	<0,0001	<0,0001
RM4,5 en 48m (%)	40	37	23	<0,0001	0,0002
Sin Progresión (FFP) (%)	96,7	97,8	93,1	0,0497	0,007
Siguen a 60m (%)	61	63	51		
RMM en 60m (%)	77	77	60	<0,0001	<0,0001
RM4,5 en 60m (%)	54	52	21	<0,0001	<0,0001
Sin Progresión (FFP) (%)	99,3	98,7	95,2		
SLP (En estudio) (%)	92,2	95,8	91	0,88(0,49-1,58) p=0,68	0,43(0,21-0,89) p=0,024
SG n 60m (%)	93,7	96,2	91,7	0,48	0,02

**Tabla 19.** Resultados de los ITCs de 2ª generación en primera línea. Resultados nilotinib en primera línea estudio ENESTnd.

2. DASISION (Tabla 20): Ensayo aleatorizado de dasatinib frente a imatinib que ha producido reportes anuales hasta los 5 años<sup>161,155</sup>. Tiene dos brazos, estratificados por el riesgo de Hasford, comparando dasatinib 100 mg con imatinib 400 mg. Es importante señalar que la definición de SLP en este ensayo incluye pérdida de respuesta, transformación y muerte como eventos, lo que la clasifica más como SLE<sup>160</sup>.

- *Medidas de respuesta citogenética y molecular:* dasatinib mostró tasas de RCC significativamente superiores en 12m, 18m, 24m. También la RMM significativamente superior con dasatinib en 12, 24, 36 y 48m. La RM<sup>4</sup> fue superior en 12, 24 y 48 m, y significativamente superior en 36m. La RM<sup>4,5</sup> fue igual en 12 meses, significativamente superior en 24 y 36, y superior en 48m.

- *Medidas de progresión y supervivencia:* las tasas de progresión, SLE, SLP y SG fueron iguales en todos los tiempos analizados.

3. Bosutinib vs imatinib (Tabla 21). El ensayo

aleatorizado Bela<sup>153</sup>, comparó bosutinib 500 mg al día contra imatinib 400 mg al día. Disponemos de reportes a 12 m, en los que se observó que la RCC con bosutinib no fue significativamente superior a imatinib en 12m (variable principal del estudio). Sin embargo, la RMM con bosutinib fue significativamente superior en 12m. No se analizó RM<sup>4</sup> ni la RM<sup>4,5</sup>. La supervivencia libre de progresión en 12 meses fue igual. Bosutinib, al fallar el objetivo primario, no logró indicación en 1ª línea. En el estudio BFORE<sup>154</sup> con 400 mg vs imatinib sí se alcanzó el objetivo primario de tasa de RMM a los 12 meses (47.2% v 36.9%) y de RCM (77.2% v 66.4%) a los 12 meses.

4. Ponatinib vs imatinib. El estudio EPIC demostró ventajas de ponatinib en términos de eficacia, pero el estudio terminó precozmente al demostrarse un exceso significativo de toxicidad en el brazo de ponatinib<sup>162</sup>.

	Dasatinib	Imatinib 400	Dasatinib vs Imatinib
<b>N</b>	123	123	
<b>RCC en 12m (%)</b>	77	66	0,007
<b>RMM en 12m (%)</b>	46	28	<0,0001
<b>RM4 en 12m (%)</b>	12	5	
<b>RM4,5 en 12m (%)</b>	3	2	
<b>Fuera por toxicidad en 12m (%)</b>	6,2	4,7	
<b>Progresión en 12m (%)</b>	4,3	5,4	
<b>Muerte en 12m (%)</b>	1,6	0,4	
<b>SLP en 12m (%)</b>	96	97	
<b>SG en 12m (%)</b>	97	99	
<b>RCC en 24m (%)</b>	80	74	NS
<b>RMM en 24m (%)</b>	64	46	<0,0001
<b>RM4 en 24m (%)</b>	28	18	
<b>RM4,5 en 24m (%)</b>	17	8	0,002
<b>SLF en 24m (%)</b>	91,2	87,8	
<b>SLP en 24m (%)</b>	93,7	92,1	
<b>SG n 24m (%)</b>	95,3	95,2	
<b>RCC en 36m (%)</b>	88	84	
<b>RMM en 36m (%)</b>	68	55	1,62(1,3-2) p<0,0001
<b>RM4 en 36m (%)</b>	35	22	0,00635
<b>RM4,5 en 36m (%)</b>	22	12	0,00069
<b>Fuera por toxicidad en 36m (%)</b>	13	6,5	
<b>Progresión en 36m (%)</b>	7	7	
<b>Muerte en 36m (%)</b>	6,5	7,7	
<b>SLP en 36m (%)</b>	91	90	
<b>SG en 36m (%)</b>	93,7	93,2	
<b>RCC en 48m (%)</b>			NS
<b>RMM en 48m (%)</b>	74	60	<0,0001
<b>RM4 en 48m (%)</b>	47	35	
<b>RM4,5 en 48m (%)</b>	31	21	
<b>SLP en 48m (%)</b>	92,90%	92,10%	
<b>SG n 48m (%)</b>	90,00%	90,2%	
<b>RMM en 60m (%)</b>	76%	64%	
<b>RM4 en 60m (%)</b>			
<b>RM4,5 en 60m (%)</b>	42%	33%	
<b>SLP en 60m (%)</b>	85%	86%	

Tabla 20. Resultados dasatinib en primera línea. Estudio DASISION.

	BELA			BFORE		
	Bosutinib 500	Imatinib 400	P	Bosutinib 400	Imatinib 400	P
<b>N</b>						
RCC en 12 m (%) (ITT)	70%	68%	0,6			
RCC en 12 m (%) (mITT)				77,2%	66,4%	0,007
RMM en 12 m (%) (mITT)				47,2%	36,9%	0,02
RMM en 12 m (%) (ITT)	41%	27%	P<0,001	46,6%	36,2%	0,01
RM4 en 12 m (%)				20,7%	12%	0
RM4,5 en 12 m (%)	12%	3%	P<0,001	8,1%	3,3%	01
Fuera por toxicidad en 12 m (%)	19%	6%		14,2%	10,6%	0,02
Progresión en 12 m (%)	4,2%	10,4%				
Muerte en 12 m (n)	4p	10p				
SLE en 12 m (%)	94%	93%				
SG en 12 m (%)	99%	97%		99,6%	97,9%	
RM4 en 18 m (%)				24,4%	18,3%	0,1
RM4,5 en 18 m (%)				11,4%	7,1%	0,1
Progresión en 18 m (%)				2%	2,9%	
RCC en 24 m (%)	79%	80%		82,5%	76,8	0,113*
RCC a los 24 m (%)	58%	65%				
RMM en 24 m (%)	59%	49%		67,2%	57,5%	P=0,02*
RMM a los 24 m (%)	47%	41%				
RM4 a los 24 m (%)	16%	12%				
RM4,5 en 24 m (%)						
Progresión en 24 m	2%	5%				
SLE en 24 m (%)	92%	88%				
SG n 24 m (%)	97%	95%		99,2%	97%	
Fuera por toxicidad en 24 m (%)	32%	15%				
Progresión en 24 m (%)	5%	14%				
Muerte en 24 m (n)	7 p	13 p				

Tabla 21. Resultados Bosutinib en primera línea. Estudios BELA y BFORE.

ITT: Intención de tratamiento, mITT: intención de tratamiento modificado.

(\*) Cortes JE, Mauro MJ, Deininger MW et al. Bosutinib vs imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia in the BFORE trial: 24-month follow-up. In: 54th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). IL, USA (2018).

#### 4.9.1.3 Datos procedentes de metanálisis y revisiones sistemáticas

- En el estudio de Gurion<sup>163</sup> (Tabla 22) que analizó los estudios aleatorizados con seguimiento hasta 24 meses, se demostró que los inhibidores de 2ºG (dasatinib y nilotinib) eran significativamente superiores a imatinib 400 en RCC, RMM y tasa de progresión a 12 y 18 meses, y en RMM y tasa de progresión a los 24 meses. No se vio diferencia en tasa de muertes, aunque sí en tasa de muertes por LMC.
- En el estudio de Mealing<sup>164</sup> (Tabla 23), publicado en 2013, se reportó que dasatinib 100, nilotinib 800, Nilotinib 600 e imatinib 800 eran significativamente superiores a imatinib 400 en RMM a 12 meses.

#### 4.9.2 Conclusiones

En conclusión, dasatinib y nilotinib son significativamente superiores a imatinib 400 en RCC, RMM, RM<sup>4</sup> y RM<sup>4,5</sup>. Sin embargo, con el seguimiento del que disponemos (48 meses), sólo hay evidencia de ventajas significativas en tasa de progresión con nilotinib, aunque un metanálisis ha demostrado ventajas en tasa de progresión con los ITC2G agregados.

Hay ligera ventaja significativa de supervivencia libre de eventos, de progresión y supervivencia global con nilotinib 800, pero no con nilotinib 600 ni con dasatinib.

#### 4.10 Conclusiones

- Si el objetivo del tratamiento en un paciente dado es que tenga más probabilidades de respuesta óptima, el tratamiento de elección sería nilotinib 600 o dasatinib 100, indistintamente. No hay evidencia actual de que sean superiores al imatinib 400 en cuanto a supervivencia.
- Imatinib 400 mg al día sería el tratamiento de elección si nuestro objetivo es la supervivencia global o supervivencia libre de transformación, dado que parece que su perfil de seguridad a largo plazo es mejor.
- Imatinib 800 mg al día es más eficaz que imatinib 400 en la obtención de respuestas óptimas, pero no hay evidencia actual de que sea superior al imatinib 400 en cuanto a supervivencia. El hecho de que no sea indicación autorizada en España restringe su uso a tratamiento compasivo.
- La asociación de imatinib 400 mg con IFN alfa

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

- Si el objetivo del tratamiento es conseguir respuestas moleculares profundas (RM<sup>4</sup> o RM<sup>4,5</sup>), para eventual suspensión del tratamiento, los tratamientos indicados serían nilotinib o dasatinib.

Ver Tabla 24.

	Dasatinib	Nilotinib	Imatinib 800	IFN alfa	PegIFN alfa
<b>RM1 3M</b>	Superior *	Superior*			
<b>RCC 12M</b>	Superior *	Superior *		No Superior *	
<b>RMM 12M</b>	Superior *	Superior *	Superior *	Superior *	Superior *
<b>RM4</b>	Superior *	Superior *			Superior *
<b>RM4,5</b>	Superior *	Superior *			Superior *
<b>Progresión</b>		Superior *			
<b>SLF</b>	Superior *				
<b>SLE</b>	No Superior *	Superior ** (N800)		No Superior *	No Superior *
<b>SLP</b>	No Superior *	Superior ** (N800)	No Superior *	No Superior *	No Superior *
<b>SG</b>	No Superior *	Superior ** (N800)	No Superior *	No Superior *	No Superior *

**Tabla 24.** Resumen tratamiento primera línea: evidencia de eficacia. Variables de respuesta comparado con imatinib 400.  
\* Evidencia grado 1.  
\*\* Evidencia grado 1, delta pequeña.

#### GURION et al.

	RR	IC	
<b>RCC a 12 m*</b>	1,16	1,09	1,23
<b>RMM a 12 m*</b>	1,68	1,48	1,91
<b>PROG a 12 m*</b>	0,32	0,17	0,59
Muerte a 12 m	0,76	0,42	1,37
<b>RCC a 18 m*</b>	1,09	1,03	1,14
<b>RMM a 18 m*</b>	1,43	1,29	1,58
<b>PROG a 18 m*</b>	0,32	0,17	0,58
Muerte a 18m	0,69	0,4	1,19
<b>RCC a 24 m*</b>	1,04	0,99	1,09
<b>RMM a 24 m*</b>	1,4	1,28	1,54
<b>PROG a 24 m*</b>	0,34	0,19	0,61
Muerte a 24 m	0,73	0,46	1,17
<b>Muerte por LMC a fin seguimiento 12-24*</b>	0,58	0,34	0,98

**Tabla 22.** Estudios sistemáticos o metanálisis de los ITCs en primera línea. Comparación con datos agregados de ENESTend, Dasision, Bela, y SWOG S0325. Comparación entre ITC2G e imatinib.  
\*Indica significación estadística.

#### MEALING et al.

	Dasatinib vs Imatinib 400	Nilotinib 800 vs Imatinib 400	Nilotinib 600 vs Imatinib 400	Imatinib 800 vs Imatinib 400
RCC a 6 m	2,98 (0,45-9,76)	2,77(0,38-8,82)	3,06(0,42-9,85)	
<b>RCC a 12 m</b>	<b>No estudiado</b>	<b>No estudiado</b>	<b>No estudiado</b>	<b>No estudiado</b>
<b>RMM a 12 m</b>	<b>2,09(1,55-2,78)</b>	<b>2,76(1,88-3,98)</b>	<b>2,87(1,95-4,11)</b>	<b>1,84(1,5-2,24)</b>

**Tabla 23.** Comparación con datos ENESTend, Dasision, Dasatinib Study Group, SWOG S0325. German CML Study IV, Bacarrani et al. (2009), Cortes et al. 2010, SPIRIT, ISTAHIT.

# CAPÍTULO 5

## El seguimiento y la evaluación de la respuesta

### AUTORES

Valentín García Gutiérrez  
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Santiago Osorio Prendes  
Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Luis Felipe Casado Montero  
Hospital Virgen de la Salud, Toledo

### 5.1 Cronograma del seguimiento: la evaluación de la respuesta y el control de toxicidades

La evaluación de la respuesta al tratamiento, y de la aparición de toxicidades debe realizarse de manera dinámica y continuada en el tiempo. Si bien, los primeros tres años tras el inicio de tratamiento son claves en la aparición de resistencias, recaídas, y efectos adversos de la medicación<sup>155,165</sup>, no debemos olvidar la posibilidad de aparición de eventos a largo plazo<sup>98</sup>, por lo que el ritmo de la evaluación de la respuesta nunca deberá exceder un periodo máximo de 6 meses.

#### 5.1.1 Evaluación de la eficacia

Con la finalidad de disminuir al máximo la probabilidad de progresiones a fases avanzadas (FA), el paciente deberá alcanzar de forma progresiva las denominadas respuesta hematológica completa (RHC), respuesta citogenética completa (RCC) y respuesta molecular mayor (RMM)<sup>43,166</sup>. Las definiciones de dichas respuestas se muestran en la Tabla 25. En la Tabla 26 se muestran las evaluaciones a realizar para un correcto seguimiento. En la Tabla 27 se muestran los momentos en los que estas respuestas deben obtenerse. Los objetivos de respuesta al tratamiento mostrados deberán alcanzarse independientemente del fármaco de primera línea elegido. No obstante, la actitud en caso de no obtener una respuesta óptima puede diferir en función del fármaco utilizado en primera línea de tratamiento (ver capítulo 4).

#### 5.1.2 Evaluación de los efectos secundarios

Para un correcto seguimiento deberán realizarse las evaluaciones recomendadas en la Tabla 26<sup>21,167</sup>. En

caso de objetivarse toxicidades relacionadas con la medicación deberán seguirse las recomendaciones planteadas en el capítulo 6.

### 5.2 La respuesta según las recomendaciones de la European LeukemiaNet (ELN) y las guías de las National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y la European Society for Medical Oncology (ESMO)

La respuesta al tratamiento es considerado como el principal factor predictivo de la evolución de la enfermedad. Para valorar dicha respuesta, las guías de la ELN y ESMO<sup>21,167</sup> han introducido los términos de respuesta óptima (el paciente se beneficia continuar con el tratamiento puesto que su esperanza de vida es similar a la de la población general), y fallo del tratamiento (el paciente debe recibir un tratamiento alternativo debido al riesgo de progresión a fases avanzadas (FA) de la enfermedad). Entre medias, definen el término de alarma “warning”, donde si bien no estaría indicado el cambio de tratamiento, debe realizarse un seguimiento estrecho dado que el paciente presenta riesgo de encontrarse en fallo en próximas evaluaciones. En anteriores versiones de las guías de la ELN, los pacientes hoy catalogados de alarma se consideraban como respondedores subóptimos<sup>168</sup>. La principal diferencia entre estos dos conceptos es que dentro de las estrategias terapéuticas a contemplar en los respondedores subóptimos se incluía continuar con imatinib, aumentar la dosis, e incluso el cambio a un inhibidor de segunda generación. Sin embargo, en el actual concepto de alarma solo se recomienda monitorizar más estrechamente tal y como se ha mencionado previamente. Las guías de la

#### Respuesta hematológica completa:

Leucocitos  $<10 \times 10^9/L$ , ausencia de granulocitos inmaduros, basófilos  $<5\%$ , desaparición de enfermedad extramedular.

#### Respuesta citogenética:

- **Completa:** ausencia de metafases Ph en cariotipo o  $<1\%$  de núcleos BCR-ABL+ en FISH.
- **Parcial:** 1%-35% metafases Ph en cariotipo.
- **Menor:** 36%-65% metafases Ph en cariotipo.
- **Mínima:** 66%-95% metafases Ph en cariotipo.
- **No respuesta citogenética:**  $>95\%$  metafases Ph en cariotipo.

#### Respuesta molecular:

- **Mayor:**  $\leq 0,1\%$  de transcritos BCR-ABL1 medidos en escala internacional.
- **Respuesta molecular grado 4:**  $\leq 0,01\%$  de transcritos BCR-ABL1 medidos en escala internacional. Incluye enfermedad indetectable en una muestra con  $\geq 10.000$  copias de ABL1 o  $\geq 24.000$  copias de GUSB.
- **Respuesta molecular grado 4.5:**  $\leq 0,0032\%$  de transcritos BCR-ABL1 medidos en escala internacional. Incluye enfermedad indetectable en una muestra con  $\geq 32.000$  copias de ABL1 o  $\geq 77.000$  copias de GUSB.
- **Respuesta molecular grado 5:**  $\leq 0,001\%$  de transcritos BCR-ABL1 medidos en escala internacional. Incluye enfermedad indetectable en una muestra con  $\geq 100.000$  copias de ABL1 o  $\geq 240.000$  copias de GUSB.
- **Respuesta molecular completa:** clásicamente considerada como transcritos de BCR-ABL1 no detectables en dos muestras sanguíneas consecutivas de calidad adecuada. En las últimas recomendaciones de consenso de expertos se recomienda no utilizar este termino, e incluir las determinaciones indetectables como RM4, RM4.5 o RM5 según las definiciones descritas en los apartados anteriores<sup>166</sup>.

Tabla 25. Definiciones de respuestas.



Cronograma de evaluaciones tras inicio de tratamiento de primera línea.	
<b>Previo inicio tratamiento</b>	Ver capítulo 1.
<b>Quincenal hasta respuesta hematológica completa</b>	- Hemograma y bioquímica completa. - Valoración de toxicidades relacionadas con la medicación <sup>cc</sup> . - Valoración de adherencia al tratamiento.
<b>3,6,9,12 meses</b>	- Valoración de toxicidades relacionadas con la medicación <sup>a</sup> . - Valoración de adherencia al tratamiento. - Valoración aparición nuevas comorbilidades. - Aspirado de médula ósea para estudio citogenético <sup>a</sup> . - QRT-PCR de <i>BCR-ABL1</i> en sangre periférica <sup>c</sup> . - Estudio mutacional en caso de indicación <sup>d</sup> .
<b>A partir de los 12 meses</b>	- Hemograma y bioquímica completa. - Valoración de toxicidades relacionadas con la medicación <sup>a</sup> . - Valoración de adherencia al tratamiento. - Valoración aparición nuevas comorbilidades. - QRT-PCR de <i>BCR-ABL1</i> en sangre periférica <sup>b</sup> . - Estudio mutacional en caso de indicación <sup>c</sup> .
<b>En caso de discontinuación del tratamiento</b>	- Deberán realizarse visitas mensuales con seguimiento de QRT-PCR de <i>BCR-ABL1</i> durante el primer semestre, posteriormente se van ampliando (consultar el capítulo de discontinuación). - Las primeras visitas se acompañaran de reconocimiento médico para valoración de síntomas tras la discontinuación.

**Tabla 26.** Cronograma de las evaluaciones tras inicio de tratamiento de primera línea.

QRT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa; RCC: respuesta citogenética completa; RMM: respuesta molecular mayor.

<sup>a</sup>Se realizará hasta alcanzada la RCC.<sup>b</sup>Se realizará de forma trimestral hasta alcanzar y confirmar la RMM. En posteriores evaluaciones se realizará de forma trimestral/semestral.<sup>c</sup>En caso de respuesta no óptima (ver estudio de respuesta no óptima).

NCCN<sup>169</sup> definen 3 categorías de respuesta: enfermedad resistente, posiblemente resistente y sensible a los ITCs, que son básicamente equivalentes a las previas de la ELN y ESMO. En las tablas 27, 28 y 29 mostramos las definiciones de respuesta al tratamiento de las guías comentadas.

Si bien las tres recomendaciones coinciden en muchos aspectos, existen diferencias claves entre ellas. Las recomendaciones de los autores en puntos tan controvertidos se exponen en los siguientes apartados:

### 5.3 Consideraciones acerca de la respuesta en los momentos claves

#### 5.3.1 Acerca de la respuesta a los 3 meses

Un ratio de *BCR-ABL1* IS a los 3 meses superior al 10% se ha correlacionado con peores supervivencias libres de progresión (SLP) y supervivencia global (SG), independientemente del fármaco de primera línea utilizado con la única excepción de un estudio en primera línea en la que en la rama de imatinib no se observaron dichas diferencias<sup>153,156,170-172</sup>. A pesar de estos datos, la versión de la ELN de 2013 y las guías ESMO consideran esta respuesta como alarma y no fallo. La reciente actualización de las ELN 2020<sup>18</sup> ya considera como fallo de tratamiento el no alcanzar un *BCR-ABL* IS <10% tras 3 meses de tratamiento, si bien introducen la necesidad de confirmación de la respuesta en un periodo de 3

meses. Puesto que queda claro su impacto pronóstico adverso consideramos que no alcanzar una ratio *BCR-ABL1* IS <10% a los 3 meses debe ser considerado como fallo del tratamiento (evidencia 1+ A), considerando, tal y como establecen las últimas recomendaciones de la ELN, la necesidad de confirmación. En caso de observarse un fallo de tratamiento a los 3 meses, la mejor estrategia terapéutica es controvertida. El grupo del Hospital Hammersmith ha mostrado como el esperar a los 6 meses no supondría un incremento en el porcentaje de respondedores óptimos<sup>173</sup>, mientras que en los estudios ENESTnd y DASISION<sup>156,172</sup>, un importante porcentaje de pacientes mejoraron la respuesta a los 6 meses manteniendo el tratamiento inicial. Un estudio reciente comparando el cambio de imatinib a dasatinib frente continuar con imatinib en pacientes con PCR >10% a 3 meses, ha demostrado beneficio significativo en cuanto a posibilidad de alcanzar RMM a 12 meses, de momento sin diferencias en SLP o SG aunque esto puede deberse a un seguimiento limitado, y a que un 52% de los pacientes del brazo de imatinib cambiaban a dasatinib<sup>122</sup>. Si bien es lógico pensar que en caso de comenzar tratamiento con imatinib, el cambio a un ITC de segunda generación (ITC2G) podría aportar un beneficio, los datos son aún más controvertidos en pacientes que inician tratamiento con ITC2G. Nuestra recomendación será la de cambio de tratamiento a un ITC2G en caso de comenzar tratamiento con imatinib (especialmente

	Óptima	Alarma	Fallo
<b>Basal</b>	No aplicable	Alto riesgo por ELTS o ACC/Ph+ en ruta mayor <sup>a</sup>	No aplicable
<b>3 meses</b>	<i>BCR-ABL1</i> IS ≤10%	<i>BCR-ABL1</i> IS >10%	<i>BCR-ABL1</i> IS >10% confirmada en 1-3 meses
<b>6 meses</b>	<i>BCR-ABL1</i> IS ≤1%	<i>BCR-ABL1</i> IS >1-10%	<i>BCR-ABL1</i> IS >10%
<b>12 meses</b>	<i>BCR-ABL1</i> IS ≤0,1%	<i>BCR-ABL1</i> IS >0,1-1%	<i>BCR-ABL1</i> IS >1%
<b>Después, en cualquier momento</b>	<i>BCR-ABL1</i> IS ≤0,1%	<i>BCR-ABL1</i> IS >0,1-1% Pérdida de RMM (≤0,1%) <sup>b</sup>	Mutaciones de resistencia o ACC/Ph+ en ruta mayor <sup>a</sup>

**Tabla 27.** Criterios de respuesta según la ELN 2020.

ACC: Alteraciones Citogenéticas Clonales; IS: escala internacional; RMM: Respuesta Molecular Mayor.

<sup>a</sup>Ruta mayor: trisomía 8, trisomía Ph (der(22)t(9;22)(q34;q11)), isocromosoma 17(i(17)(q10)), trisomía 19, y ider (22)(q10)t(9;22)(q34;q11).<sup>b</sup>Pérdida de RMM significa fallo de tratamiento tras la discontinuación de tratamiento.

#### 1) a los 3 meses:

- *BCR-ABL1* IS <10% o RCP: seguir igual.
- *BCR-ABL1* IS >10% o no RCP: considerar cambio de inhibidor, mantener mismo inhibidor o incrementar dosis de imatinib.
- Si está con nilotinib o dasatinib: seguir igual o cambiar al otro inhibidor (no IM).

#### 2) a los 6 meses:

- *BCR-ABL1* IS <10% o RCP: seguir igual.
- *BCR-ABL1* IS >10% o no RCP: inhibidor y valorar necesidad de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

#### 3) a los 12 meses:

- *BCR-ABL1* IS >10%: cambiar inhibidor y valorar necesidad de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.
- *BCR-ABL1* IS 1%-10%: considerar cambio de inhibidor, mantener mismo inhibidor o incrementar dosis de imatinib.
- *BCR-ABL1* IS <1%: seguir igual.

#### 4) a los 15 meses:

- *BCR-ABL1* IS >1%: cambiar inhibidor y valorar necesidad de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.
- *BCR-ABL1* IS <1%: seguir igual.

**Tabla 28.** Guías NCCN v1-2020.

IS: escala internacional. RCP: Respuesta Citogenética Parcial; IM: imatinib.

	Óptimo	Alarma	Fallo
<b>3 meses</b>	<i>BCR-ABL1</i> IS <10% y/o Ph <35%	Ph 36%-95% <i>BCR-ABL1</i> IS >10%	No RHC Ph >95%
<b>6 meses</b>	<i>BCR-ABL1</i> IS <1% Ph 0%	Ph 1%-65% <i>BCR-ABL1</i> IS 1%-10%	Ph >35% <i>BCR-ABL1</i> IS >10%
<b>12 meses</b>	<i>BCR-ABL1</i> IS <0,1%	<i>BCR-ABL1</i> IS 0,1%-1%	Ph >1% <i>BCR-ABL1</i> IS >1%
<b>18 meses</b>	<i>BCR-ABL1</i> IS <0,01%*	<i>BCR-ABL1</i> IS 0,1%-1%	<i>BCR-ABL1</i> IS >1%
<b>En cualquier momento</b>			Recaída o pérdida de RMM

**Tabla 29.** Criterios de respuesta según la guía ESMO.

IS: escala internacional; RHC: Respuesta Hematológica Completa; RMM: Respuesta Molecular Mayor.

en pacientes jóvenes y sin comorbilidades severas). En caso de inicio de tratamiento con ITC2G en primera línea valorar de forma individual (comorbilidades, mutaciones...) si mantener igual, cambiar a ponatinib (PON) o a ITG2G alternativo. En pacientes jóvenes con ausencia de mutación de *BCR-ABL1* sensible a otros ITC2G, se debe considerar trasplante alogénico.

En caso de considerarse como meta el alcanzar una respuesta molecular profunda (RM<sup>4.5</sup>) con el objetivo de la discontinuación de tratamiento, la respuesta óptima a considerar será un ratio *BCR-ABL1* IS ≤ 1%<sup>156,165,171,172,174,175</sup>.

Respecto a la respuesta citogenética a los 3 meses, las distintas guías muestran criterios de respuesta diferentes en función de la respuesta alcanzada. Las recientes recomendaciones de la ELN 2020 no incluye la reevaluación citogenética tras inicio de tratamiento<sup>18</sup>. Nuestra opinión es que en dicho momento se ha de confirmar que el paciente ha alcanzado algún grado de respuesta citogenética. En caso de no ser así la respuesta será catalogada como fallo (evidencia 2A)<sup>141,176,177</sup>. Una vez observada dicha respuesta citogenética, la evaluación de la respuesta se realizará en función de la respuesta molecular. En caso de existir resultados contradictorios entre las dos pruebas deberán repetirse ambas, y en caso de continuar la discrepancia, prevalecerán los resultados citogenéticos.

### 5.3.2 Acerca de la respuesta a los 6 meses de tratamiento

Datos de 8 estudios de gran relevancia que incluyen tratamiento con hasta 4 ITC (imatinib, nilotinib, dasatinib y bosutinib) en primera línea de tratamiento nos han mostrado que independientemente del fármaco utilizado, tanto el no alcanzar una RCP (CrPh > 35%), como el no alcanzar una respuesta molecular < 10% a los 6 meses son factores predictores de SLE, SLP y SG (evidencia 1+ A)<sup>141,153,156,170-172,176-179</sup>. Basados en estos datos, tanto las recomendaciones de ELN como las guías ESMO y NCCN han catalogado el no alcanzar dichas respuesta como fallo de tratamiento, definición que adoptaremos igualmente en estas guías. Si bien, algunos de los mencionados estudios han mostrado que alcanzar RCC o su equivalente molecular (*BCR-ABL1* < 1%) son factores predictores de respuesta, estos datos no son tan sólidos en todos los estudios, por lo que se definirá el no alcanzar RCC como alarma y el alcanzar RCC como respuesta óptima. La mejor estrategia terapéutica en pacientes con fallo de tratamiento a los 6 meses no está aún definida debido a la falta de ensayos clínicos que evalúen el cambio de tratamiento en estos pacientes. En el estudio *Randomized phase II study of imatinib dose optimization vs nilotinib* in CML patients with suboptimal response to imatinib (LASOR), pacientes con criterios de respuesta citogenética subóptima a los 3, 6 y 12 meses (que a día de hoy serían catalogados como fallo de tratamiento) fueron aleatorizados a recibir imatinib

600mg vs nilotinib 400mg/12h<sup>180</sup>. Con 24 meses de seguimiento se observó que más pacientes en la rama de nilotinib alcanzan RCC y RMM aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística. No obstante dicha ausencia de significación, probablemente se ve influenciada por la posibilidad de entrecruzamiento entre brazos para pacientes no respondedores. El estudio ENESTnd ha demostrado beneficio en pacientes tratados inicialmente con imatinib y con criterios de respuesta subóptima o fallo del tratamiento durante los primeros 18 meses, al cambiar a nilotinib 400mg/12h. Un beneficio menor fue observado en pacientes tratados inicialmente con nilotinib 300mg/12h tras aumento de dosis a 400mg/12h<sup>181</sup>.

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

### 5.3.3 Acerca de la respuesta a los 12 meses

Toda respuesta inferior a RCC y/o respuesta molecular *BCR-ABL1* IS > 1% debe considerarse como fallo, pues existe clara evidencia de su valor pronóstico adverso tanto con imatinib como con ITC2G<sup>139,172,182</sup> y así se recoge en todas las recomendaciones<sup>21,167,169</sup> (evidencia 1++, grado de recomendación A). El valor adicional de alcanzar una RMM frente a una RCC es controvertido. La gran mayoría de estudios no muestran diferencias en SG tanto en pacientes tratados con imatinib como con ITC2G<sup>141,147,172,183-185</sup> (evidencia 1+). Solo uno muestra una cierta ventaja en SG en enfermos que alcanzan una RMM mantenida<sup>186</sup>. La mayoría de los estudios no muestran disparidades en SLP<sup>139,141,147,172,183-185</sup>, aunque en alguno las diferencias si son significativas<sup>186-188</sup>. Donde si parece existir diferencias es en SLE, principalmente en base a una mayor estabilidad de la RCC, con menor probabilidad de perderla<sup>141,178,186,189-191</sup> (evidencia 1+). Si esto es cierto para enfermos tratados con imatinib, en dos estudios que incluyen enfermos tratados con ITC2G en primera línea, alcanzar RMM no ofrece aparente ventaja adicional respecto a RCC, ni siquiera en cuanto a SLE o duración de RCC<sup>172,184</sup> (evidencia 1+), aunque estos resultados pueden estar condicionados por un menor tiempo de seguimiento con respecto a los estudios con imatinib.

Por tanto, consideraremos como respuesta óptima el alcanzar RMM y como alarma alcanzar RCC sin RMM,

especialmente si el paciente está con imatinib.

### 5.3.4 Acerca de los seguimientos posteriores a los 12 meses

La pérdida de RCC debe ser consideradas como fallo, ya que hay datos de mayor probabilidad de progresión a FA, y así se recomienda en todas las guías<sup>21,167,169,190</sup>. La aparición de alteraciones citogenéticas añadidas en la clona Ph es considerada como fallo en las recomendaciones de la ELN<sup>21</sup>. En la revisión de la literatura los datos son controvertidos, y aunque varios artículos muestran impacto negativo en riesgo de progresión e incluso en supervivencia, en otros no tiene impacto pronóstico como factor aislado, aunque si lo tiene si se asocia a otros datos de aceleración<sup>141,192-196</sup>. La pérdida de RMM según las recomendaciones de la ELN<sup>21</sup> debe ser considerada fallo, pero tal y como está definida (pérdida de RMM confirmada en dos determinaciones, con al menos una con *BCR-ABL1* > 1%), es en realidad equivalente a pérdida de RCC<sup>197</sup>. Los datos de la literatura son limitados, pero existen dos estudios que muestran peor SLP en enfermos que pierden la RMM<sup>198,199</sup> sin pérdida de RCC. Nuestra recomendación es que, a falta de más datos, la pérdida de RMM sea considerada alarma.

Las alteraciones citogenéticas en la celularidad Ph-serán consideradas como alarma especialmente, si afectan al cromosoma 7, ya que éstas son las que han mostrado más riesgo de evolución a displasia/leucemia aguda<sup>21</sup>. El alcanzar una respuesta de mayor profundidad a RMM podría resultar beneficiosa a largo plazo para los pacientes. Si bien dicho beneficio en términos de eventos es controvertido, una publicación del grupo alemán de su estudio aleatorizado CML German Chronic Myeloid leukemia study-IV (CML-IV) muestra ventaja en SG de la RM 4.5 respecto a la RCC<sup>200,201</sup>. Asimismo, una reciente publicación del grupo francés revela mejoras de la SLE y de la supervivencia libre de fallo en pacientes con Respuesta Molecular Completa (RMC)(RM > 4,5 y enfermedad indetectable), con respecto a enfermos con RCC con o sin RMM<sup>202</sup>. Además las respuestas profundas pueden permitir eventualmente a los pacientes ser candidatos a discontinuación del tratamiento<sup>95</sup>.

Respecto a la evidencia sobre la cuestión de que aporta el cambio de tratamiento en enfermos con RCC pero sin RMM, la información es limitada, y únicamente existen datos de estudios comparando cambio a nilotinib frente a mantener imatinib o aumentar dosis de este. En estos estudios el cambio a nilotinib mostró beneficio en cuanto a obtención de RMM y respuestas moleculares de mayor profundidad, aunque con el seguimiento actual, esto no se traduce en diferencias en SLP o SG<sup>203-206</sup>.

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

- No alcanzar RCC o perderla debe considerarse como fallo (grado de recomendación A).

- Dada la evidencia de menor estabilidad de la respuesta en pacientes que con imatinib alcanzan RCC pero no RMM, esta situación debe considerarse como alarma. En pacientes tratados con ITC2G, la información es más limitada, pero parece indicar que no marca diferencias pronósticas por lo que su importancia sería más dudosa. Estos datos orientarían hacia que, en caso de no alcanzar RMM con imatinib, cambiar el tratamiento podría ser razonable para profundizar la respuesta y mejorar su estabilidad, siendo de especial interés en aquellos pacientes motivados para una eventual discontinuación de tratamiento, pero en caso de comenzar con ITC2G no existen datos que avalen el beneficio del cambio terapéutico. En cualquier caso, esta situación (independientemente del ITC utilizado), no debe considerarse como fallo dado que no marca diferencias en SG y tampoco de forma consistente en SLP.
- La aparición de alteraciones citogenéticas adicionales en el clon Ph será considerada como fallo, especialmente si se acompaña de otros datos de progresión. La aparición de alteraciones citogenéticas adicionales en el clon Ph- se considera como alarma, especialmente si afectan al cromosoma 7.

### 5.4 Criterios de consenso sobre la respuesta a los inhibidores de la tirosinasa en la LMC-Fase crónica

Los criterios de respuesta según el consenso de autores se resumen en la Tabla 30.

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

- Respuesta óptima: continuar con el mismo esquema terapéutico.
- Fallo: cambiar (consultar el capítulo 7).
- Alarma: monitorización estrecha. Si el criterio es por respuesta molecular repetir la monitorización al mes. Valorar cambio de tratamiento especialmente si el paciente está con imatinib

### 5.5 Estudio de la respuesta no óptima y de la pérdida de respuesta

Los principales mecanismos de resistencia y las pruebas a realizar para su correcta valoración se resumen en las tablas 31 y 32.

### 5.6 Implicaciones pronósticas de los distintos tipos de fallo

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

- Un fallo hematológico implica peor pronóstico que un fallo citogenético o molecular.
- Una progresión hematológica en el contexto del tratamiento, (incluso aunque sea en aparente fase crónica), implica muy mal pronóstico, equiparable a una FA, y debe considerarse el trasplante alogénico si es factible.

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

**Tabla 30.** Definiciones de respuesta de los autores.  
ACC: Alteraciones Citogenéticas Clonales; IS: escala internacional;  
RCC: Respuesta Citogenética Completa; RMM: Respuesta Molecular Mayor.  
<sup>a</sup>Recomendaciones que difieren de las de la ELN.  
<sup>b</sup>En caso de marcarse como objetivo una RM4.5 para posibilitar la discontinuación del tratamiento la respuesta óptima será la de BCR-ABL1 IS <1%.  
<sup>c</sup>Respuestas de mayor profundidad parecen que puedan beneficiar a largo plazo en términos de SLE y posibilitar la discontinuación del tratamiento.

#### 1) Dependientes de BCR-ABL:

- Amplificación BCR-ABL1: muy poco frecuente.
- Mutaciones: sobre todo en resistencia 2<sup>a</sup>, implicado en 40-50% de los casos.

#### 2) Independientes de BCR-ABL:

- 2.1 Adherencia.
- 2.2 Interacciones medicamentosas.
- 2.3 Evolución clonal y activación de otras vías (ras, m-Tor, STAT, p53).
- 2.4 Aumento de actividad de las bombas transportadoras de salida de la célula: glicoproteína-p, p-170.
- 2.5 Disminución de actividad de OCT-1 si imatinib.
- 2.6 Secuestro sérico de imatinib por aumento de actividad de glicoproteína acida alfa.
- 2.7 Niveles plasmáticos reducidos.
- 2.8 Polimorfismos en BIM: en pacientes asiáticos.
- 2.9 Sobreexpresión de cinasas de la familia Src (Lyn y Hck).

**Tabla 31.** Mecanismos de resistencia.  
BIM: gene encoding BCL2-like 11; IM: imatinib; OCT-1: human organic cation transporter-1.

#### 1) Historia clínica:

- Valorar adherencia/cumplimiento terapéutico.
- Valorar posibles interacciones medicamentosas.
- Valorar posibles factores digestivos: toma de omeprazol (interfiere con absorción de dasatinib), malabsorción.

#### 2) Pruebas complementarias

- **Citogenética convencional en médula ósea:** hacerla en cualquier situación de fallo y en pérdida de RMM.
- **FISH:** recomendado en algunas publicaciones para descartar amplificación de BCR-ABL1. En la práctica es una causa de resistencia excepcional, por lo que no es una prueba imprescindible.
- **Estudio de mutaciones:** imprescindible para estudio de resistencia, especialmente 2<sup>a</sup> por ser la causa más frecuente (40-50%) y porque puede ayudar a la elección terapéutica. Realizar en caso de fallo al tratamiento o pérdida de RMM. Para ver más detalles de indicaciones y técnica de estudio de mutaciones consultar capítulo 2.
- **Otras limitadas a centros concretos o investigacionales:** OCT-1, niveles plasmáticos, IC50 a distintos inhibidores, etc.

**Tabla 32.** Estudios a realizar en caso de resistencia/fallo.  
FISH: Fluorescence In Situ Hybridization; IC50: half maximal inhibitory concentration;  
OCT-1: human Organic Cation Transporter-1; RMM: Respuesta Molecular Mayor.

- Uno de los factores pronóstico de respuesta al tratamiento de segunda línea de mayor peso es la respuesta alcanzada con el tratamiento de primera línea<sup>207</sup>.

### 5.7 Resumen y recomendaciones

- La monitorización de los pacientes deberá realizarse con periodicidad quincenal hasta RHC, trimestral hasta RMM y tras alcanzarse RMM la evaluación molecular no deberá exceder el semestre. Se realizarán monitorizaciones adicionales en función de la seguridad.
- Los objetivos deberán alcanzarse con independencia del tratamiento utilizado en primera línea. Dichos objetivos, en función del momento de la evaluación serán: BCR-ABL1 IS <10% y algún grado de respuesta citogenética a los 3 meses; RCC o BCR-ABL1 IS <1% tras 6 meses de tratamiento y BCR-ABL1 IS < 0.1% a los 12 meses, al haber demostrado correlacionarse con SLP y SG (1+A).
- En caso de considerarse como meta alcanzar una respuesta molecular profunda (4,5), con el objetivo de la discontinuación de tratamiento, la respuesta óptima que se ha de considerar a los 3 meses será un ratio BCR-ABL1 IS ≤1% (1+A).
- En caso de fallo del tratamiento, son imprescindibles: el estudio citogenético para descartar evolución clonal, la valoración de las mutaciones del dominio cinasa (1+A), de la adherencia al tratamiento (1+B), y de las interacciones farmacológicas.

# CAPÍTULO 6

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

### AUTORES

Juan Luis Steegmann Olmedillas  
Instituto de Investigación Sanitaria ( IIS-IP)  
Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

Luis Felipe Casado Montero  
Hospital Virgen de la Salud, Toledo

Javier Cornago Navascués  
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Raquel de Paz Arias  
Hospital Universitario La Paz, Madrid

Valentín García Gutiérrez  
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Isabel Iturrate Basarán  
Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

Santiago Osorio Prendes  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Alisa Savchuk  
Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

Elena Sola-Aparicio  
Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

Rolando Vallansot  
Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona

### 6.1 Orientación general

#### 6.1.1 Introducción

Los inhibidores de tirosín cinasa (ITC) son fármacos por lo general bien tolerados. Aquellos pacientes que desarrollan efectos adversos (EA) suelen hacerlo al principio del tratamiento y éstos suelen ser de intensidad leve-moderada. El reconocimiento precoz de los posibles EA es fundamental para un manejo óptimo de los mismos que impida la interrupción del fármaco. Para ello es importante evaluar de forma individual las comorbilidades, especialmente los factores de riesgo cardiovascular, así como conocer los EA de cada fármaco para indicar el ITC más adecuado a cada paciente. Otro aspecto relevante a la hora de evitar toxicidades es el control de las interacciones medicamentosas. La cronicidad de la terapia hace que el manejo de los EA que afectan a la tolerancia, la calidad de vida del paciente y la adherencia sean críticos para asegurar el éxito del tratamiento.

Por lo general, el grado de discontinuación al cabo de un año de tratamiento con ITC en primera línea a causa de los EA es bajo, en torno al 5% para los diferentes ITC. Después del primer año de tratamiento en primera línea las discontinuaciones por toxicidades son muy poco frecuentes. En segunda línea, las discontinuaciones por EA son algo mayores y pueden alcanzar a largo plazo hasta un 20%, en función de los diferentes ITC.

Revisamos en esta sección las principales toxicidades de los diferentes ITC en sus dosis estándar para el tratamiento de LMC-FC, así como su manejo más adecuado. La principal fuente de información es el último documento de consenso de European LeukemiaNet sobre el manejo de las complicaciones derivadas del tratamiento con ITC<sup>98</sup>.

Se adjuntan dos tablas a continuación. La Tabla 33 es un resumen de los principales EA en primera línea, según distintos ensayos clínicos; en la Tabla 34 se hace referencia a los EA en segunda línea.

	Imatinib <sup>a</sup>	Imatinib <sup>b</sup>	Dasatinib <sup>c</sup>	Nilotinib <sup>d</sup>	Bosutinib <sup>e</sup> 500	Bosutinib <sup>f</sup> 400
<b>Náuseas</b>	46%	50%	8%	11%	31%	35%
<b>Vómitos</b>	17%		5%	7%	32%	18%
<b>Diarrea</b>	39%	45%	17%	7%	68%	70%
<b>Dolor abdominal</b>	32%	37%	12%	-	23%	18%
<b>Edema</b>		60%				-
<b>Dolor muscular</b>	36%	47%	22%	10%	6%	18%
<b>Calambres</b>	38%	49%		7%	4%	-
<b>ALT</b>	43% (5,1%)	(5%)	(1%)	69%	69%	63% (23%)
<b>AST</b>				44%	56%	49% (12%)
<b>Rash</b>	17%	Afectación toda SC: 40%	12%	44%	24%	
<b>Elevación lipasa 3-4</b>	4%	-		7,5%	7%	6%
<b>Anemia 3-4</b>	5%	4%	11%	3%	6%	7%
<b>Trombocitopenia 3-4</b>	10%	9%	17%	12%	14%	14%
<b>Neutropenia 3-4</b>	17%	17%	19%	14%	11%	9%
<b>CI</b>	2% <sup>g</sup>	-	4%	4%-9% <sup>d</sup>	0,8%	3%
<b>ECV</b>	2% <sup>g</sup>	-	0,7%	1,4%- 3,2% <sup>d</sup>	0%	
<b>EAOP</b>	0,4% <sup>g</sup>	-	0%	2,5% <sup>d</sup>	0%	

**Tabla 33.** Resumen de los principales EA en primera línea.

CI: Cardiopatía isquémica. ECV: Enfermedad cerebrovascular. EAOP: Enfermedad arterial oclusiva aterosclerótica; SC: Superficie corporal.

a) A los 19 meses. b) A los 5 años. c) Resultados de los ensayos DASISION4 y ENESTnd29 al cabo de 5 años; Resultados del estudio BELA30 al cabo de 2 años. d) Resultados para nilotinib 600 mg y nilotinib 800 mg.

e) Resultados del estudio BELA30 al cabo de 2 años. f) Resultados del estudio BFORE31, al cabo de 1 año.

g) DASISION4: imatinib: CI 1,5%; ECV 0%; EAOP 0,8%. ENESTnd29: imatinib: CI: 1,4%, ECV 0,4%, EAOP 0%.

	Dasatinib <sup>a</sup>	Nilotinib	Bosutinib 500	Ponatinib <sup>b</sup>
Náuseas	22%	25%	44%	11%
Vómitos	10%	7%	35%	-
Diarrea	30%	12%	85%	-
Dolor abdominal	19%	-	23%	18%
Edema	23%	6%	-	0%
Dolor muscular <sup>c</sup>	55%	13%	23,5%	45%
Calambres	-	-	-	-
Rash	32%	31%	-	40%
ALT	-	69% (4%)	59% (10%)	-
AST	-	55% (3%)	49% (5%)	13 (3%)
Elevación lipasa	-	18%	8%	12%
3-4	-	-	-	-
Anemia	10%	11%	12%	6%
3-4	-	-	-	-
Trombocitopenia	22%	23%	24%	32%
3-4	-	-	-	-
Neutropenia	33%	17%	19%	18%
3-4	-	-	-	-
CI	-	9%	3%	12%
ECV	-	-	0%	8%
EAOP	-	-	0%	8%

Tabla 34. Resumen de los principales EA en segunda línea.

CI: Cardiopatía isquémica. ECV: Enfermedad cerebrovascular. EAOP: Enfermedad arterial oclusiva aterosclerótica.

a) Infecciones: 41,2% (3-4: 4,8%). b) Al cabo de 3 años. Incluye segunda, tercera y cuarta línea. c) Incluye mialgias y artralgias.

### 6.1.2 Principios generales del manejo de los efectos adversos

El objetivo principal del tratamiento es el efecto antileucémico, con vista a los objetivos terapéuticos finales, que se deben marcar desde el inicio del tratamiento, aunque luego se adapten a medida que se consiguen o no los objetivos intermedios.

No hay ninguna contraindicación absoluta para usar un ITC dado, si el beneficio potencial sobrepasa al riesgo potencial.

Se entiende por tanto que el hematólogo tiene que estimar las probabilidades de uno y otro, teniendo en cuenta que son dinámicas.

La detección temprana del EA es crucial para un manejo óptimo del mismo y no comprometer por tanto la continuidad del tratamiento. Para ello, se harán controles durante los dos primeros meses cada dos semanas, realizando una historia clínica dirigida a los EA más habituales de cada fármaco, hemograma, bioquímica sérica completa, incluyendo lipasa, amilasa y lipidograma. Es importante también el control del peso, así como la función cardíaca y circulación periférica.

Una vez identificado un EA, hay que estudiarlo en

detalle, así como considerar otras posibles causas como son la toma incorrecta del fármaco, interacciones medicamentosas o patologías previas para juzgar si existe o no una relación causal con el ITC. Se debe evaluar la gravedad del EA, para lo cual podemos utilizar la *National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. Dependiendo del grado de severidad, recomendamos el siguiente abordaje de forma general:

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

La mayoría de los EA son dependientes de la dosis por lo que en muchas ocasiones el manejo del EA consiste en ajuste de la misma. No obstante, no se debe reducir a niveles inferiores a los comprobados como eficaces.

La reducción o interrupción de la dosis debe ser la mínima posible. Es preferible revisar al paciente más frecuentemente, especialmente en los primeros dos meses del tratamiento. En este periodo es en el que la intensidad de dosis es muy importante<sup>98</sup>.

De forma general, debemos evitar un cambio de ITC si previamente no hemos hecho lo posible por corregir el EA con un tratamiento específico de éste. Evidentemente, esto reza más para efectos grado 2.

Ante un efecto adverso mantenido que afecte a la calidad de vida, aunque sea grado 1-2, se debe aconsejar el cambio de tratamiento, procurando retrasar éste hasta haber alcanzado respuesta óptima. La intolerancia cruzada no hematológica es poco frecuente entre los distintos ITC; sin embargo, sí es habitual la intolerancia cruzada grado 3-4 hematológica.

### 6.1.3 Manejo general de los efectos adversos no hematológicos

#### Eventos arteriales y venosos

Los ITC más asociados a estos problemas son ponatinib (arteriales y venosos) y nilotinib (arteriales)<sup>142,155,208-210</sup>. Tanto para nilotinib como para ponatinib, las dosis altas y la existencia previa de factores de riesgo cardiovascular se han asociado con mayor frecuencia a eventos vasculares<sup>211,212</sup>. Por lo tanto, se debe hacer hincapié en la evaluación y corrección de los factores de riesgo cardiovascular<sup>213-215</sup>.

#### Efectos adversos cardíacos

Lo principal que debemos saber es que los ITC pueden prolongar el QT y puede haber disritmias graves.

#### Efectos adversos pulmonares

El derrame pleural es un EA muy frecuente con dasatinib, raro con bosutinib. Debemos conocer los factores predisponentes para estar vigilantes<sup>216</sup>. La hipertensión arterial pulmonar que sucede con dasatinib es rara, pero puede ser fatal, de manera que tenemos que pensar en ella ante cualquier síncope o disnea súbita<sup>217</sup>. La neumonitis es una complicación muy rara<sup>218</sup>.

#### Hepatotoxicidad

Los ITC elevan las transaminasas con frecuencia (25-70%), siendo esto la primera causa de interrupciones de dosis<sup>219</sup>. Los grados 3-4 son más frecuentes con bosutinib y, especialmente con ponatinib. La hiperbilirrubinemia indirecta es frecuente con nilotinib y es un fenómeno precoz<sup>129</sup>. Una duplicación de la bilirrubina total o directa es un marcador sensible de fallo hepático.

#### Alteraciones endocrinas

La hiperglucemia y la hipercolesterinemia son frecuentes con nilotinib y también son precoces<sup>220-222</sup>. Los pacientes tratados con ponatinib pueden presentar hipertrigliceridemia.

La hipofosfatemia es frecuente, sobre todo con imatinib y menos, con nilotinib<sup>223</sup>.

#### Problemas gastrointestinales

La mayoría suele ocurrir en el primer mes de la terapia. Normalmente los EA son de grado 1-2. En el caso de imatinib y nilotinib, lo más frecuente son náuseas, diarrea, dolor abdominal y vómitos. En el caso de bosutinib, destaca la diarrea. La tolerancia gastrointestinal para dasatinib y ponatinib es generalmente buena.

El sangrado gastrointestinal es más frecuente en pacientes que reciben dasatinib en segunda línea<sup>224</sup>.

#### Alteraciones pancreáticas

El aumento de la lipasa y/o de la amilasa puede darse en ausencia de pancreatitis y con todos los ITC, prestando especial atención a aquellos pacientes tratados con nilotinib y ponatinib<sup>225</sup>. La pancreatitis es rara, entre 1 y 2%<sup>226</sup>.

#### Alteraciones cutáneas

Las lesiones cutáneas son frecuentes con todos los ITC, sobre todo con imatinib y nilotinib<sup>227</sup>.

#### Efectos musculo esqueléticos

Las artromialgias y espasmos musculares son frecuentes con imatinib<sup>228</sup>. Suelen ser leves, pero pueden llegar a interferir con la calidad de vida.

#### Alteraciones inmunológicas e infecciones

Los ITC tienen un efecto inmunosupresor al inhibir receptores implicados en la respuesta inmune B y T<sup>229</sup>. Sin embargo, hasta ahora no se ha visto un aumento significativo del riesgo de infección. Los efectos inmunosupresores son más intensos con dasatinib, y también con tratamientos de segunda línea, fases avanzadas y personas mayores.

Dasatinib puede producir un efecto inmunoestimulador que se manifiesta mediante una linfocitosis grande granular (LGG) que se asocia a buena respuesta y fenómenos autoinmunes como el derrame pleural<sup>230</sup>.

#### Efectos renales

Imatinib puede asociarse a deterioro de la función renal de forma rara.

### 6.1.4 Manejo de la toxicidad hematológica

Los EA hematológicos se deben tanto a la inhibición terapéutica *BCR-ABL* como a la supresión del resto de la hematopoyesis no leucémica<sup>231</sup>. Son, por tanto, efectos

que dan tanto en la diana como fuera de ella. Reflejan el efecto antileucémico, muy frecuentes al inicio de los ITC, dosis-dependientes, pocas veces graves en primera línea, pero sí en segunda línea. Son autolimitados, y cuando se mantienen en el tiempo se ha de sospechar resistencia al ITC y por tanto proceder a un estudio medular y genético.

### 6.1.5 Conclusión

Los ITC son fármacos muy bien tolerados si sabemos manejarlos de modo adecuado. Esto requiere una evaluación individual del paciente para una correcta elección del ITC en función de sus comorbilidades, una estrecha monitorización de la eficacia y de los EA, y el control de las posibles interacciones medicamentosas.

Ante una toxicidad grado 1-2, se debe evitar las interrupciones del tratamiento, especialmente durante el primer año de la terapia. En las toxicidades grado 3-4 es prioritaria la seguridad, se ha de hacer reducciones de dosis e interrupciones temporales y si es necesario, incluso cambio de ITC. Los EA leves pero duraderos en el tiempo deben tenerse en cuenta para asegurar una correcta adherencia terapéutica. La intolerancia cruzada entre los ITC es muy infrecuente.

## 6.2 Efectos hematológicos, inmunológicos, infecciosos y dermatológicos

### 6.2.1 Efectos hematológicos: mielosupresión

#### 6.2.1.1 General

Las citopenias son muy comunes durante el tratamiento de la LMC con ITC, y tienen tres caracteres importantes. En primer lugar, suceden casi siempre en el primer trimestre del tratamiento, especialmente en las primeras semanas. Segundo, las citopenias grado 3-4 suceden en las primeras semanas, y son menos frecuentes con el transcurso del tiempo. En tercer lugar, son trilineales, dosis dependientes, revierten tras la disminución de la dosis o la suspensión de ITC, y son muy raras una vez que se consigue la remisión<sup>21,232-234</sup>.

La causa de las citopenias es la mielosupresión del clon leucémico y la de la poca hemopoyesis normal, residual al diagnóstico, ya que está suprimida por la hemopoyesis leucémica<sup>231</sup>. Las células normales, tanto las células madres como las progenitoras, necesitan un tiempo para recuperarse y repoblar la médula ósea. Además, los inhibidores bcr-abl no son completamente específicos, ya que inhiben receptores importantes para la hemopoyesis normal, como son el c-KIT, CSF-R, y el ABL1. En este tiempo en el que lo leucémico va desapareciendo y lo normal tarda en aparecer es cuando se producen las citopenias.

Podemos afirmar pues que las citopenias son más expresión de eficacia que de toxicidad. Sin embargo, son importantes porque son una causa frecuente de reducción de dosis, interrupción y suspensión del tratamiento, y además porque un paciente con LMC en

fase crónica no se puede poner en riesgo de morir por infección o hemorragia<sup>21,168,232,235</sup>.

### 6.2.1.2 Incidencia

#### Limitaciones

En fase crónica tenemos estudios que comparan esta toxicidad entre imatinib e ITK2G, pero no hay comparaciones directas entre éstos últimos. En fases avanzadas los datos son pocos y las citopenias son difíciles de interpretar desde el punto de vista causal, porque son muy comunes, por la propia enfermedad.

Por otra parte, las citopenias usualmente se clasifican en dos grupos: grado 1/2 y Grado 3/4, lo que hace perder precisión clínica, por razones obvias.

#### Datos empleados

Los resultados de ensayos aleatorizados en primera línea comparando imatinib con ITCs de 2ª generación, y los resultados en segunda y tercera líneas se dan en las tablas 35, 36 y 37.

La mielosupresión grado 3-4 es más frecuente en pacientes con enfermedad resistente y en fases avanzadas, y es mayor cuanto menos sea la hemoglobina basal y más blastos haya en médula. La neutropenia es más frecuente que la trombocitopenia, y ésta, que la anemia.

La Tabla 35 muestra las frecuencias de citopenias grado 3-4 con en los distintos estudios aleatorizados. Cabe destacar dos hechos. En primer lugar, que la frecuencia de citopenias con imatinib puede variar hasta 7 puntos porcentuales según los estudios. En segundo lugar, que se puede afirmar, aunque con reserva, que dasatinib es el ITC que produce más citopenias<sup>236</sup>.

En segunda línea, dasatinib 140 parece causar más neutropenia que nilotinib 800 o bosutinib 500 (Tabla 36). Es interesante señalar que el estudio START-R, un estudio en 2ª línea entre dasatinib 140 e imatinib 800 demostró que la frecuencia de citopenias 3-4 era de 1,6 a 4 veces más frecuente con dasatinib 140. En tercera línea, ponatinib 45 parece producir más neutropenia que bosutinib 500 (Tabla 37).

#### Otras variables relacionadas con citopenias

En LMC-FC, la toxicidad hematológica parece relacionada con la dosis, como lo ha mostrado el estudio aleatorizado entre imatinib 400 e imatinib 800 (SWOG) y también, la asociación de citopenias con el nivel plasmático de imatinib<sup>237</sup>. La toxicidad hematológica no parece mayor en pacientes mayores de 65 años<sup>238</sup>.

#### Cinética de las citopenias

El nadir de cifras se da en las primeras 4-6 semanas, aunque siguen siendo frecuentes en el primer trimestre. La disminución de plaquetas aparece 1-2 semanas después de la de neutrófilos. La incidencia

Anemia grado 3-4 en 12 m	
Nilotinib 600	3,2%
Nilotinib 800	3,3%
Bosutinib 400	3,4%
Imatinib 400 (BFORE)	4,5%
Imatinib 400 (ENESTND)	5,0%
Bosutinib 500	6,4%
Imatinib 400 (BELA)	6,7%
Imatinib 400 (DASISION)	7,0%
Dasatinib 100	10,0%

Neutropenia grado 3-4 en 12 m	
Bosutinib 400	6,7%
Nilotinib 800	9,8%
Bosutinib 500	10,9%
Nilotinib 600	11,8%
Imatinib 400 (BFORE)	12,1%
Imatinib 400 (ENESTND)	20,0%
Imatinib 400 (DASISION)	20,0%
Dasatinib 100	21,0%
Imatinib 400 (BELA)	23,9%

Trombocitopenia grado 3-4 en 12 m	
Imatinib 400(BFORE)	5,7%
Imatinib 400 (ENESTND)	8,6%
Nilotinib 600	10,0%
Imatinib 400 (DASISION)	10,0%
Nilotinib 800	11,9%
Bosutinib 400	13,8%
Bosutinib 500	14,1%
Imatinib 400 (BELA)	14,3%
Dasatinib 100	19,0%

Tabla 35. Citopenias en ensayos aleatorizados de primera línea: ENESTnd, DASISION, BELA, BFORE.

	Anemia grado 3-4 en 24 m	Neutropenia grado 3-4 en 24 m	Trombocitopenia grado 3-4 en 24 m
Dasatinib 140	12,1%	35,8%	23%
Nilotinib 800	10%	31%	31%
Bosutinib 500	12,5%	18,4%	18,4%

Tabla 36. Resultados en segunda línea.

	Anemia grado 3-4 en 24 m	Neutropenia grado 3-4 en 24 m	Trombocitopenia grado 3-4 en 24 m
Bosutinib 500	7%	24%	16%
Ponatinib 45	9%	35%	16%

Tabla 37. Resultados en tercera línea.

de citopenias de grado 3 o 4 tiene su cenit en las primeras semanas del tratamiento y disminuye mucho con el tiempo<sup>21,232-234</sup>. Sin embargo, el incremento de incidencia anual de citopenias 3-4 está en torno al 1%, y se para al tercer año. Esto sucede con imatinib, nilotinib, dasatinib, y bosutinib<sup>153,157,159,161,210,239,240</sup>. Sin embargo, no es excepcional que se mantengan citopenias leves, especialmente anemia, de forma crónica.

### 6.2.1.3 Consecuencias de las citopenias

La toxicidad hematológica puede causar infección y hemorragia, y ambas pueden ser fatales.

### Infecciones

En primera línea, las tasas de infección con dasatinib o nilotinib no parecen ser muy diferentes a las de imatinib<sup>157,161</sup>. Las muertes debidas a infección fueron mayores con dasatinib (1,9%)<sup>241</sup> que con imatinib (0,4%)<sup>142,143,159,161,177,224,240</sup>, mientras que fueron nulas con nilotinib<sup>159,242,243</sup> y bosutinib<sup>240</sup>. En segunda línea, las muertes tras infección con dasatinib y nilotinib fueron 1%<sup>236,224,244</sup> y 0.07% respectivamente<sup>245-247</sup>. En tercera línea, la tasa fue nula con bosutinib<sup>210,248,249</sup> o ponatinib<sup>249</sup>.

A pesar de que todos los ITC son potencialmente inmunosupresores, sólo dasatinib está más asociado a muerte por infección, e incluso a 100 mg al día<sup>161,236,241</sup>. Dasatinib inhibe las funciones proinflamatorias de los neutrófilos<sup>250</sup>, y también de los macrófagos.

### Hemorragia

Se debe tener en cuenta que dasatinib<sup>251-253</sup>, y en menor grado, imatinib<sup>253</sup> y ponatinib<sup>254</sup>, inducen disfunción plaquetaria. En primera línea, en el estudio IRIS se reportó que la incidencia global de hemorragia con imatinib fue del 20%, pero fue casi nula la hemorragia severa. En otros estudios de con imatinib en primera línea las muertes por hemorragia fueron aproximadamente del 0,5%<sup>142,143,159,161,177,224,240</sup>. En primera línea con dasatinib<sup>241</sup>, nilotinib<sup>159,242,243</sup>, o bosutinib<sup>240</sup> no se han referido muertes por hemorragia. En segunda línea, dasatinib se asoció con un 25% de hemorragias (3% graves)<sup>255</sup>, favorecida por la trombocitopenia y las fases avanzadas<sup>252</sup>. Con bosutinib, las frecuencias respectivas fueron 5% y 1%, respectivamente<sup>256</sup>.

En líneas posteriores, con ponatinib, se ha referido un 11% de hemorragias, la mayoría no relacionadas con el fármaco<sup>257</sup>. En cuanto a las muertes por sangrado, las frecuencias reportadas han sido 0,9% con dasatinib<sup>224,236,244</sup>, 0,8% con nilotinib<sup>245-247</sup>, 0,4% con bosutinib<sup>210,248,249</sup> y 0% con ponatinib<sup>249</sup>.

### Valor pronóstico

En pacientes previamente tratadas con interferón, la aparición de neutropenia durante los primeros tres meses de imatinib se asoció con peor supervivencia libre

de progresión<sup>258</sup>. Además, la combinación de anemia y otras citopenias confiere peor pronóstico que la anemia sola<sup>259</sup>.

### 6.2.1.4 Monitorización

La piedra angular del manejo de la monitorización de las citopenias es el hemograma frecuente. En FC, durante las primeras seis semanas, hacerlo semanalmente. Posteriormente, si no hay citopenias de grado 2-4, hacerlo cada 2-4 semanas hasta el tercer mes. Posteriormente, trimestralmente. Si se aumenta la dosis o en caso de enfermedad transformada, hacerlo con la frecuencia precisa para mantener la intensidad de dosis deseada.

### 6.2.1.5 Tratamiento de las citopenias

Se deben equilibrar los riesgos y los beneficios, de acuerdo con la fase de la enfermedad, y su agresividad.

### Tratamiento en la Fase crónica

En caso de citopenias grado 3-4 se debe interrumpir el fármaco. En caso de recidiva y dependiendo de la duración del primer episodio de citopenia, recomenzar el fármaco a una dosis inmediatamente inferior, y una vez que haya estabilidad en las cifras, se debe intentar de nuevo la dosis diana. En el caso de citopenias de grado 3-4, se puede intentar cambiar de ITC, aunque la intolerancia cruzada es frecuente en el caso de las citopenias.

### Tratamiento en la fase acelerada

En pacientes con enfermedad avanzada, el tratamiento de las citopenias severas debe estar basado en utilizar una dosis más alta que en la fase crónica a pesar de las citopenias. Si la citopenia es persistente, una punción biopsia medular nos ayudará a diferenciar entre hipocelularidad y leucemia persistente.

### Uso de factores de crecimiento

Una mielosupresión prolongada pone al paciente en un riesgo inaceptable en el caso de estar en fase crónica. El uso concomitante de G-CSF<sup>260,261</sup> o agentes eritropoieticos<sup>259</sup> es eficaz y no parece perjudicar el éxito del tratamiento. A pesar de su utilida potencial, el uso de agonistas del receptor de trombopoietina no está testado.

### Neutropenia febril

Si el paciente está en fase crónica, en el caso de neutropenia grado 3, hay que suspender el ITC, tratar la infección, y reanudar a una dosis más baja, cuando la neutropenia sea < 3. Lo mismo en el caso de grado 4, pero aquí está indicado el uso de G-CSF y el cambio a otro ITC cuando la neutropenia sea menor de 3. Si el paciente está en transformación, es conveniente confirmar que el paciente no haya evolucionado a crisis blástica, valorar la celularidad medular, y decantarse por el uso de GCSF asociado a un cambio de ITC.

### Prevención y tratamiento de la hemorragia

Dasatinib<sup>251-253</sup>, y en grado menor, el imatinib<sup>253</sup> y el ponatinib<sup>254</sup> inducen disfunción plaquetaria. Por eso, hay que tener precaución con el uso de agentes antiagregantes, especialmente en el caso de dasatinib<sup>255</sup>, o ponatinib<sup>257</sup>. Además, hay que tener precaución con el uso concomitante de acenocumarol o anticoagulantes de acción directa. El imatinib puede aumentar los niveles de acenocumarol.

### Intolerancia cruzada

La tasa de recidiva de citopenias grado 3-4 tras haberlas sufrido con imatinib ha sido del 86% con dasatinib, y del 49% y 55% con bosutinib y nilotinib, respectivamente. El porcentaje de discontinuación debido a intolerancia hematológica fue de 16%, 13% y 23%, respectivamente<sup>262,263</sup>.

### 6.2.2 Alteraciones inmunológicas e infecciones Alteraciones inmunológicas

Todos los ITC son potencialmente inmunosupresores. La inhibición de *ABL1* y la inhibición de las cinasas SRC pueden ser mecanismos que pueden explicar los efectos sobre linfocitos B y T<sup>134,229</sup>. Sin embargo, resulta sorprendente que bosutinib, un inhibidor SRC, no se asocie a efectos inmunológicos. Los efectos inmunológicos de dasatinib son más profundos, lo que podría explicarse por un más amplio espectro de inhibición de cinasas<sup>264</sup>.

En pacientes con LMC o con LAL-Ph tratados con dasatinib en segunda línea, se observa con frecuencia (casi un 50%) una linfocitosis de linfocitos granulares (LGL) T CD8+ y NK. Esta linfocitosis tiene dos componentes, uno agudo, que sucede 1-2 horas después de la toma, y que se debe no tanto a movilización como a una inhibición de la migración de los linfocitos T hacia los ganglios<sup>265</sup> y otra que aparece a los 4-5 meses del tratamiento<sup>266-268</sup>. No sabemos la incidencia real de LGL en primera línea, aunque en el ensayo DASISION la probabilidad de linfocitosis a los 2 años fue de 26% (vs. 6% con imatinib)<sup>269</sup>. La linfocitosis (total o LGL) parece asociarse con derrames pleurales<sup>269,270</sup>, colitis<sup>271</sup> y con mejor respuesta al tratamiento<sup>266,270,272</sup>. Parece que la previa exposición a CMV puede estar envuelta en la patogenia<sup>273,274</sup>. Este fenómeno no se ha demostrado con otros ITC.

### Hiperplasia folicular linfoide

Una complicación muy rara del tratamiento con dasatinib es la aparición de adenopatías con histología de hiperplasia folicular linfoide, no monoclonal, y reversible tras la suspensión<sup>275</sup>.

### Infecciones

En estudios de fase II/III con dasatinib<sup>276</sup>, nilotinib<sup>158</sup>, o bosutinib<sup>153</sup> en primera línea, no hubo diferencias significativas en infecciones al comparar con imatinib,

aunque en el ensayo DASISION, el brazo de dasatinib tuvo más muertes por infección que imatinib<sup>161,236,241</sup>. Dasatinib 140 mg al día, en segunda línea, se ha asociado con cerca de un 50% de infecciones en el caso de leucemias agudas *BCR-ABL1* positivas<sup>277</sup>, o tratadas antes con citarabina o rapamicina<sup>278</sup>, o con glucocorticoides u otros antineoplásicos<sup>277</sup>.

Con nilotinib en segunda línea, en fase crónica la infección fue común, pero de carácter leve<sup>279</sup>, y en fases avanzadas, la neutropenia febril fue un evento común<sup>280</sup>. Las infecciones no han sido frecuentes con bosutinib en segunda o terceras líneas. En el caso de ponatinib, en tercera línea o posteriores, se reportaron sepsis y neumonías severas en 1% y 4% de los casos, respectivamente<sup>249</sup>.

Con imatinib, la infección por microbios oportunistas y virus no parece relevante<sup>281</sup>. En una serie de 771 pacientes en todas las fases, tratados con imatinib, la incidencia fue del 2%<sup>282</sup>. No obstante, se han referido reactivaciones de hepatitis B<sup>283</sup> y de tuberculosis pulmonar<sup>284</sup>, así como 2 casos de linfadenitis granulomatosa<sup>285</sup>. Sin embargo, 25% de los ancianos tratados con imatinib tuvieron infecciones<sup>286</sup>.

En resumen, la incidencia de infecciones está ligeramente aumentada en segunda línea, fases avanzadas, y en ancianos. En primera línea, solo dasatinib parece aumentar la tasa de infecciones.

### Prevención y tratamiento

Tendremos más precaución en los mayores<sup>286</sup>, en los tratados con dasatinib, o si hay neutropenia, o historia de tuberculosis. Tendremos en cuenta que hay peor respuesta a las vacunas de la gripe y del neumococo<sup>134</sup>. Para prevenir la reactivación de la hepatitis B, usaremos antivirales<sup>287</sup>. En los pacientes tratados con dasatinib, hay que pensar en infección por CMV en el caso de hepatitis<sup>288</sup> linfocitosis de linfocitos granulares (LGL)<sup>230,274</sup> o colitis<sup>273,289</sup>.

### 6.2.3 Alteraciones cutáneas Imatinib

Los EAs cutáneos se observan en 7-89% de los casos<sup>146,227,290-293</sup>. En FC, un 32%, casi siempre en forma de erupción<sup>294</sup>. En fases avanzadas, en el 23% de los casos<sup>295</sup>. Aparecen en el primer mes<sup>227</sup>, y su severidad es menor en el caso de imatinib 400 (7%), contra un 20-88% en el caso de dosis altas<sup>146,227,290-292</sup>. La clínica es muy variada, e incluye por orden de frecuencia, edema periférico y palpebral (55%), exantema (34%), y dispigmentación (25%). La mayoría de los exantemas son o autolimitados o fáciles de tratar<sup>142</sup>. La hipopigmentación<sup>296-299</sup> es reversible tras la discontinuación<sup>300</sup>. Más raras son la fragilidad cutánea<sup>301</sup>, los dermatofibromas<sup>302</sup>, la exacerbación de una porfiria cutánea tarda<sup>303</sup>, la fotosensibilidad y dermatosis neutrófila<sup>293</sup>.

### Nilotinib

En primera línea, la frecuencia de exantema con nilotinib duplica la del imatinib<sup>158,159</sup>, pero es menor en segunda línea<sup>226</sup>. Generalmente es en tronco, cara y cuero cabelludo<sup>304</sup>. Otros AEs son el prurito (24%), la sequedad (10%) y la alopecia (6%)<sup>226,245,305</sup>. Es raro el síndrome de Sweet<sup>306</sup>. La retención de líquidos se ve en un 17% de los casos tratados en primera línea<sup>158,159</sup>, pero es menos severa que con imatinib y el edema palpebral es raro.

### Dasatinib

La frecuencia de edema es similar en primera línea (19%)<sup>307,308</sup> y segunda (26%)<sup>244</sup>, y menor que con imatinib<sup>307,308</sup>. La de exantema en primera línea es del 11%<sup>307,308</sup>, y llega a ser del 33% a los 6 años<sup>255</sup>. En todo caso, parece menor que con nilotinib<sup>304</sup>.

### Bosutinib

La frecuencia de edema en primera y en segunda línea es del 10% y del 15% respectivamente<sup>210,240,256</sup>. El exantema en primera línea se da en uno de cada cinco pacientes tratados en primera línea (1% grado 3-4)<sup>210,240</sup>. En segunda línea, en un 43% (6% grado 3-4)<sup>256</sup>.

### Ponatinib

En segunda línea y siguientes, la incidencia de exantema (casi siempre precoz) fue de uno cada tres pacientes, siendo de grado 3-4 en 3-4%<sup>249,309</sup>.

### Variables causales

Parecen ser efectos directos del fármaco, pero no sabemos la diana. Al edema parecen predisponer la edad, las enfermedades cardiovasculares y las altas dosis. El exantema es más frecuente con dosis altas (o niveles altos inducidos por interacciones), la deshidratación, las comidas saladas, las quemaduras solares e incluso los golpes<sup>227,290,292</sup>.

#### 6.2.3.1 Tratamiento

Los EAs cutáneos son generalmente transitorios y fáciles de tratar, pero el curso de un dermatólogo es aconsejable: El tratamiento se puede empezar con lociones o cremas, antihistamínicos, o glucocorticoides a dosis bajas. Los casos graves pueden requerir disminución de la dosis, interrupción o incluso suspensión<sup>227,292,310-312</sup>.

En caso de interrupción, se debe comenzar con prednisona a 1 mg/Kg /día, con control semanal y una reintroducción escalonada del ITC, con lo que puede ser que no haya recidiva<sup>313</sup>. En otros casos ha sido útil la desensibilización con imatinib oral comenzando con dosis de nanogramos<sup>314</sup>. Si a pesar de todo la reacción cutánea no se cura, deberemos considerar cambio a otro ITC. Parece que los pacientes que desarrollan exantema con imatinib no recurren al cambiar a otros ITCs<sup>263</sup>.

## 6.3 Efectos adversos gastrointestinales, hepáticos, pulmonares y neurológicos

### 6.3.1 Efectos adversos pulmonares

#### 6.3.1.1 Derrame pleural

La aparición y cúmulo de líquido tipo trasudado entre ambas hojas pleurales es un efecto adverso para todos los ITCs, pero es mucho mayor con dasatinib<sup>233</sup>.

*Incidencia y gravedad:* los síntomas comunes de los derrames son tos seca, dolor torácico y disnea. Con el tratamiento con imatinib se han comunicado muy pocos casos, generalmente asociados con derrames pericárdicos, con fases avanzadas o con dosis de imatinib superiores a 400 mg diarios<sup>315</sup>. El riesgo de derrame pleural con nilotinib en 1ª línea también es muy bajo. Con dasatinib, en pacientes resistentes a imatinib, la incidencia varía entre 14 a 39%, mayor en las fases más avanzadas<sup>98</sup>. En el tratamiento de 2ª línea con dasatinib, el tiempo medio de aparición fue de 5 a 11 meses, pero puede retrasarse hasta 3 años. La frecuencia parece estar relacionado con la dosis, tanto en la fase avanzada, como en la fase crónica<sup>316,317</sup>.

En el ensayo DASISION, a los 5 años de seguimiento, la incidencia fue del 28% (10% en el primer año) en comparación con <1% con imatinib. En el uso en 1ª línea, el tiempo medio de aparición fue de 10 meses, y la mayoría (89%) se produjeron después de más de 8 semanas de tratamiento. Hasta un 20% de pacientes deben discontinuar su tratamiento debido a este efecto adverso. Aunque el riesgo disminuye con el tiempo, puede ocurrir derrame pleural durante todo el tratamiento. En el trabajo de Suh *et al.* (2017), con un total de 80 pacientes tratados con dasatinib, 28 (35%) presentaron derrame pleural, con una mediana de aparición de 6,3 (0,5 - 56,8) meses y con 6 pacientes con derrame pericárdico concomitante<sup>318</sup>. El riesgo de aparición de derrame pleural en pacientes tratados con dasatinib no parece disminuir con el tiempo. La recurrencia del derrame pleural ocurre en aproximadamente el 70% de los casos. La mayoría de los derrames pleurales son leves o moderados, con grado 3/4 en torno al 4% y con bajas tasas de discontinuación del fármaco durante el primer año. En pacientes tratados con bosutinib en segunda línea, los derrames pleurales fueron detectados en 4% por 2 años<sup>319,320</sup>. Con nilotinib y ponatinib es muy infrecuente.

*Condiciones predisponentes:* se han identificado como factores de riesgo la hipertensión arterial (HTA), la cardiopatía establecida, la hipercolesterolemia y la presencia de enfermedades autoinmunes. La edad avanzada también se asoció con derrame pleural. En pacientes mayores de 60 años, la presencia de enfermedad pulmonar concomitante, la dosis diaria inicial de dasatinib (140 mg frente a 100 mg), y un mayor índice de comorbilidad se asociaron con derrame pleural<sup>321</sup>. En el trabajo de Suh *et al.* (2017), la mediana

de edad en el grupo de los que desarrollaron derrame pleural con dasatinib era mayor que la del grupo que no lo presentaron (60 vs 47 años). Además, los pacientes con historia de HTA o cardiopatía tuvieron mayor probabilidad de presentar derrame pleural que aquellos que no las tenían. Sin embargo, otras variables como el sexo, la línea de tratamiento, la presencia de otras entidades médicas como diabetes mellitus, dislipemia, enfermedad hepática o renal no demostraron asociación estadísticamente significativa con la aparición del derrame pleural<sup>216,322-329</sup>.

Manejo de los derrames pleurales: el manejo del derrame pleural consiste en la sospecha clínica ante la aparición de tos y/o disnea<sup>330</sup>. Debe realizarse una radiografía de tórax que confirme el mismo e instaurar tratamiento con diuréticos y/o corticoides si es preciso. En lo que se resuelve el cuadro, ha de ajustarse la dosis o discontinuar el fármaco. Normalmente, ante un primer episodio que se resuelve sin mayores complicaciones, se recomienda mantener la misma dosis; ante un 2º episodio es mejor disminuirla y, en caso de > 2, discontinuar y emplear otro ITC. En casos raros, generalmente de grado 3-4, se necesitan medidas más invasivas como la toracocentesis para resolver el derrame<sup>98</sup>. También pueden ocurrir derrames pleurales con bosutinib en 2ª línea. Lo más razonable es hacer lo mismo que con dasatinib<sup>331,332</sup>.

#### 6.3.1.2 Hipertensión arterial pulmonar

La hipertensión pulmonar (HTP) se define como el incremento de la presión arterial media a nivel de la arteria pulmonar por encima de 25 mmHg. Se caracteriza por una disfunción endotelial mediada por la obliteración, proliferación, inflamación y remodelado de las arteriolas pulmonares, resultando en un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar y en un fracaso del ventrículo derecho, si no se trata.

*Mecanismos de disfunción endotelial mediados por dasatinib.* Dasatinib no es totalmente específico e inhibe además de BCR-ABL a c-Kit, PDGF y a las quinasas de la familia SCR. Estas últimas implicadas en fenómenos de proliferación celular y regulación del tono vascular, sobre todo a nivel de músculo liso en la arteria pulmonar. Su inhibición supone la despolarización de la célula muscular mediada por canales de potasio, la vasoconstricción y un aumento de la presión arterial pulmonar<sup>333</sup>. No obstante, no parece que este mecanismo pueda por sí solo generar HTP, y es necesaria la asociación del ITC a diversos factores predisponentes u otros daños sobre el endotelio vascular pulmonar, como la hipoxia crónica.

*Incidencia y gravedad:* con dasatinib la incidencia estimada fue del 0,45% con una mediana de aparición de 34 meses (rango 8-48 meses)<sup>334</sup>. En el momento del diagnóstico de HTP, la mayoría de los pacientes tenían signos clínicos y hemodinámicos de fallo, muchos requerían fármacos vasoactivos y un manejo

en unidades de cuidados intensivos. Por lo general, se observaron mejoras clínicas y funcionales después de suspender dasatinib; sin embargo, en la mayoría de los pacientes no se pudo demostrar la recuperación hemodinámica completa y dos pacientes murieron en el seguimiento<sup>217,335,336</sup>. Se trata de una complicación menos frecuente que el derrame pleural, pero hasta un 68% de los pacientes presentan ambas entidades concomitantemente al diagnóstico. En el estudio DASISION, usando medidas más sensibles, la incidencia de HTP fue del 5%, con un 2,5% de discontinuación

*Prevención y tratamiento:* lo más importante es la sospecha clínica ante la aparición de disnea progresiva, especialmente si hay derrame pleural o síncope. Ante la aparición de HTP es obligada la discontinuación del ITC, mejorando en la mayoría de los pacientes y con resoluciones completas cercanas al 60%. No obstante, es necesaria la realización de un ecocardiograma y la cateterización del ventrículo derecho, si es posible, para monitorizar su evolución y constatar la mejoría de la función pulmonar y ventricular. En pacientes con HTP grave o sintomática, además de la discontinuación de dasatinib, es necesario instaurar tratamiento específico frente a esta entidad como inhibidores de la fosfodiesterasa 5 o prostaglandinas intravenosas<sup>98</sup>.

Las guías de manejo actuales recomiendan la realización de una radiografía de tórax y un ecocardiograma antes de iniciar el ITC. Ante la aparición o empeoramiento de disnea durante el tratamiento se realizará nuevo ecocardiograma. Si los resultados estiman una probable HTP, se llevará a cabo una cateterización del ventrículo derecho para confirmar el diagnóstico y medir su severidad, discontinuándose el fármaco inmediatamente. Pacientes con inestabilidad hemodinámica y/o síntomas severos deben ser candidatos a tratamiento específico. Posteriormente deben ser reevaluados cada 3-4 meses, con vigilancia muy estrecha en aquellos casos en los que, tras dasatinib, se indique el empleo de bosutinib<sup>337</sup> o ponatinib<sup>338</sup>.

#### 6.3.1.3 Neumonitis

La neumonitis es una complicación bastante rara, y se ha descrito principalmente con imatinib y en países asiáticos. Puede ser reversible o no. Ha sido descrita tanto la neumonitis por hipersensibilidad como eosinofílica. En tratamiento de 2ª línea con dasatinib 70 mg dos veces al día, el 17% desarrolló cambios en el parénquima pulmonar con imagen de vidrio opaco, opacidades alveolares o engrosamiento septal. El tratamiento para la neumonitis inducida por imatinib es suspender el medicamento y administrar corticoides<sup>218,339-341</sup>. Aunque hay casos exitosos con el reinicio de imatinib, el cambio a nilotinib o bosutinib son las opciones preferidas<sup>342</sup>.

### 6.3.2 Efectos adversos hepatobiliares

Un metanálisis integral de 12 estudios publicados



observó que hay un aumento general significativo en la probabilidad de desarrollar hepatotoxicidad con el uso de ITCs en tumores comparado con los brazos de control<sup>219</sup>.

**Incidencia y gravedad:** todos los ITCs empleados presentaron elevación de transaminasas (GOT/AST y GPT/ALT) grado 1-2 en el 25% a 35% de los casos, con una mediana de aparición entre 2 y 8 semanas<sup>343</sup>. La hepatotoxicidad grave grado 3 o superior sólo se presentó en un 2% de los casos. En la mayoría de los casos, el tiempo de inicio del aumento de ALT y AST es de 2 a 8 semanas con imatinib mientras con ponatinib fue de 46 días (rango 1-334 días). El ITC con el mejor perfil de seguridad hepática es dasatinib. En pacientes con historia de hepatopatía o alteración del perfil hepático previa al inicio de tratamiento, es de elección dasatinib (que además no requiere ajuste de dosis) frente a nilotinib o bosutinib. Es recomendable monitorizar el perfil hepático en las analíticas durante todo el tratamiento<sup>344</sup>.

Se han publicado pocos casos de insuficiencia/fracaso hepático por ITCs y en general, las muertes por hepatotoxicidad son muy raras, asociadas con imatinib<sup>345</sup>, sobre todo en pacientes con hepatitis B y empleo concomitante de paracetamol<sup>346</sup> y con ponatinib. En la mayoría de los pacientes, las lesiones mostraron hepatitis necrótica asociada con un infiltrado inflamatorio no específico; los pacientes con hepatitis fulminante tenían una necrosis similar a la hepatitis masiva compatible con un mecanismo inflamatorio idiosincrásico<sup>347-349</sup>.

Nilotinib eleva de forma característica los niveles de bilirrubina total sin síntomas de ningún tipo en la mayoría de las ocasiones<sup>234</sup>. El análisis farmacogenético demostró que las diferencias genotípicas pueden explicar un mayor riesgo de hiperbilirrubinemia en algunos pacientes tratados con nilotinib.

**Prevención y tratamiento:** es importante la abstinencia alcohólica total, así como evitar el uso de paracetamol dado el aumento de la toxicidad hepática en el contexto de los ITCs. Especial precaución en pacientes diagnosticados de síndrome de Gilbert. Cuando la toxicidad alcanza un grado 3, es necesario discontinuar el ITC hasta que disminuye por debajo de 2, pudiendo reintroducirse a menores dosis. En caso de toxicidad grado 4, hay que cambiar a otro ITC<sup>350,351</sup>.

En el caso de imatinib, tras la discontinuación suele normalizarse completamente el perfil hepático en una mediana de 7 semanas (2-20 semanas). Se recomienda el empleo precoz de corticoides a dosis de 30 mg de prednisona al día, con un descenso de la dosis en 5-8 meses<sup>352</sup>. No obstante, ante la toxicidad hepática con imatinib, es seguro el cambio a nilotinib o dasatinib.

**Intolerancia cruzada:** los datos disponibles sobre intolerancia cruzada de hepatotoxicidad a otros ITCs son escasos. En pacientes tratados previamente con imatinib, con toxicidad hepática de grado 3-4 o grado 2 persistente, ninguno desarrolló este grado de toxicidad hepática con el tratamiento posterior con nilotinib. Nilotinib se usó sin toxicidad hepática en un paciente con trasplante de hígado por insuficiencia hepática fulminante asociado con imatinib<sup>353</sup>. Dasatinib se ha utilizado de manera segura después de que recibió imatinib y que desarrolló toxicidad hepática fue tratado con éxito con glucocorticoides.

### 6.3.3 Efectos adversos gastrointestinales

**Incidencia y gravedad:** con imatinib y con nilotinib pueden aparecer síntomas leves como náuseas, diarrea, dolor abdominal y vómitos, menos frecuentes son la dispepsia y el estreñimiento. En la mayoría de los pacientes, estos efectos alcanzan grados 1 - 2 que no precisa ajuste ni discontinuación del ITC (sólo 1 - 3 % de discontinuación con nilotinib por diarrea)<sup>234</sup>. En el caso de bosutinib, la diarrea sí puede suponer un efecto adverso significativo. Aparece característicamente en las primeras 4 semanas de tratamiento, aunque puede debutar hasta en los primeros 18 meses, con una mediana de duración de 2 a 7 días. Alcanza grado 3-4 hasta en el 8% y el 11% de los pacientes. De estos pacientes afectados de diarrea, hasta un 21% tienen que discontinuar el fármaco, y otro 8%, ajustar las dosis. Se recomienda asimismo el empleo junto a bosutinib de loperamida o difenoxilato para el control de la diarrea<sup>354</sup>. Para dasatinib y ponatinib, la toxicidad gastrointestinal no es un problema importante; algunos pacientes desarrollan náuseas, dolor abdominal o estreñimiento.

**Cinética y prevención:** la mayoría de los problemas gastrointestinales ocurren durante el primer mes de terapia y, por lo tanto, las medidas preventivas son más apropiadas en ese momento. Sin embargo, se debe tener en cuenta que, por ejemplo, la diarrea relacionada con bosutinib puede aparecer hasta 18 meses después de comenzar el ITC<sup>354</sup>. En pacientes tratados con imatinib durante al menos 3 años, solo el 72% y el 57% de los pacientes estaban libres de náuseas y diarrea respectivamente, a pesar de que se agrupan en el primer año. Pocos datos están disponibles sobre medidas preventivas. Para evitar o mitigar las náuseas y los vómitos, imatinib debe tomarse con alimentos y administrarse con la comida más grande del día. Otra estrategia de manejo consiste en dividir la dosis y tomarlos con comidas separadas. Alternativamente, algunos pacientes prefieren tomar el ITC a la hora de acostarse para evitar la carga de náuseas durante las horas de vigilia. En caso de ser necesario el empleo de IBPs, éstos han de separarse 12 horas del ITC<sup>355</sup>.

**Sangrado gastrointestinal:** el sangrado gastrointestinal es más frecuente con dasatinib en 2ª línea de tratamiento, presentándose entre el 2% y el 5% de los

pacientes, con aumento del riesgo en paciente con trombopenia < 100.000 plaquetas y fases avanzadas de la enfermedad, aun con coagulación normal. Ante su aparición es obligada la discontinuación y el cambio a otro ITC<sup>354</sup>. Es importante controlar el tratamiento concomitante de los ITCs con IBPs y antagonistas H2 debido a la alteración en la absorción del antileucémico. En el caso de imatinib no hay restricciones establecidas. Sin embargo, con dasatinib es necesario separar la toma del ITC y de dichos fármacos en 12 horas; de igual manera con nilotinib y bosutinib, prefiriéndose en estos últimos casos el empleo de antagonistas de H2 frente a los IBPs. No se aconseja el empleo de bosutinib en paciente con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o diarrea crónica, al tratarse la diarrea de un EA común con este ITC.

### 6.3.4 Problemas pancreáticos

**Incidencia y gravedad:** es importante tener en cuenta que pueden producirse elevaciones de la lipasa o la amilasa con todos los ITCs, en ausencia de evidencia de pancreatitis. En pacientes tratados con nilotinib, las elevaciones de lipasa se presentan con una frecuencia de 29 a 47%, con elevaciones de grado 3 a 4 que oscilan entre 6 y 18%, siendo mayores en la 2ª línea<sup>225</sup>. La pancreatitis ha sido rara, entre 0.9% y 2%. En pacientes tratados con ponatinib en fase crónica, en 2ª línea o más, se registraron elevaciones de lipasa en 20% de los pacientes (10% grado 3-4). La pancreatitis ocurrió en 7%, tendió a aparecer de forma temprana (tiempo medio de 14 días, 69% de los casos ocurrieron en el 1º mes y 17% en el 2º mes) y fue reversible (la mayoría de los casos se resolvieron en 1 semana). Todos los pacientes con pancreatitis reanudaron el tratamiento con ponatinib, y tres pacientes tuvieron eventos recurrentes (múltiples en un paciente). Solo un paciente interrumpió el tratamiento debido a pancreatitis<sup>233</sup>.

**Prevención y tratamiento:** la sospecha de pancreatitis obliga a la acción, y puede ser necesario el consejo de un gastroenterólogo o cirujano apropiado. Si el paciente está asintomático, pero con elevación de lipasa / amilasa de grado 3, se recomienda suspender la terapia y reanudar a una dosis más baja cuando el grado es <2. Si la recuperación completa se demora más de 4 semanas se debe suspender el tratamiento<sup>332</sup>. En el caso de aparición de síntomas, se recomienda un TAC, y si es positiva o si la pancreatitis es de grado 3, es obligatorio suspender el nilotinib, mientras que en el caso del ponatinib (que normalmente se usa cuando otras opciones no son efectivas o están contraindicadas), suspender el tratamiento y reanudar a una dosis más baja podría ser razonable<sup>355</sup>. Es obligatoria la suspensión del tratamiento para la pancreatitis de grado 4, independientemente de si se cree que el ITC es la causa.

### 6.3.5 Efectos neurológicos

El síntoma más frecuente es la cefalea, que se presenta

sin datos de alarma y en muchas ocasiones tiene un origen multifactorial.

En algunos casos aislados, se ha descrito la aparición de neuropatía periférica<sup>356</sup>. Es necesario diferenciar si puede ser consecuencia de otras causas, como la presencia de diabetes mellitus o el tratamiento previo con interferón. En cualquier caso, si es secundaria al ITC, se resuelve tras la discontinuación de éste<sup>357,358</sup>.

**Otros efectos neurológicos descritos en escaso número de pacientes son:** alteraciones de la memoria, neuritis óptica (imatinib y dasatinib), edema cerebral en 1 paciente con imatinib<sup>359</sup> y hemorragia intracraneal en casos con trombopenia y fases avanzadas de la LMC. A estos efectos, es importante realizar un buen control de los factores de riesgo vascular, especialmente de la HTA.

## 6.4 Efectos adversos metabólicos: hiperglucemia, lípidos, fosfo-calcio, tiroides y renales

### 6.4.1 Hiperglucemia

**Incidencia y severidad:** con nilotinib en segunda línea, la incidencia de hiperglucemia grado 3-4 fue del 12% en fase crónica y 6,7% en fase acelerada<sup>220,247</sup>. Está alteración aparece de forma precoz, a los 7 días del tratamiento en el estudio ENACT, y con una mediana de duración de 21 días<sup>360</sup>. Los estudios randomizados en primera línea, han mostrado una incidencia de 6% (grado 3-4) con nilotinib vs 0% con imatinib<sup>159</sup>. Con nilotinib, un 31% de los diabéticos tratados precisaron cambio de tratamiento y 60% desarrollaron hiperglucemia grado 3-4<sup>361</sup>. De los pacientes normoglicémicos un 20.1% con nilotinib vs 8.9% con imatinib, desarrollaron criterios de Diabetes mellitus (DM), aunque no hubo discontinuaciones por este efecto secundario y menos de 2% de pacientes iniciaron fármacos antidiabéticos<sup>221</sup>. En el estudio ENESTnd, con 5 años de seguimiento, se estima que 50% de los pacientes presentaron hiperglucemia. No se comunicaron complicaciones mayores como coma hiperosmolar, cetoacidosis, hospitalización y más de un 70% de pacientes no requirieron cambio en su tratamiento antidiabético previo. Respecto a los pacientes normoglicémicos incluidos en este estudio, a los 3 años de seguimiento, 16 pacientes (17,6%) cumplían criterios de diabetes según la WHO pero solo 4 (4,4%) de ellos tenían hemoglobina glicosilada mayor a 7%<sup>362</sup>.

Sin embargo dasatinib e imatinib, al contrario que nilotinib parecen reducir los niveles de glucosa basal<sup>363-365</sup>. Así en un análisis retrospectivo utilizando bases de datos de compañías de seguros americanas se detectaron 2004 pacientes que cumplían criterios de DM tipo 2 (n=1.272 con dasatinib, n=732 con nilotinib), para una incidencia de 40,4 por 1.000 pacientes-año con nilotinib (95% CI: 27,60; 56,98), y 17,6 (95% CI: 11,14; 26,38) con dasatinib, con una diferencia significativa entre las dos cohortes (P=0,0014)<sup>366</sup>. El hazard ratio para aparición

de DM tipo II con nilotinib fue de 2,77 (95% CI: 1,58; 4,86), usando la población de dasatinib como referencia (P= 0,0004), lo que confirma que nilotinib produce un riesgo de hiperglicemia significativamente superior a dasatinib. En la Tabla 38 se exponen brevemente todos los ensayos y estudios donde se ha evaluado la incidencia de hiperglucemia y diabetes mellitus tipo II.

En cuanto al mecanismo de la hiperglucemia inducida por nilotinib no está bien establecido, pero parece existir una rápida resistencia a la insulina a nivel post receptor, acompañada de una hiperinsulinemia compensatoria, y una hipoadiponectinemia, que favorecen esta alteración metabólica, así como las alteraciones lipídicas y la aterosclerosis también asociadas al fármaco<sup>367</sup>.

Recientemente se ha publicado un artículo en el que se compara el riesgo de presentar diabetes y prediabetes a través de un score genético denominado uGRS, formado por 10 genes. El incremento en 1 unidad en el score uGRS causa un incremento del 42% en el riesgo de presentar prediabetes/diabetes. Se ha utilizado en un

estudio con 61 pacientes tratados con nilotinib, ninguno de ellos con test de glucosa alterado antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes con uGRS <10 presentaron una supervivencia libre de diabetes y prediabetes significativamente mayor que aquellos con puntuación alta en el score<sup>368</sup>. Este tipo de marcadores biológicos podrían ayudarnos a personalizar el riesgo y adaptar la monitorización y tratamiento en distintos grupos de pacientes.

**Prevención y manejo:** en una reciente revisión sobre el manejo de la hiperglicemia en el seno de tratamiento con ITC en distintas patologías, se detallan los valores diagnósticos de hiper/hipoglucemia, se revisa su tratamiento, se detallan cuáles son los niveles de HbA1c adecuados para conseguir un buen control, y cuál sería la periodicidad recomendable de las revisiones<sup>369</sup>.

En la Tabla 39 se exponen las recomendaciones de prevención y manejo de hiperglucemia<sup>317</sup> y en la tabla 40 las recomendaciones en cuanto a la monitorización<sup>369</sup>.

ITC	Incidencia	Tiempo aparición	Duración	Complicaciones mayores
<b>Fase II nilotinib 2ª línea (1)(2)</b>	• Fase crónica 12% • Fase acelerada 6,7%	-	-	No
<b>ENACT (3)</b>	1%	7 días	21 días	No
<b>ENESTnd (4)</b>	• Nilotinib 6% • Imatinib 0%	a los 3 años	-	No
<b>ENESTnd (7)</b>	• Pac. normoglucémicos ▪ Nilotinib 18,7% ▪ Imatinib 18,3% • Pac. Hiperglucémicos ▪ Nilotinib 30,7-34,1% ▪ Imatinib 17%	a los 5 años	-	No
<b>Retrospectivo CSA (11)</b>	• Nilotinib 40,4% • Dasatinib 17,6%	• Nilotinib 315 días • Dasatinib 90 días	-	No

**Tabla 38.** Incidencia de hiperglucemia y DM II en ensayos clínicos y estudios.

ENACT: Expanding Nilotinib Access in Clinical Trial; ENESTnd: Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials-Newly Diagnosed Patients; Retrospectivo CSA: retrospectivo de compañías seguros americanas.

Recomendaciones de prevención y manejo de hiperglucemia
Modificaciones en el estilo de vida.
Utilizar metformina como primera línea en monoterapia.
El objetivo de HbA1c en la diabetes inducida por ITC debe ser < 8% personalizado a cada tipo de paciente.
Si el objetivo de HbA1c no se alcanza en 3 meses, se recomienda combinar metformina con sulfonilureas, tiazolidinedionas, inhibidores de DDP-4, inhibidores de SGLT2, receptores de GLP-1, o insulina.
Si el objetivo de HbA1c no se alcanza 3 meses después de terapia dual, se recomienda añadir un tercer fármaco.
El diagnóstico de diabetes no contraindica el tratamiento con ITC. En casos raros de hiperglucemia severa, el tratamiento debe interrumpirse y en casos de hiperglucemia no controlada, referir a endocrinología.

**Tabla 39.** Recomendaciones de prevención y manejo de hiperglucemia<sup>317</sup>.

Recomendaciones de monitorización de glucosa
<b>Pacientes no diabéticos</b>
Educación terapéutica en signos de hiper e hipoglucemia.
Glucosa venosa en ayunas cada 2 semanas el primer mes.
Después del primer mes, una vez al mes durante el tratamiento con ITC.
<b>Pacientes con hiperglucemia en ayunas o diabetes previo al inicio de ITC</b>
Monitorización estrecha de los niveles de glucosa por parte del paciente.
Educación terapéutica en signos de hiper e hipoglucemia.
Determinación de HbA1c cada 3 meses.
<b>Tras finalizar tratamiento con ITC</b>
Pacientes con hiperglucemia moderada o diabetes antes de iniciar el tratamiento con ITC o después: 4 semanas de monitorización estrecha de los niveles de glucosa por parte del paciente, para adaptar tratamiento antidiabético.

**Tabla 40.** Recomendaciones de monitorización de glucosa<sup>369</sup>.

En pacientes con diagnóstico previo de DM que inician nilotinib se deben hacer controles más frecuentes para poder realizar los ajustes de tratamiento pertinentes. En general se valorará el uso de un ITC distinto a nilotinib, aunque si la DM está bien controlada no existe una contraindicación estricta para este fármaco, más considerando que las complicaciones mayores parecen raras, y la mayoría de pacientes no precisan ajuste de tratamiento. No obstante, en caso de niveles de glucosa en ayunas > 126 mg/dL o hemoglobina glicosilada > 6,5%, se recomienda reducción temporal o discontinuación, así como revisión por un especialista en Endocrinología. Estas y otras recomendaciones prácticas se incluyen en guías de manejo de estas complicaciones en pacientes oncológicos<sup>369</sup>. Por último cabe recordar que se ha descrito que la asociación de imatinib con algunos antidiabéticos como la pioglitazona puede mejorar la respuesta<sup>370</sup>, lo que hace atractiva la elección de este fármaco en pacientes con LMC y diabetes, aunque posiblemente no existen suficientes datos para hacer una recomendación formal.

#### 6.4.2 Alteraciones en el metabolismo de los lípidos

**Incidencia y severidad:** Las alteraciones del metabolismo lipídico se producen fundamentalmente con nilotinib. En el ensayo de primera línea ENESTnd, con 5 años de seguimiento, se observó un 28% de pacientes con hipercolesterolemia grado 1/2 en el brazo de nilotinib 300 mg/12 hrs comparado con un 4% en el brazo de imatinib<sup>165</sup>. En un estudio australiano, se comunicó un aumento de la fracción LDL en 13 de 31 pacientes que cambiaron imatinib por nilotinib por respuesta subóptima. De ellos, 8 requirieron iniciar un tratamiento antilipídico, mientras que 5 pacientes controlaron este efecto secundario solo con modificaciones en el hábito alimentario<sup>371</sup>. Un estudio francés confirmó el aumento de LDL y disminución de triglicéridos en un grupo de

27 pacientes tratados en primera o segunda línea con nilotinib. El tratamiento con nilotinib produjo un aumento medio de LDL de 33 mg/dl a 3 meses, pero disminución de triglicéridos. La proporción de pacientes con niveles bajos de HDL disminuyó de 40,7 a 7,4% en 12 meses, y un 22,2% de pacientes requirieron inicio de tratamiento<sup>222</sup>. Por su parte en distintas series con IM se ha observado reducción de los niveles de lípidos a partir del mes de tratamiento<sup>372-374</sup>. También se ha demostrado que imatinib retrasa el desarrollo de aterosclerosis en modelos experimentales<sup>375</sup>. Recientemente el Grupo español de LMC ha publicado la experiencia nacional con la suspensión de ITC y en este análisis se observó que los niveles de colesterol total en el momento de la discontinuación, fueron significativamente más altos en los pacientes con nilotinib vs imatinib (mediana de diferencia de 20 mg/dL). Esta situación cambió tras la discontinuación y los niveles de colesterol aumentaron significativamente tras suspender imatinib, siendo ya a 6 meses más altos que en aquellos tratados con nilotinib. Por este motivo puede ser interesante analizar la incidencia de eventos cardiovasculares en enfermos que discontinúan imatinib<sup>95</sup>.

Por último, con ponatinib, en un ensayo fase I de enfermos resistentes, se comunicó un 12% de hipertrigliceridemia sin casos de grado 3-4<sup>309</sup>. No se han comunicado alteraciones en el metabolismo de los lípidos con bosutinib ni con dasatinib.

**Prevención y manejo:** la hiperlipidemia debe manejarse adecuadamente para minimizar el riesgo de eventos cardiovasculares. Se recomienda monitorizar el perfil metabólico antes y durante el tratamiento, principalmente durante el primer año y en especial en pacientes tratados con nilotinib, que es el ITC más frecuentemente asociado a hiperlipidemia. Se debe estimular a los pacientes a practicar ejercicio físico, evitar el hábito tabáquico y realizar una dieta sana<sup>376</sup>.

En pacientes con hiperlipemia mantenida se valorará la necesidad de inicio de una estatina de acuerdo con las recomendaciones locales o nacionales vigentes. En las tablas 41 y 42 se exponen las recomendaciones generales y de inicio de tratamiento con estatinas según la Guía Europea de Cardiología del 2019<sup>377</sup> y la Guía Americana de Cardiología de 2018<sup>378</sup>. En la tabla 43 aparecen las recomendaciones de monitorización de lípidos<sup>369</sup>.

Se debe tener precaución con la utilización de estatinas e ITC por el riesgo de interacción y aumento de toxicidad. Así, atorvastatina y simvastatina son sustratos de CYP3A4 y sus niveles aumentan en presencia de un ITC, lo que aumenta el riesgo de toxicidades como miopatía o hepatitis. Por tanto, si se inician estas estatinas se debe hacer a la dosis y con monitorización adecuada. Rosuvastatina y pravastatina no son sustratos de CYP3A4 por lo que serían las estatinas de elección.

Recomendaciones generales	
Enfatizar hábitos saludables.	Abandonar hábito tabáquico.
Control de tensión arterial.	Control de peso.
Control de hemoglobina glicosilada.	Riesgo de enfermedad cardiovascular a los 10 años.
Factores que aumentan el riesgo	
Historia familiar de enfermedad cardiovascular arterioesclerótica.	
Hipercolesterolemia primaria.	
Síndrome metabólico.	
Enfermedad renal crónica.	
Enfermedades inflamatorias crónicas.	
Menopausia prematura.	
Etnia/Razas de alto riesgo.	
Biomarcadores lipídicos.	

Tabla 41. Recomendaciones generales de prevención de eventos cardiovasculares.

Recomendaciones inicio de estatinas	
GUÍA EUROPEA (ESC) 2019	GUÍA AMERICANA (ACA/AHA) 2018
Basado en la cifra de lípidos	
LDL > 190 mg/dL o colesterol total > 309 mg/dL	LDL ≥ 190 mg/dL
Basado en el riesgo	
<p><b>BAJO</b> → mantener LDL &lt; 116 mg/dL</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SCORE &lt; 1%</li> </ul>	
<p><b>MODERADO</b> → mantener LDL &lt; 100 mg/dL</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SCORE ≥ 1 y &lt; 5%</li> <li>30-50 años + DM diagnosticada &lt; 10 años</li> </ul>	
<p><b>ALTO</b> → mantener LDL &lt; 70 mg/dL</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SCORE ≥ 5 y &lt; 10%</li> <li>Colesterol total &gt; 310 mg/dL</li> <li>LDL &gt; 190 mg/dL</li> <li>TA ≥ 180/110 mmHg</li> <li>Hipercolesterolemia familiar</li> <li>eGFR 30-59 mL/min</li> <li>DM sin daño de órgano diagnosticada &gt; 10 años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad cardiovascular arterioesclerótica</li> <li>Alto riesgo de enfermedad vascular arterioesclerótica y LDL &gt; 70</li> <li>40-75 años + DM + LDL ≥ 70</li> <li>40-75 años sin DM + LDL ≥ 70 + riesgo de enfermedad cardiovascular ≥ 7,5 puntos</li> </ul>
<p><b>MUY ALTO</b> → mantener LDL &lt; 55 mg/dL</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad cardiovascular arterioesclerótica</li> <li>SCORE ≥ 10%</li> <li>Hipercolesterolemia familiar + enfermedad cardiovascular arterioesclerótica</li> <li>eGFR &lt; 30 mL/min</li> <li>DM con daño de órgano</li> </ul>	

Tabla 42. Recomendaciones inicio de estatinas.

Recomendaciones de monitorización de lípidos
Estudio lipídico completo (colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos) previo al inicio de tratamiento con ITC. Repetir perfil lipídico a los 3 meses, posteriormente cada 6 meses mientras dure el tratamiento.
Tras finalizar tratamiento con ITC
Pacientes sin tratamiento antilipídico previo a ITC: suspender terapia hipolipemiente y realizar perfil lipídico a los 2 meses. Pacientes con tratamiento antilipídico previo a ITC: reajustar tratamiento a dosis óptima.

Tabla 43. Recomendaciones monitorización de lípidos<sup>369</sup>.

Simvastatina es inhibidor de OCT-1 y podría afectar a la eficacia de imatinib (estos aspectos se discuten en más detalle en el capítulo 3).

#### 6.4.3 Alteraciones metabolismo fosfo-cálcico

**Fisiopatología del remodelamiento óseo:** para entender mejor las alteraciones que la LMC y los ITC pueden producir en el metabolismo fosfo-cálcico (P-ca), conviene recordar algunos conceptos básicos de ese metabolismo y del remodelamiento óseo, y que moléculas importantes en la regulación de dicho metabolismo son susceptibles de ser modificadas por los ITC.

Así, en el remodelamiento óseo es clave el equilibrio entre los osteoblastos, células formadoras de hueso de origen mesenquimal, y los osteoclastos, de origen hematopoyético, y en concreto derivadas de células de estirpe monocítico-macrofágica, que son los encargados de la reabsorción de hueso. En la producción y maduración de osteoblastos interviene PDGFR- $\alpha$ , mientras que en la maduración y activación de los osteoclastos intervienen c-Kit y PDGFR- $\beta$ . Por otro lado para el equilibrio entre la actividad de los osteoblastos y los osteoclastos es clave el ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa\beta$  (RANKL) producido por los osteoblastos, que cuando se une a su receptor natural en los osteoclastos (RANK), los activa y favorece su maduración ayudando a mantener el equilibrio entre producción y reabsorción de hueso. La osteoprotegerina

es una proteína producida por los osteoblastos que impide la unión RANKL-RANK, y que por tanto dificulta la activación de los osteoclastos, favoreciendo la formación de hueso cuando esto es necesario<sup>379</sup>. A nivel hormonal los principales reguladores del sistema son:

1. Hormona paratiroidea PTH: con efecto hipercalcemiante, mediante estímulo de osteoclastos y reabsorción de hueso, aumento de reabsorción tubular de calcio, y aumento de producción de vitamina D.
2. Vitamina D: aumenta absorción de calcio intestinal, aumenta reabsorción renal de calcio y la reabsorción ósea.
3. Calcitonina: inhibe la reabsorción ósea.
4. Algunos principios básicos de la regulación del remodelado óseo se presentan en la Figura 11.

**Alteraciones del metabolismo P-ca inducidas por la LMC:** La LMC produce por sí misma alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico (P-ca), con un predominio de la osteoblastogénesis. Los monocitos y las células endoteliales producen aumento de IL-1 $\alpha$  que estimula a células estromales y endoteliales a producir osteoprotegerina, que inhibe la osteoclastogénesis. Además, la producción de TGF- $\beta$ , FGF, PDGF por parte de megacariocitos tumorales favorece la formación de reticulina y colágeno por parte de los fibroblastos, y también la producción de BMP6 que favorece la osteoblastogénesis. Estas alteraciones parecen

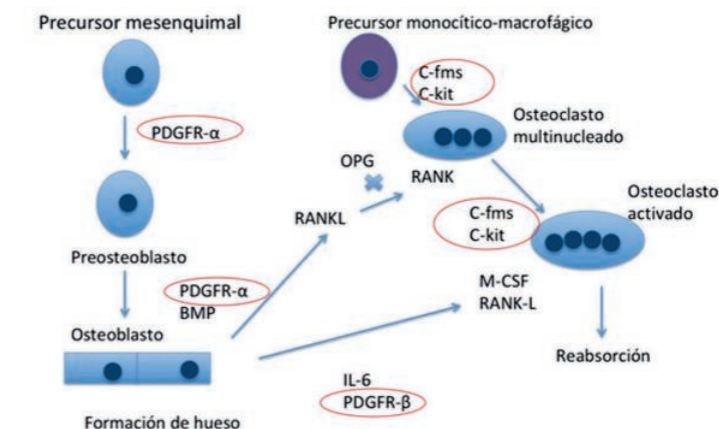


Figura 11. BMP: proteína morfogénica ósea. RANKL: ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa\beta$ . RANK: receptor de RANKL. M-CSF: factor estimulante de crecimiento de colonias macrofágicas. C-fms: receptor del factor estimulante de crecimiento.

relevantes en la perpetuación de la enfermedad: IL-1 $\alpha$ , TGF- $\beta$ , BMP2 y BMP4 ayudan a conferir ventaja proliferativa a las células stem leucémicas, y el aumento de osteoblastos puede también favorecer su perpetuación y supervivencia de dichas células<sup>380</sup>.

**Alteraciones del metabolismo P-ca inducidas por los ITC:** los ITC pueden también producir alteraciones óseas y del metabolismo P-ca. Estas alteraciones pasaron inadvertidas en los primeros años de uso de imatinib y no es hasta el 2006 cuando se describe por primera vez la hipofosfatemia asociada al fármaco<sup>381</sup>. En esta comunicación inicial ya se observa que la hipofosfatemia no es un hecho aislado, sino que forma parte de alteraciones más complejas del metabolismo P-Ca. Así, se asocia a aumento de fosforo en orina y de la excreción fraccionada de P, niveles de calcio normales-bajos, con aumento de hormona paratiroidea, y alteraciones metabólicas sugestivas tanto de disminución de la formación ósea (disminución de osteocalcina) como de la reabsorción ósea (disminución del telopeptido-N de los enlaces cruzados de colágeno). Estas alteraciones fueron más frecuentes en pacientes jóvenes y tratados con dosis altas. Los marcadores metabólicos de alteración de la remodelación ósea se observan incluso en ausencia de hipofosfatemia, indicando que estas alteraciones son más prevalentes incluso que la propia hipofosfatemia. Estudios posteriores corroboraron alteraciones similares, así como la frecuente presencia de hipovitaminosis D<sup>223,373,382-384</sup>. En estudios adicionales más centrados en los marcadores de formación y reabsorción ósea se aprecia que imatinib es capaz de inhibir la formación de hueso por reducción del desarrollo y actividad de osteoblastos probablemente mediado por inhibición de PDGFR- $\alpha$ <sup>385,386</sup> y de inhibir la reabsorción de hueso mediante la inhibición de actividad osteoclástica (probablemente por inhibición de c-fms, c-kit, CAII, y PDGFR- $\beta$ , así como una disminución de la interacción entre RANKL y RANK). Este desequilibrio entre formación y reabsorción puede favorecer el aumento de la mineralización de la cortical ósea como han mostrado algunos estudios<sup>384,387,388</sup>. Estudios pediátricos han mostrado que efectos óseos similares

pueden aparecer en niños<sup>389</sup>, derivando en alteraciones de crecimiento<sup>390</sup>. Con nilotinib los datos son más limitados, pero disponemos al menos de un estudio mostrando efectos similares, incluyendo disminución del remodelamiento óseo, hiperparatiroidismo secundario y aumento de la densidad ósea<sup>391</sup>. Con dasatinib se ha descrito aumento de hueso trabecular por inhibición de actividad osteoclástica en modelos animales<sup>392</sup>, así como en pacientes, sin cambios llamativos en los niveles de calcio y fosfato<sup>393,394</sup>.

En cuanto a la incidencia de hipofosfatemia en los grandes estudios randomizados en el estudio ENESTnd y DASISION fue de 49% y 25% con imatinib, respectivamente, y en 33% y 7% con nilotinib y dasatinib<sup>157,159,241</sup>.

Por último se han descrito casos de hipofosfatemia asociada a síndrome de Fanconi pierde P<sup>395</sup>. La hipocalcemia es claramente menos frecuente que la hipofosfatemia.

En la Tabla 44 se resumen algunas alteraciones relevantes del metabolismo óseo en el seno del tratamiento con imatinib.

**Resumen de la fisiopatología de las alteraciones del metabolismo P-Ca:** por tanto con toda la información acumulada en los estudios previos la hipótesis más plausible respecto a la fisiopatología de estas alteraciones, es que los ITC, y principalmente imatinib, inducen efectos múltiples en la remodelación del hueso. Por un lado, producirían una reducción de la actividad osteoblástica (formadora de hueso) mediante inhibición de PDGFR- $\alpha$ . Así mismo produciría una inhibición de la actividad osteoclástica y por tanto de la reabsorción ósea, en parte mediada por inhibición de PDGFR- $\beta$  y C-Kit. Esta inhibición reduce la salida de calcio y fosfato al torrente circulatorio, condicionando una tendencia a la hipofosfatemia (hipoP) y a la hipocalcemia (hipoCa). Esta alteración produce un aumento compensatorio de la PTH, es decir, un hiperparatiroidismo (HiperPTH) secundario. Este HiperPTH producirá un aumento de los

	Jonsson et al <sup>387</sup>	O'Sullivan et al <sup>384</sup>	Vandyke et al <sup>385</sup>	Berman et al <sup>381</sup>
<b>N</b>	17	9	14	19
<b>P04 sérico</b>	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Disminuido
<b>P04 urinario</b>	Sin cambios	Aumentado	-	-
<b>PTH</b>	Aumentada	Aumentada	Aumentada	+/-
<b>Osteocalcina</b>	Disminuida	Disminuida/normal	Disminuida	Disminuida
<b>Densidad ósea trabecular</b>	Aumentada (columna)	Aumentada (columna)	Aumentada (columna)	Aumentada (columna)
<b>Densidad ósea cortical</b>	Aumentada (radial,tibia)	Sin cambios (fémur)	Disminuido (fémur)	Disminuido (fémur)

Tabla 44. Fosfato, PTH, osteocalcina (marcador de formación ósea), y densidad ósea, en el seno de tratamiento con imatinib.

niveles de calcio sérico a través de distintos mecanismos (aumento de absorción intestinal de calcio, aumento de 1-25 vitamina D, aumento de actividad osteoclástica con reabsorción de hueso, y reducción de calciuria). Sin embargo, también producirá aumento de la fosfatemia (la reducción de la calciuria se produce en parte por intercambio con fosfato, y por ende aumentando la eliminación de fósforo), y con ello empeorará la hipofosfatemia que suele ser la alteración más marcada en estos pacientes. Otros mecanismos que pueden influir en la aparición de alteraciones del metabolismo P-Ca, son la tendencia a descenso de niveles de vitamina D, y un efecto tubular directo inductor de hiperfosfatemia, que en parte puede estar mediado también por inhibición de c-kit. Un esquema de la fisiopatología de las alteraciones del metabolismo P-Ca en el seno del tratamiento con ITC de presenta en la Figura 12.

Recomendaciones de manejo: se deben medir niveles de calcio, fosforo y PTH antes y durante el tratamiento, con imatinib y con nilotinib, cada 3-6 meses. En caso de hipofosfatemia o hipocalcemia moderada-severa o sintomáticas se deben administrar tratamiento con suplementos de P y/o Ca. También se debe corregir la hipovitaminosis D. En casos de hiperparatiroidismo mantenido se debe considerar la realización de densitometría ósea.

#### 6.4.4 Alteraciones tiroideas

Las alteraciones tiroideas son un efecto bien conocido con múltiples ITC incluyendo los utilizados en LMC, pero también con muchos otros como sunitinib, sorafenib, pazopanib, vandetanib, axitinib, motesanib y tivozanib<sup>396</sup>. Así se han descrito diversos casos

clínicos de hipotiroidismo (de novo o empeoramiento de hipotiroidismo previo) tanto con imatinib como con nilotinib<sup>397,398</sup>. Igualmente se han descrito casos de tiroiditis con imatinib y con nilotinib<sup>399,400</sup>. Con imatinib una serie prospectiva de 16 pacientes mostró variaciones significativas en los niveles de TSH, T3, y antitiroglobulina, aunque sin cambios en T4 y anti TPO, y lo que es más importante, sin repercusión clínica<sup>401</sup>. Así mismo distintas series y casos clínicos han mostrado que existe una interacción significativa de imatinib con levotiroxina que reduce los niveles de esta última y que por lo tanto con frecuencia condiciona la necesidad de aumentar su dosis<sup>128,398</sup>.

En una serie de 73 pacientes con LMC tratados con distintos ITC el 45% tuvieron alguna alteración en las pruebas de función tiroidea, tanto hipo como hipertiroidismo, en la mayoría de los casos (74%) sin repercusión clínica. El porcentaje de alteraciones con imatinib, nilotinib y dasatinib fue del 25%, 55% y 70% respectivamente<sup>402</sup>. Sin embargo existen también algunas series que no han mostrado alteraciones tiroideas relevantes en pacientes tratados con imatinib<sup>403</sup>.

Por último disponemos de una serie de 20 pacientes tratados con ponatinib en la que el 25% desarrollaron alteraciones tiroideas, 15% requiriendo tratamiento, aunque alguno de estos pacientes habían sido sometidos también a trasplante alogénico<sup>404</sup>.

#### 6.4.5 Efectos adversos renales

Los ITCs pueden producir nefrotoxicidad por mecanismos y con incidencias variables tal y como se describe

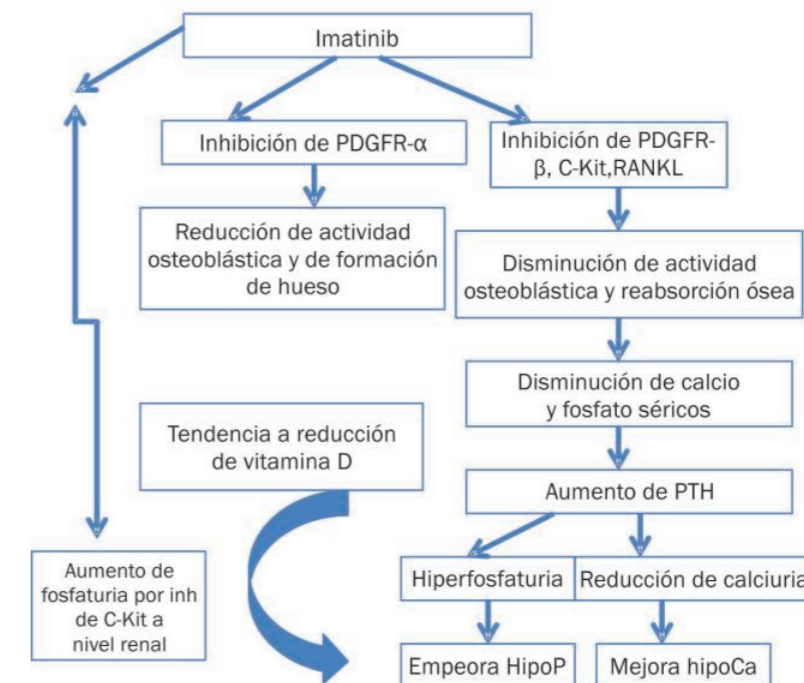


Figura 12. Patogenia de las alteraciones del metabolismo Fosfo-Cálcico.

en la Tabla 45. A continuación se exponen los datos disponibles para cada uno de estos fármacos.

**Imatinib:** Inicialmente se consideró que la insuficiencia renal (IR) inducida por imatinib era un evento raro, y en los estudios iniciales en fase crónica o blástica la incidencia estimada era < de 1%<sup>405,406</sup>. También la información incluida en la página web de información médica de Novartis Oncology (www.oncologymedicalservices.com) comunicaba una incidencia de alteraciones de función renal de un 1,6% en 1.234 pacientes con LMC. Así mismo, no se comunicaron casos de IR en 553 pacientes con LMC tratados en primera línea en el ensayo IRIS, con 5 años de seguimiento<sup>185</sup>. Sin embargo, ahora es bien conocido que imatinib puede ocasionalmente producir fracasos renales potencialmente irreversibles, y que el tratamiento a largo plazo puede producir disminuciones significativas del aclaramiento de creatinina.

A corto plazo se han descrito múltiples casos de IRA aguda (IRA) por distintos mecanismos. Se han descrito casos de síndrome de lisis tumoral especialmente en pacientes en fase avanzadas<sup>407,408</sup>. Así mismo se han descrito casos de IRA probablemente asociados a necrosis tubular aguda (NTA) o nefritis intersticial. En un estudio con 105 pacientes tratados con imatinib tras interferón un 7% desarrollaron IRA, y la mayoría de los pacientes no recuperaron función renal normal<sup>409</sup>. Se han publicado múltiples casos de IRA asociada a imatinib, muchos reversible tras la suspensión y sin recurrencias al introducir nilotinib<sup>410-412</sup>, pero también se han descrito casos con mala evolución y necesidad de hemodiálisis<sup>413</sup>. Se han descrito otras formas de daño renal con imatinib como la purpura trombótica trombocitopénica<sup>414,415</sup>, la vacuolización tubular<sup>416</sup>, síndrome de Fanconi<sup>395</sup>, y el síndrome nefrótico<sup>417</sup>.

A largo plazo, múltiples estudios han demostrado una significativa tendencia a la reducción del filtrado glomerular en pacientes tratados con imatinib. Así en una serie 105 pacientes la media de disminución de filtrado glomerular anual fue de 2,77 ml/min/1,73/m<sup>2</sup>, y un 12% de los pacientes desarrollaron IR Crónica (IRC)<sup>409</sup>. Del mismo modo, un estudio con 85 pacientes con al menos 5 años de tratamiento con imatinib, mostró un descenso significativo del filtrado glomerular, más acusado en pacientes mayores y con peor función renal basal. Se observó también una asociación estadísticamente significativa con el descenso de hemoglobina, confirmando que la alteración renal puede jugar un papel en la anemia, muy frecuente en estos enfermos. Los pacientes que suspenden el tratamiento mostraron una tendencia significativa a mejorar función renal y hemoglobina<sup>418</sup>.

Aunque todos estos estudios sugieren un daño renal directo con el uso de imatinib, otros estudios cuestionan esta posibilidad. Así, disponemos de un modelo de nefrotoxicidad en animales inducida por administración

de suero con anticuerpos anti membrana basal, donde la administración de imatinib produjo un claro efecto nefroprotector<sup>419</sup>. Y de modo más importante, algunos estudios parecen mostrar que la elevación de creatinina que se produce en enfermos con tratamiento prolongado con imatinib no traduce un verdadero daño renal, y en realidad se produce por interferencia con proteínas transportadoras de la creatinina (OCT-2, MATE-1), que serían responsables del aclaramiento de un 10-40% de la creatinina. Imatinib sería capaz de inhibir estos transportadores y por tanto dificultaría el aclaramiento de creatinina y favorecería el aumento de creatinina en suero de forma espuria, sin un verdadero daño renal<sup>420,421</sup>. Pero lo cierto, es que también disponemos de estudios en animales a los que se administran dosis altas de imatinib, donde se muestra un verdadero daño renal, con peroxidación lipídica, aumento de especies reactivas de oxígeno, y parámetros de daño mitocondrial. Anatomopatológicamente se aprecia necrosis y nefritis intersticial. Aunque estos hallazgos ponen de manifiesto la potencial nefrotoxicidad de imatinib, su aplicación a la práctica habitual es más dudosa considerando que se aplicaron dosis de imatinib de 100 mg/kg, muy superiores a las usadas en pacientes<sup>422</sup>. Y también hay estudios con pacientes de LMC que muestran que en paralelo al empeoramiento de la función renal, se observa aumento de la proteinuria y la b-2-microglobulina urinaria como marcadores de daño tubular<sup>423</sup>. Poniendo todos los datos en conjunto debemos considerar que algunos pacientes pueden tener un cierto aumento espurio de la cifra de creatinina por el mecanismo explicado, pero que imatinib tiene un potencial real de daño renal tanto agudo como crónico.

En cuanto a los potenciales factores de riesgo para daño renal con imatinib descritos en estos estudios destacan la edad, la existencia de hipertensión arterial, diabetes, y el sexo masculino<sup>423,424</sup>.

Por último es importante destacar que a pesar de este potencial efecto renal de imatinib, su administración en enfermos con IRC preexistente parece segura, y tan solo se ha descrito un cierto aumento de toxicidad hematológica con algo más de necesidad de ajuste de dosis<sup>409,424,425</sup>.

**Dasatinib:** la IR no se describe en los ensayos fase I-III con dasatinib<sup>426-429</sup>, pero si se ha comunicado potencial nefrotoxicidad en casos clínicos. Un paciente con crisis blástica, presentó una IRA al pasar de imatinib a dasatinib requiriendo diálisis. El cuadro se resolvió al cambiar de dasatinib a nilotinib<sup>430</sup>. También disponemos en la literatura de un caso de NTA por dasatinib resuelta tras su suspensión<sup>431</sup>, y de otro caso de IRA y derrame pleural resuelto tras la suspensión de dasatinib y paso a nilotinib<sup>321</sup>. También se ha descrito la asociación de dasatinib con Purpura Trombótica Trombocitopénica/Síndrome Hemolítico Urémico, favorecido por un mecanismo autoinmune o por daño tisular directo. En

casos graves puede precisar trasplante renal<sup>368</sup>. Por último, se ha descrito un caso de síndrome nefrótico en un paciente pediátrico que mejoró con la suspensión de dasatinib<sup>417</sup>.

**Nilotinib:** con nilotinib no hay tampoco casos de IR descrita en los estudios fase I y II, pero si hay casos ocasionales de síndrome de lisis tumoral<sup>432,433</sup>. Curiosamente nilotinib se ha mostrado beneficioso en la evolución de la IR de dos modelos distintos de nefrotoxicidad en ratas, gracias en parte a un aparente efecto antifibrótico a nivel renal<sup>434,435</sup>.

**Comparación de nefrotoxicidad de los ITCs:** en una serie amplia de pacientes tratados con imatinib, nilotinib o dasatinib en distintas líneas de tratamiento, el 44% de los tratados con imatinib vs el 20% de los tratados con nilotinib tuvieron una reducción del filtrado glomerular >30%. No hubo diferencias entre nilotinib y dasatinib. En los pacientes que pasan de imatinib a nilotinib o dasatinib se aprecia una tendencia a mejorar el filtrado glomerular<sup>423</sup>. Existen varias series adicionales, alguna con más de 400 enfermos, que muestran un impacto claro de imatinib en el filtrado glomerular, y menos claro o nulo con nilotinib y dasatinib, con los que además se observa una mejoría del filtrado glomerular en enfermos que pasan a estos fármacos tras recibir imatinib. Además en una de estas series la aparición de daño renal se asoció a la aparición de eventos cardiovasculares<sup>424,436,437</sup>.

**Bosutinib:** con bosutinib se han descrito casos ocasionales de IR<sup>438</sup> en un estudio que hace un análisis extenso de 818 pacientes tratados con bosutinib en distintos ensayos se observó una frecuencia de efectos adversos renales de un 9 y 13% en primera y segunda línea. Se observó una clara tendencia a disminución del filtrado glomerular con el tratamiento continuado, más frecuente en líneas sucesivas que en primera línea. Esta tendencia fue similar a la mostrada en un grupo control de enfermos tratados con imatinib en ensayo clínico y

parece reversible con la suspensión del tratamiento<sup>439</sup>. Con bosutinib existe una recomendación formal de ajuste de dosis en pacientes con IR<sup>440</sup>.

**Ponatinib y asciminib:** con estos dos fármacos no existen en la literatura médica publicaciones relevantes sobre posibles toxicidades renales.

**Manejo y prevención:** al inicio del tratamiento con cualquier ITC se debe monitorizar posibles datos de síndrome de lisis tumoral. En el tratamiento a largo plazo se debe monitorizar la función renal especialmente con imatinib, y en menor medida con dasatinib y bosutinib. Probablemente no es necesario con nilotinib, y es incierto con ponatinib o con asciminib. En pacientes con IR severa o diálisis se recomienda una dosis máxima de imatinib de inicio de 400 mg. No disponemos de estudios con nilotinib, dasatinib o con ponatinib en pacientes con IR, pero su escasa eliminación renal hace pensar que el ajuste de dosis resulta innecesario. Nilotinib se puede administrar con seguridad incluso en pacientes con hemodiálisis<sup>441</sup>. Con bosutinib existen indicaciones de ajuste de dosis en función de la función renal<sup>440</sup>. Con ponatinib se recomienda precaución y monitorización en pacientes con aclaramientos < 50 ml/min o IR terminal<sup>442</sup>.

## 6.5 Efectos adversos cardiovasculares

### 6.5.1 Introducción

Una de las toxicidades que ha merecido más atención en las recomendaciones sobre manejo de eventos adversos ha sido la toxicidad cardiovascular<sup>98</sup>. Sin embargo, cuando analizamos la toxicidad de los ITC debemos tener en cuenta la alta incidencia de enfermedad cardiovascular en la población general. El significativo aumento de la supervivencia de los pacientes con LMC y el hecho de que la patología cardiovascular se desarrolle tras varios años de acumulación de factores de riesgo hacen sumamente importante y difícil a la vez, identificar el principal agente causal de un evento cardiovascular.

	Formas de daño renal	Incid de IRA <sup>c</sup>	Incid de IRC <sup>c</sup>	Necesidad de ajuste de dosis
<b>Imatinib</b>	NTA <sup>a</sup> , nefritis intersticial, Síndrome de Fanconi, vacuolización tubular, PTT <sup>b</sup> , síndrome nefrótico	4-7% <sup>409,423,424,436</sup>	10%-37% <sup>409,418,423,439</sup>	No. No usar dosis >400 mg en Acl <30 ml/min o Hd <sup>h</sup> .
<b>Dasatinib</b>	NTA <sup>a</sup> , PTT <sup>b</sup> , síndrome nefrótico	1-4% <sup>424,436</sup>	5-7% <sup>423,424</sup>	No
<b>Nilotinib</b>	Sdr lisis tumoral	0-2% <sup>424,436</sup>	4-8% <sup>423,424</sup>	No
<b>Bosutinib</b>	NTA <sup>a</sup>	Nd <sup>d</sup>	-24% en R/I <sup>f</sup> 439 -10% en 1 <sup>a</sup> L <sup>g</sup> 439	Si: -Acl<50 ml/m: 300-400 mg -Acl<30 ml/m: 200-300 mg

**Tabla 45.** Daño renal por ITCs. Mecanismo, incidencia y ajuste de dosis.  
a: necrosis tubular aguda. b: purpura trombótica trombocitopénica. c: insuficiencia renal aguda. d: no disponible  
e: insuficiencia renal crónica. f: resistentes e intolerantes. g: 1<sup>a</sup> línea. h: hemodiálisis.

### 6.5.2 Prolongación del QTc

Es debido a la acción sobre el canal de potasio hERG, implicado en la repolarización cardíaca y probablemente, sobre todo en el caso de nilotinib, a la inhibición de ciertas cascadas intracelulares dependientes de PI3K que afectarían los flujos de sodio y potasio intracelulares.

Mientras que existen varias fórmulas para calcular el QT corregido, se recomienda utilizar la corrección de Fridericia por ser la que ha utilizado los ensayos clínicos. Un QTc >500 ms aumenta el riesgo de sufrir torsades de pointes de dos a tres veces, así como muerte súbita<sup>443</sup>. La incidencia de un QTc >500 ms es menor al 1% tanto para nilotinib<sup>165</sup> como para imatinib y dasatinib<sup>155</sup>. Si bien se ha relacionado más frecuentemente a nilotinib con alargamiento clínicamente relevante del QT, hasta el momento no se han reportado casos de torsades de pointes. La muerte súbita ocurrió entre el 0,4 y el 0,9% con nilotinib en fases avanzadas de la enfermedad, normalmente en pacientes con factores predisponentes, mientras que no se han comunicado casos de muerte súbita con nilotinib en el ensayo ENESTnd<sup>165</sup>.

**Manejo:** se recomienda realizar un ECG basal previo al inicio de ITC y evitar el uso de nilotinib en pacientes con QTc alargado o riesgo de arritmias.

Tras el inicio del ITC se recomienda realizar, al menos, un electrocardiograma a las 2 semanas del inicio.

En todos los pacientes es importante revisar interacciones medicamentosas (inhibidores de CYP3A4, fármacos que prolongan el QT), así como la corrección de posibles alteraciones hidroelectrolíticas (ver factores de riesgo).

Tras el inicio de tratamiento se pueden plantear dos escenarios en relación con el alargamiento del QT.

1. QTc entre 440 y 500 ms, o aumento de más de 30 ms respecto al valor basal
  - Control estricto con al menos un ECG semanal o cada 2 semanas.
2. QTc > 500 ms o aumento de más de 60 ms respecto al valor basal.
  - Suspensión del tratamiento con ITC.
  - Realizar interconsulta con un cardiólogo.
  - Realizar ECG semanales.
  - Reiniciar el tratamiento con valores de QTc ≤450 ms en dos ECG consecutivos.
  - Si el paciente recibe nilotinib se recomienda reducir la dosis inicial y no volver a aumentarla<sup>98</sup>.

Factores de riesgo:

- Patología cardíaca previa, sobre todo pacientes con síndrome de QT alargado. Por este motivo es imprescindible realizar un ECG basal, previo al inicio de tratamiento. En estos pacientes es preferible no utilizar nilotinib.

- Alteraciones hidroelectrolíticas como la hipopotasemia, la hipocalcemia y la hipomagnesemia.
- Aumento de niveles de nilotinib debido a una ingesta inadecuada sin respetar el período de ayuno, o bien por interacción con fármacos que potencien el efecto del ITC mediante la inhibición del CYP3A4.
- Uso concomitante de fármacos que alarguen el QT y, de esta manera, potencian la toxicidad de nilotinib. Es muy importante revisar toda la medicación asociada y no únicamente los antiarrítmicos, pues muchos fármacos de uso común pueden prolongar directamente el QT. En el capítulo 3 se tratan las interacciones farmacológicas que pueden favorecer la prolongación del QT y las arritmias<sup>444</sup>.

### 6.5.3 Hipertensión arterial (HTA)

El estudio pivotal PACE, realizado en pacientes la mayoría de ellos con más de dos líneas previas de ITC, ya ha ofrecido resultados con un seguimiento de 5 años. Pues bien, la incidencia de HTA a los 2 años es del 30% (grado 2) y del 23% (grado 3)<sup>209</sup>. Las variables que aumentan el riesgo de HTA son la HTA previa, la edad >60 años y un IMC >25 kg/m<sup>2</sup><sup>445</sup>. La HTA no es un problema significativo con los otros inhibidores.

### 6.5.4 Insuficiencia cardíaca

**Imatinib:** Si bien un estudio demostró toxicidad cardíaca con muy altas dosis de imatinib tanto en ratones como *in vitro*<sup>446</sup> los datos clínicos obtenidos de la gran cantidad de pacientes y la extensa experiencia en el uso de este inhibidor, han confirmado que se trata de un fármaco seguro en este aspecto. En el estudio IRIS, tras 5 años de seguimiento, sólo un paciente (<1%) presentó insuficiencia cardíaca congestiva<sup>185</sup>. Por otro lado, un estudio retrospectivo del MD-Anderson que incluía a más de 1.000 pacientes tratados con imatinib observó una incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva del 1,8%, no significativamente diferente frente a un grupo control de similares características demográficas del *Framingham Heart Study*<sup>447</sup>. Algunos trabajos postulan incluso que algunos de los efectos fuera de diana de imatinib sobre PDGFR o KIT por ejemplo, podrían tener un efecto beneficioso en la diabetes o el desarrollo de aterosclerosis<sup>375</sup>.

Los datos clínicos de dasatinib mostraron una frecuencia muy baja de insuficiencia cardíaca y en el estudio DASISION ningún paciente debió suspender el tratamiento por esta causa<sup>155</sup>.

En el estudio ENESTnd, un paciente (<<1%) falleció debido a insuficiencia cardíaca bajo tratamiento con nilotinib, mientras que tanto este como otros estudios prospectivos no mostraron una incidencia significativa de este evento<sup>448</sup>.

En el caso de bosutinib, en el estudio pivotal BELA se

reportó un paciente (<<1%) con insuficiencia cardíaca en la rama de bosutinib y 2 pacientes (1%) en la rama de imatinib<sup>153</sup>. Para pacientes que recibieron bosutinib en 2º y 3º línea de tratamiento, la incidencia de insuficiencia cardíaca de cualquier grado fue de 2% con <0,5% de fallecimientos debido a esta causa<sup>449</sup>.

Ponatinib está indicado en pacientes con LMC que hayan fallado al tratamiento previo con ITC de 2ª G. Es decir, no sólo es el fármaco de elección en 3ª línea<sup>450</sup> sino que es de elección si un paciente es tratado en 1ª línea con un ITC de 2ª G, y hay resistencia al tratamiento.

Fue el estudio pivotal en Fase 2 (PACE), en pacientes refractarios a otros ITCs, el que más nos ha ilustrado en cuanto a la incidencia y severidad de los efectos adversos.

Los problemas más importantes con ponatinib desde el punto de vista de la repercusión clínica son la insuficiencia cardíaca (de forma que su preexistencia contraindica el uso de ponatinib) la hipertensión arterial, la isquemia arterial y la trombosis venosa<sup>209</sup>.

Ponatinib tiene un “Black Box Warning” por haber sido detectado un 8% de insuficiencia cardíaca.

### 6.5.5 Isquemia arterial

Entre los ITC, ponatinib, y, en menor grado nilotinib, son los que más se asocian a isquemia arterial (Tablas 46 y 47, y Figura 13).

#### 6.5.5.1 Enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP)

Entre las isquemias arteriales, la EAOP ha sido uno de los más preocupantes desde que comenzó a reportarse en 2011<sup>451</sup>. En el caso de nilotinib y según el ensayo ENESTnd, la incidencia de EAOP en ambas ramas dosis (300 mg BID y 400 mg BID) fue del 2,5%, mientras que no se observó este evento en la rama de imatinib<sup>165</sup>. El estudio prospectivo el grupo italiano GIMEMA observó (con dosis de nilotinib de 400 mg BID) una incidencia de 5%. La mayoría de los pacientes que sufrieron EAOP tenían, además, otros factores de riesgo cardiovascular<sup>448</sup>.

En cuanto a los pacientes tratados en segunda línea con nilotinib, se observó un 6% de EAOP. En este análisis, la edad media de los pacientes con EAOP fue de 62 años, la mayoría tenía al menos un factor de riesgo

cardiovascular y el tiempo medio desde el inicio de tratamiento hasta la aparición de los síntomas fue de 105 semanas. En la mayoría de los casos fue necesario realizar una intervención vascular<sup>452</sup>.

En general, la gran mayoría de pacientes (75%) que sufren un evento aterosclerótico de cualquier tipo tienen otros factores de riesgo cardiovascular que sin lugar a duda contribuyen significativamente en el desarrollo de esta complicación<sup>448</sup>.

También se ha descrito una mayor frecuencia de alteración en el índice tobillo-brazo (valor <0,9) en pacientes tratados con nilotinib frente a imatinib<sup>212</sup>.

En los últimos años su incidencia y severidad ha disminuido notablemente al ponerse mayor énfasis tanto en el control de los factores de riesgo cardiovascular como en la selección de tratamientos en función del perfil de riesgo de cada paciente. Además, el índice tobillo-brazo, es muy útil en la detección precoz de enfermedad vascular periférica, sobre todo en pacientes asintomáticos.

Es importante mencionar que la EAOP es excepcional en pacientes tratados con imatinib, dasatinib<sup>453</sup> o bosutinib<sup>454</sup>.

#### 6.5.5.2 Cardiopatía isquémica

Los datos sobre imatinib obtenidos de los ensayos pivotaes ENESTnd y DASISION muestran una incidencia de cardiopatía isquémica del 2%, con eventos grado 3-4 que oscilan entre el 1 y el 1,4%, y un fallecimiento reportado.

En el estudio DASISION, un 4% de pacientes sufrieron un evento isquémico cardíaco en la rama de dasatinib frente a un 2% en la rama de imatinib<sup>155</sup>. Sin embargo, esta diferencia no se observó en un metaanálisis de pacientes tratados con dasatinib respecto a lo esperado en la población general de similares características<sup>455</sup>, por lo que actualmente no se considera que dasatinib aumente el riesgo de eventos cardiovasculares.

Por otra parte, en el estudio ENESTnd en el que se comparan dos dosis de nilotinib: 300 y 400 mg BID frente a imatinib, los eventos coronarios se observaron más frecuentemente en ambas ramas de nilotinib, pero sobre todo con las dosis más elevadas, siendo de 3,9% y

Grados	Imatinib	Nilotinib 300 BID	Nilotinib 400 BID	Dasatinib	Bosutinib
Todos	2-2,1% <sup>a</sup>	7,5%	13,4%	5%	0%
Grado 3-4	1-1,8% <sup>a</sup>	4,7%	8,7%	3%	0%

**Tabla 46.** Frecuencia de eventos isquémicos cardiovasculares de todo tipo y grados para imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib. Datos correspondientes de los ensayos pivotaes. En el caso de imatinib, los datos se corresponden a los ensayos ENEST y DASISION. a. Datos correspondientes a DASISION y ENESTnd.

Tipo de evento	Imatinib	Nilotinib 300 BID	Nilotinib 400 BID	Dasatinib	Bosutinib
<b>Cardíaco</b>					
Todos	2-1,8% <sup>a</sup>	3,9%	8,7%	4%	0%
Grado 3-4	1-1,4% <sup>a</sup>	2,2%	6,1%	2%	
<b>Cerebral</b>					
Todos	0-0,4% <sup>a</sup>	1,4%	3,2%	1%	0%
Grado 3-4	0-0,4% <sup>a</sup>	1,1%	2,2%	1%	
<b>EAOP</b>					
Todos	0-1% <sup>a</sup>	2,5%	2,5%	0%	0%
Grado 3-4	0-0,5% <sup>a</sup>	1,4%	1,1%	0%	

**Tabla 47.** Tipos de eventos isquémicos cardiovasculares y grados para los ITCs analizados.

Datos correspondientes de los ensayos pivotaes. En el caso de imatinib, los datos se corresponden a los ensayos ENESTnd y DASISION. a. Datos correspondientes a DASISION y ENESTnd.

8,7% respectivamente<sup>165</sup>. Datos similares se observaron en otro estudio del grupo italiano GIMEMA con dosis de 400 mg BID en primera línea, con una frecuencia del 7%<sup>448</sup>. Independientemente de la contribución de los factores de riesgo cardiovascular, sobre los que indudablemente debe hacerse un abordaje terapéutico activo, la edad de los pacientes aumenta significativamente el riesgo de eventos isquémicos en los pacientes tratados con nilotinib, tal y como se refleja en un subanálisis del ensayo ENEST1st, en el que los eventos isquémicos en pacientes menores de 40 años ocurren en un 0,4%, aumentando a un 5,7% para los pacientes entre 60-74 años, llegando a un 9,6% para los mayores de 75 años<sup>456</sup>.

Finalmente, en el estudio pivotal BELA no se reportaron eventos isquémicos en la rama de bosutinib en primera línea de tratamiento<sup>153</sup>, mientras que cuando este fármaco se utilizó en segunda línea en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib, 3 pacientes (<1%) fallecieron por un evento isquémico cardíaco<sup>449</sup>.

### 6.5.5.3 Otros eventos arteriales

Si bien los datos sobre eventos vasculares cerebrales son escasos, en estudio ENESTnd se observó esta complicación en el 1,4% en la rama nilotinib 300 mg BID y de 3,2% en la rama 400 mg BID, mientras que en la rama de imatinib se reportó en un 0,4% de los pacientes<sup>165</sup>.

### 6.5.5.4 El caso de ponatinib

Como se ha dicho más arriba, ponatinib es el fármaco que más se asocia con eventos isquémicos arteriales. El estudio pivotal PACE, realizado en pacientes la mayoría de ellos con más de dos líneas previas de ITC, ya ha ofrecido resultados con un seguimiento de 5 años.

En este estudio las isquemias arteriales tuvieron una incidencia acumulada a los 11 meses de un 8,9% elevándose hasta el 17% (11,8% graves) dentro de los

2 primeros años y de 30% (siendo 20% graves) a los 5 años. La distribución por sistemas (cardíaco, cerebral y periférico) es similar y además se observa que la mayoría de los eventos son graves<sup>209</sup> (Figura 13).

Es de notar que la mitad de los pacientes con eventos vasculares tuvieron varios eventos<sup>209</sup>.

El tiempo mediano de aparición de eventos isquémicos es menor en el caso de isquemia cardiaca, que es de 14,2 meses, con un intervalo de 0,5-59,7. En el caso de la cerebral es de 22,8 meses (0,4-53,5), y el de la arteriopatía periférica es de 20,5 meses (0,3-58,5).

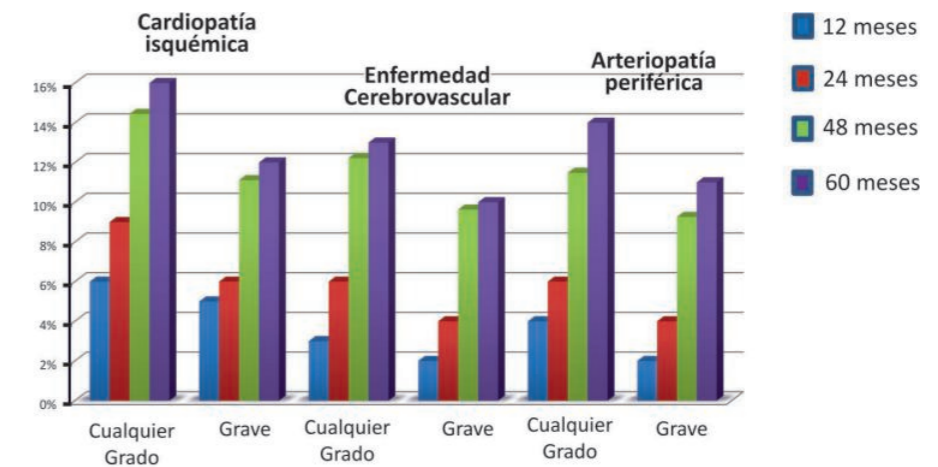
El pronóstico de estos eventos arteriales parece estar en relación con su número. Mientras que, en los pacientes con 1 evento, en el 66% hubo resolución completa, en pacientes con dos eventos la cifra es del 19%.

En la Tabla 48 se señalan las variables asociadas a los eventos isquémicos aparecidos con ponatinib<sup>445</sup>. Se puede observar que la presencia de antecedentes de isquemia es la variable más predictiva, y en segundo lugar, la intensidad de dosis (esta última también asociada a otras toxicidades).

	OR	p
Historia de isquemia previa	2,65	<0,001
Intensidad de dosis <sup>98</sup>	1,7	<0,001
Edad al ponatinib	1,63	<0,001
Diagnóstico-ponatinib	1,5	<0,05
Diabetes	1,6	0,11

**Tabla 48.** Variables asociadas con eventos vasculares en pacientes tratados con ponatinib.

No hay una diferencia significativa en la probabilidad de isquemia arterial según el número de ITC recibidos previamente.



**Figura 13.** Incidencia de los distintos tipos de isquemia arterial Ensayo PACE. Pacientes con LMC en Fase Crónica ≥ 2 líneas previas.

Con respecto a la intensidad de dosis, se ha demostrado que cada decremento de 15 mg al día en intensidad de dosis predice una disminución de cerca el 40% en el riesgo de un evento isquémico arterial. Además sólo un 2-7% de los pacientes en respuesta citogenética mayor y que reducen la dosis, pierden ésta respuesta (en FC: 3%). A diferencia de otros ITC, ponatinib se ha asociado a tromboembolismo venoso, con una incidencia de 6% a los 5 años (5% graves) en LMC-FC (estudio PACE).

### 6.5.5.5 Fisiopatología de los eventos vasculares

No sabemos las dianas moleculares responsables de cada una de las toxicidades, pero tenemos ciertos candidatos plausibles. En cuanto a la cardiotoxicidad, el ABL1 sigue siendo el candidato más mencionado. No es sorprendente que la hipertensión arterial sea frecuente en pacientes tratados con ponatinib, ya que este efecto es común en inhibidores de VEGFR. En cuanto a la isquemia arterial, tanto con nilotinib como con ponatinib, las variables que pueden ser causales en el desarrollo de la isquemia son el perfil previo de riesgo cardiovascular, la mayor edad, el sexo masculino, la dosis, y quizás, la hemopoyesis clonal<sup>98,233</sup>. Hay que señalar que si bien no hay ningún inhibidor de tirosincinasa completamente específico, ponatinib es el inhibidor menos específico, ya que inhibe otras cinasas, como las SRC, FLT3, FGFR, PDGFR, c-kit y VEGFR.

En la Tabla 49 se resumen los mecanismos por los que nilotinib y ponatinib pueden causar isquemia arterial<sup>100,165,208,457-459</sup>.

En cuanto a las dianas moleculares posibles, hay muchas que intervienen en la homeostasis endotelial. En la Figura 14 se describen, y los ITC que interactúan con ellas<sup>208,457</sup>.

Por el número de dianas afectadas, parece explicarse la mayor toxicidad arterial de ponatinib y de nilotinib, pero extraña que dasatinib no esté asociado a más eventos arteriales. Quizás el efecto antiagregante pueda

	Nilotinib	Ponatinib
Antiangiogénico	+	++
Proaterogénico	++	+
Hipertensión	No	Sí
Hiperglicemia	Sí	No
Hipercolesterinemia	Sí	No
Pro-inflamatorio/oxidativo	Sí	?
Hipertrigliceridemia	No	Sí
Depleción mastocitaria (c-KIT)	Sí	Sí
Adhesión plaquetaria mediada por FVW	No	Sí

**Tabla 49.** Mecanismos por los que nilotinib y ponatinib pueden causar isquemia arterial<sup>100,165,208,457-459</sup>.

Hipótesis	
•	Inhibición eje VEGF (P)
•	Moléculas de Adhesión (N,P)
•	Inhibición DDR (I,D,N)
•	Pro-inflamatorio/pro-oxidativo (N)
•	TIE2/TEK (P,N)
•	KIT (I,D,N,P)
•	PDGFR (I,D,N,P)
•	FLT-3 (P)
•	CSF1R (I,N,B,D,P)
•	FGFR (P)
•	ABL2 (I,N,D,B,P)
•	ROCK (D)
•	VWF: (P)

**Figura 14.**

P: Ponatinib; N: Nilotinib; D: Dasatinib; I: Imatinib; B: Bosutinib

explicar esta discrepancia. Ponatinib tiene un efecto antiagregante, pero parece menor.

### 6.5.6 Recomendaciones en cuanto a la prevención y manejo de los eventos cardiovasculares

La Red Europea de Leucemia (*European LeukemiaNet*)

desarrolló en 2016 unas recomendaciones sobre efectos secundarios de los ITC<sup>98</sup>. El mensaje principal fue que no había ninguna contraindicación que fuese absoluta para el uso de ITC, ya que, cuanto más resistente era la enfermedad, más importante era la eficacia, y menos la potencial toxicidad. Desde el punto de vista del riesgo vascular, se decía que era mayor con ponatinib, luego con nilotinib, y luego los demás ITC.

Recomendaban el uso de la clasificación europea: <http://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/CVD-Prevention-in-clinical-practice-European-Guidelines-on>.

En el caso de la arteriopatía periférica, la escala Rutherford.

Hay que tener en cuenta que en el momento que se escriben estas líneas se han publicado los primeros resultados con asciminib, un inhibidor alostérico que es el más específico para *BCR-ABL*, de todos los inhibidores, y que tiene tres características, la primera, el tener una toxicidad muy baja, segundo, el que el espectro de inhibición no incluye dianas vasculares, y tercero, que es eficaz contra la mutación T315I, hasta ahora solo sensible al ponatinib<sup>87</sup> (ver capítulo 15 sobre nuevos fármacos).

En todo caso, para este manual, hemos combinado las recomendaciones de ELN2016 y las que los autores de este capítulo consideramos más adecuadas. No obstante, la Tabla 50 recoge las recomendaciones de otros autores.

#### 6.5.6.1 Prevención de la cardiotoxicidad

En el paciente candidato a ponatinib, se deben determinar de forma inicial los niveles de presión arterial y realizar un ITB, ECG y ecocardiograma.

Si ponatinib es la única opción en un paciente con disfunción cardíaca, la RMN cardíaca sólo es útil si la ecocardiografía es dudosa.

#### 6.5.6.2 Problemas de ritmo y de QT

En cuanto al QT, se aplicarán las mismas recomendaciones que con nilotinib.

En caso de fibrilación auricular, si ponatinib es la única opción, se recomienda utilizar una aproximación estándar, es decir anticoagular si los pacientes tienen  $CHA_2DS_2VASC \geq 1$  y considerar de alto riesgo hemorrágico si el  $HASBLED \geq 3$ . No se recomienda anticoagular a pacientes recuento de plaquetas menor de  $50 \times 10^9/L$ .

#### 6.5.6.3 Prevención de los eventos vasculares

Recomendamos la detección y corrección de los FRCV, sin retrasar el inicio de ITC. Se recomienda una

valoración del riesgo cardiovascular basal de cada paciente, incluyendo glucemia, HbA1c, perfil lipídico (colesterol, LDL, HDL, triglicéridos) y creatinina.

Enfatizamos la necesidad de que un especialista en problemas vasculares (cardiólogo, angiólogo o en su ausencia, internista experto) se ocupe del paciente desde el inicio, y especialmente si este va a ser tratado con ponatinib o nilotinib.

Se recomienda además de la palpación de pulsos periféricos, realizar un estudio basal mediante el índice tobillo-brazo, o bien un estudio doppler arterial en todos los pacientes mayores de 65 años o en aquellos menores de 65 años con factores de riesgo cardiovascular o con síntomas de enfermedad vasoclusiva.

En pacientes de riesgo vascular moderado, alto, y muy alto riesgo recomendamos además realizar Doppler carotídeo y determinación del calcio coronario.

En el caso de ponatinib, se tendrá en cuenta, si previamente había recibido otros fármacos que causan daño vascular (IFN alfa, nilotinib).

Recientemente, las autoridades de la UE han detectado una alarma de seguridad de disecciones arteriales y aneurismas relacionados con varios inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (efecto de clase). Afirman que este tipo de inhibidores, ponatinib incluido, pueden desencadenarlos. Por lo tanto, antes de prescribir ponatinib se tendrá en cuenta el antecedente de HTA y de aneurisma. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>.

Por otra parte, dado que la disminución de la dosis disminuye el riesgo de isquemia arterial, se reducirá la dosis a 15 mg en el caso de al menos respuesta citogenética mayor, máxime si el riesgo cardiovascular no es bajo, si ha habido otros efectos adversos, si el tiempo de obtención de la respuesta ha sido corto, y si tiene buena respuesta molecular.

No tenemos evidencia de que la antiagregación sea beneficiosa o perjudicial en la prevención primaria de la isquemia arterial asociada al uso de ITCs.

#### 6.5.6.4 Manejo de los eventos vasculares que suceden mientras reciben tratamiento con ITC

De forma general, hay que sopesar las siguientes variables: severidad del evento, factores de riesgo cardiovasculares, comorbilidades y profundidad de la respuesta, de forma que cuanto mejor y más duradera sea la respuesta, más fuerza tendrá nuestra decisión de suspensión.

En cuanto a la aparición de EAOP durante el tratamiento con un ITC, el manejo del paciente depende de la severidad de esta y de la profundidad de la respuesta. Si la EAOP es leve, bajo tratamiento con ponatinib o nilotinib, se recomienda el cambio de inhibidor tomando en cuenta la respuesta alcanzada y la posibilidad de manejo con otro inhibidor, mientras que, en caso de EAOP severa, es decir, que requiera intervención médica e intervencionista, el cambio de ITC debe hacerse sin demoras. En el caso de pacientes bajo tratamiento con imatinib, dasatinib o bosutinib, actualmente no hay recomendaciones de cambio de inhibidor debido a la falta de datos que indiquen un aumento de riesgo de desarrollar patología oclusiva arterial en estos pacientes. En cuanto a la aparición de otros eventos isquémicos arteriales mientras el paciente recibe ponatinib o nilotinib, nuestra recomendación es la misma que para la EAOP. Si el paciente recibe otros inhibidores, lo mismo. En todo caso, estos pacientes deben manejarse de acuerdo con las recomendaciones generales emanadas por las guías de los expertos cardiovasculares correspondientes.

#### 6.5.7 Elección de ITC según riesgo vascular

En cuanto a la elección de ITC en 1ª línea en pacientes con RCV alto o muy alto, es preferible usar imatinib o dasatinib, aunque se puede utilizar nilotinib tras sopesar cuidadosamente los riesgos y beneficios. En cualquier caso, ponatinib no era aconsejable si el paciente tiene previa arteriopatía periférica, y el nilotinib tampoco lo es si la arteriopatía es severa.

En el caso de pacientes con previa coronariopatía o isquemia cerebral, los expertos de la ELN no daban medidas específicas, pero afirmaban que, dada la similitud patogénica con la arteriopatía periférica, era aconsejable usar el nilotinib y el ponatinib con precaución<sup>98</sup>.

Si el paciente es candidato indiscutible a ponatinib, nos podemos encontrar con que el paciente tiene historia de AIT, angina inestable o EAOP asintomática. En ese caso ponatinib no estaría contraindicado, ya que la supervivencia que ofrece ponatinib es superior a la tasa de mortalidad a 5 años de estos eventos. Sin embargo, estaría contraindicado si hubiese historia previa de infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular, o EAOP sintomática. En estos casos podría ser de interés el uso de asciminib<sup>87</sup>.

#### Recomendaciones de otros autores

Ver Tabla 50.

#### Recomendaciones de otros autores

##### Prevención de los eventos vasculares según NCCN<sup>232</sup>

- Respecto al uso de ponatinib, recomiendan la detección de RCV, y en caso de que los hubiera, referir a un cardiólogo para su corrección antes de comenzar ponatinib. Asimismo, recomiendan el uso de la dosis de 30 mg al día en pacientes con RCV, y que se considere el uso de aspirina si no hay contraindicación.

##### Prevención de los eventos vasculares según otros expertos

- Un grupo multidisciplinar italiano ha elaborado unas recomendaciones para la prevención de eventos cardiovasculares asociados al ponatinib. Estas recomendaciones hacen hincapié en la colaboración con cardiólogos y angiólogos, y en una meticolosa evaluación y corrección de los RCV.
- Recomiendan profilaxis primaria con aspirina 75-100 mg al día o clopidogrel 75 mg al día en todos los pacientes, y evaluación de RCV por especialista mediante clínica, ECG e IBT, a 1, 3 a 6, y 12 meses, con doppler de TSA y de miembros inferiores a los 6 y 12 meses<sup>460</sup>.
- Un grupo de expertos fue reunido bajo los auspicios de Ariad y de Takeda, a fin de discutir cual podía ser el manejo de la dosis de ponatinib a fin de maximizar el cociente beneficio/riesgo. Concluyeron que, a la espera de los resultados del ensayo aleatorizado que compara varias dosis, las variables que debían informar esta decisión eran el estado de la LMC, estado mutacional, y riesgo cardiovascular.
- La mayoría se inclinaban a comenzar con 30 mg al día, y algunos preferían iniciar con 45 mg al día, y bajar a 30 mg al día si RCM (o ratio 10%) o RCC (o ratio 1%). Todos estaban de acuerdo en bajar a 15 mg al día si ratio 1%<sup>461</sup>.

##### Elección de ITC según riesgo vascular según NCCN<sup>232</sup>

- Desde la publicación de estas recomendaciones, la NCCN ha publicado sus guías en las que se afirma que en primera línea, imatinib es preferible si el paciente es "older" (no hay definición), con comorbilidades, como enfermedad cardiovascular.
- Asimismo, dicen que nilotinib debe ser usado con cuidado en pacientes con RCV (no mencionan grado) o historia de arteriopatía periférica. Si se confirma la presencia de ésta, recomiendan suspender indefinidamente.

Tabla 50. Recomendaciones de otros autores.



# CAPÍTULO 7

## Manejo de la resistencia a los inhibidores de la tirosina cinasa

### AUTORES

Juan Carlos Hernández Boluda  
Hospital Clínico Universitario-INCLIVA  
Universidad de Valencia, Valencia

Francisco Cervantes Requena  
Corporació Sanitària Clínic, Barcelona

### 7.1 Factores a considerar para seleccionar el tratamiento de segunda línea

Los criterios de fallo al tratamiento, las recomendaciones de cuándo cambiar de fármaco y las evaluaciones necesarias previas al cambio se describen en el capítulo 5. Es importante realizar un estudio medular para determinar adecuadamente la fase de la LMC y documentar una posible evolución clonal. Además, el estudio mutacional de *BCR-ABL1* debe hacerse en todos los casos con resistencia, dado que puede ayudar a la selección del mejor tratamiento. Por otro lado, no debemos olvidar comprobar si la adherencia al tratamiento ha sido correcta, particularmente en pacientes con buena respuesta inicial que la pierden tardíamente.

De cara a la elección del tratamiento de segunda línea, deben tenerse en cuenta las comorbilidades del paciente que puedan predisponer a la aparición de toxicidades, los efectos adversos observados con el inhibidor previo, las posibles interacciones medicamentosas, aspectos relacionados con la potencial adherencia al tratamiento, el estudio de mutaciones de *BCR-ABL1* y el ITC empleado en primera línea<sup>18</sup>.

Así, el antecedente de diabetes mellitus u otros factores de riesgo cardiovascular no controlados, pancreatitis o eventos isquémicos hace desaconsejable el uso de nilotinib, mientras que la patología cardiopulmonar de base, las enfermedades autoinmunes o la presencia de factores de riesgo de sangrado hacen menos recomendable el uso de dasatinib<sup>98</sup>. A su vez, cabe tener en cuenta que la diarrea y la elevación de enzimas hepáticas son frecuentes con bosutinib, mientras que la pancreatitis, la hipertensión arterial y, especialmente, los fenómenos isquémicos lo son con ponatinib. Con todo, en la mayoría de los pacientes no se da ninguna de estas circunstancias que pueden ayudar en la toma de decisión.

En general, no se ha descrito intolerancia cruzada entre los distintos ITCs, salvo quizá para la trombopenia, que en realidad refleja una pobre reserva medular y es un factor de mal pronóstico en cualquier caso<sup>98</sup>. Sin embargo, en la práctica clínica hay situaciones en que puede ser útil conocer en profundidad el perfil de toxicidad de los distintos ITCs a la hora de seleccionar el tratamiento de

segunda línea. Por ejemplo, en caso de hepatotoxicidad con el ITC de primera línea, sería razonable optar por dasatinib, en lugar de nilotinib o bosutinib. Si el efecto adverso observado con el primer ITC fue derrame pleural (complicación frecuente con dasatinib), cabría esperar un mayor riesgo de recurrencia si se usa bosutinib que el resto de ITCs. Esta selección cuidadosa puede ayudar a garantizar la adherencia futura al nuevo tratamiento.

Las mutaciones de *BCR-ABL1* están presentes en alrededor de un tercio de los pacientes resistentes en fase crónica y en dos tercios de los resistentes en fases avanzadas de la LMC. La aplicación de técnicas de secuenciación masiva (NGS) permite aumentar la probabilidad de detección de mutaciones con respecto a la técnica de Sanger<sup>65</sup>. Con todo, si nos basamos en la información clínica disponible y no solo en los estudios de sensibilidad in vitro, existe un número reducido de mutaciones en *BCR-ABL1* cuya detección puede ayudar a seleccionar el ITC de 2ª línea (Tabla 51)<sup>18</sup>. Por ello, en la práctica clínica el perfil mutacional determina la elección del tratamiento de rescate en una minoría de casos (~10-20%).

No hay datos disponibles del resultado del tratamiento de segunda línea en caso de fracaso a nilotinib, dasatinib o bosutinib en primera línea (~10-15% de resistencias primarias durante el primer año)<sup>462</sup>, pero cabe pensar que esta situación entraña un mayor riesgo que cuando el fármaco inicial es imatinib. Los ITCs de segunda generación son más potentes que imatinib y tienen además un espectro más restringido de mutaciones resistentes, lo que supone a priori una mayor dificultad a la hora de contrarrestar los mecanismos de resistencia subyacentes. Por este motivo, debe considerarse la opción del trasplante alogénico en los pacientes jóvenes con resistencia al tratamiento de primera línea con ITCs de segunda generación, en ausencia de una mutación de *BCR-ABL1* sensible a los otros fármacos disponibles<sup>18</sup>.

### 7.2 Seguimiento y criterios de respuesta al tratamiento de segunda línea y posteriores

Los criterios de respuesta al tratamiento con ITCs de 2ª línea son los mismos que los recomendados por la *European LeukemiaNet* (ELN) para la primera línea<sup>18</sup> (Tabla 52). La definición de respuesta aceptable a la 3ª, 4ª o 5ª línea de tratamiento depende de las

Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib	Ponatinib
T315I	T315I/A	T315I	Mutaciones compuestas*
Y253H	F317L/V/I/C	F317L	
E255K/V	V299L	V299L	
F359C/V			

**Tabla 51.** Mutaciones de *BCR-ABL1* con menor sensibilidad a los distintos ITCs.

\*Determinadas mutaciones compuestas (E255K/T315I, E255V/F317I) se han asociado a resistencia clínica en pacientes tratados con ponatinib.

Tiempo	Respuesta óptima	Signos de alerta	Fracaso
Basal	NA	Citogenética de alto riesgo Índice ELTS de alto riesgo	NA
3 meses	<i>BCR-ABL</i> < 10%	<i>BCR-ABL</i> >10%	<i>BCR-ABL</i> >10% confirmado 1-3 meses después
6 meses	<i>BCR-ABL</i> < 1%	<i>BCR-ABL</i> >1%-10%	<i>BCR-ABL</i> >10%
12 meses	<i>BCR-ABL</i> < 0,1%	<i>BCR-ABL</i> >0,1%-1%	<i>BCR-ABL</i> >1%
En cualquier momento	RMM estable ( <i>BCR-ABL</i> < 0,1%)	Pérdida de RMM	<i>BCR-ABL</i> >1% Nuevas mutaciones Alt. citogenéticas de alto riesgo en células Ph

**Tabla 52.** Criterios de respuesta al tratamiento de segunda línea según las recomendaciones de la *European LeukemiaNet*<sup>28</sup>.  
NA: no aplicable.  
ELTS: EUTOS Long-Term Survival.

características de cada paciente pero, por lo general, un nivel de *BCR-ABL1* >1% o la ausencia de respuesta citogenética completa se consideran grados de respuesta insuficientes para alcanzar una supervivencia óptima. Cabe recordar, que si bien son útiles como indicadores de eficacia del tratamiento<sup>463</sup>, las decisiones terapéuticas deben individualizarse, sobre todo en lo que hace referencia a la indicación de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

### 7.3 Resultados del tratamiento con ITCs de segunda generación tras fallo a imatinib

En primer lugar, se debe destacar que en los pacientes con respuesta inadecuada a imatinib a la dosis estándar (400 mg/día), la recomendación es cambiar a un ITC de 2ª generación en lugar de escalar la dosis de imatinib (nivel de evidencia 1++, recomendación A)<sup>427</sup>. La Tabla 53 muestra los resultados del tratamiento con ITCs de 2ª generación tras fallo a imatinib<sup>236,464,465</sup>. Ningún estudio ha comparado directamente la eficacia y seguridad de los distintos ITCs como tratamiento de segunda línea. Como puede verse, alrededor de la mitad de los pacientes obtienen una respuesta citogenética profunda, pero menos de un tercio del total mantiene el fármaco de segunda línea a largo plazo. Cabe decir, no obstante, que los resultados de estos ensayos clínicos no pueden extrapolarse directamente a la situación actual. Así, en los ensayos clínicos una proporción significativa de los pacientes tratados con dasatinib o nilotinib tenían una enfermedad de larga evolución por la que habían recibido otros tratamientos antes de imatinib y muchos de ellos habían perdido la respuesta citogenética o hematológica a imatinib. Por el contrario, en la actualidad los pacientes han recibido de entrada imatinib y el cambio de tratamiento se realiza generalmente de forma más precoz. A esto han contribuido tanto el acceso rápido a los distintos ITCs

aprobados como la aplicación de las recomendaciones de monitorización de la respuesta, fundamentalmente en los primeros 18 meses de tratamiento. En este sentido, existe evidencia de que el cambio precoz al ITC de 2ª generación en caso de respuesta inadecuada a imatinib se asocia a mejores resultados<sup>466</sup>.

Según la experiencia del grupo del Hammersmith<sup>207</sup>, los factores más determinantes para predecir la respuesta citogenética al tratamiento de rescate con ITCs de 2ª generación serían los siguientes: a) el grado de respuesta citogenética alcanzado con imatinib (RCC, 0 puntos; 1-94% metafases Ph, 1 punto; > 95% metafases Ph, 3 puntos); b) el grupo de riesgo de Sokal (bajo, 0 puntos; intermedio-alto, 0,5 puntos); y c) el antecedente de neutropenia recurrente de grado 3-4 durante el tratamiento con imatinib que obliga a reducir dosis (no neutropenia, 0 puntos; neutropenia recurrente, 1 punto). De acuerdo con esta escala pronóstica, la probabilidad acumulada de obtener una RCC con el ITC de 2ª línea sería del 100% (bajo riesgo: < 1,5 puntos), 52% (riesgo intermedio: 1,5-2,5 puntos) y 14% (alto riesgo: >2,5 puntos), respectivamente.

Por otro lado, varios grupos han demostrado recientemente que la detección de múltiples mutaciones de *BCR-ABL1* en el momento del cambio de fármaco a un ITC de 2ª generación se asocia a una peor respuesta al tratamiento, incluso si cada una de ellas es individualmente sensible in vitro al fármaco seleccionado<sup>467,468</sup>. Este hecho refleja probablemente la existencia de una mayor inestabilidad genómica en estos casos.

Por último, al igual que sucede con el tratamiento de primera línea, se ha descrito que la respuesta molecular obtenida con el ITC de 2ª generación a los 3 meses puede anticipar los resultados a largo plazo<sup>469,470</sup>.

	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib
Seguimiento, años	6	4	5
Mismo tratamiento en último control	31%	30%	40%
Tasa de RCC	50%	45%	50%
SRV libre de progresión	49% a 6 años	57% a 4 años	NR**
SRV global	71% a 6 años	78% a 4 años	84% a 5 años

**Tabla 53.** Resultados del tratamiento de segunda línea con ITCs tras fracaso a imatinib\*.

RCC: respuesta citogenética completa. NR: no reportada.

\*Dasatinib, 100 mg/día; nilotinib, 400 mg/12h; bosutinib, 500 mg/día.

\*\*Probabilidad de mantener la RCC a 5 años del 69%. Incidencia acumulada de progresión o muerte a 5 años del 19%.

### 7.4 Resultados del tratamiento farmacológico de tercera línea y posteriores

Se ha comunicado la experiencia con bosutinib en tercera línea de tratamiento en una serie de 118 pacientes con LMC en fase crónica<sup>248</sup>. Con una mediana de seguimiento de 33 meses, la tasa de RCC y de RCC fue del 40% y del 32%, respectivamente. Sin embargo, únicamente un 19% de los pacientes continuaban con el fármaco en el último control. La supervivencia global a los dos años fue del 84%. Asimismo, se han publicado recientemente los resultados del uso de este fármaco en cuarta línea en 62 pacientes con LMC que habían fallado al tratamiento con imatinib, nilotinib y dasatinib<sup>471</sup>. Con una mediana de seguimiento de 14 meses, la tasa de RCC y RMM fue del 25% y del 24% respectivamente. La supervivencia libre de evento y de progresión fue del 68% y del 85%, respectivamente. Los efectos adversos más destacados fueron el derrame pleural y la diarrea, que obligaron a suspender el tratamiento en el 16% de casos.

En un ensayo clínico internacional de fase 2, 39 pacientes con LMC en fase crónica que habían fracasado tanto a imatinib (resistencia 85%, intolerancia 15%) como a dasatinib (resistencia 31%, intolerancia 67%, no definido 2%) recibieron tratamiento con nilotinib<sup>464</sup>. Tras un seguimiento mediano de 12 meses, un 56% de los pacientes continuaban con nilotinib, con una tasa de RCC del 24% y una supervivencia libre de progresión estimada a los 18 meses del 59%. El grupo del MD Anderson ha publicado los resultados del uso de nilotinib o dasatinib en tercera línea en una serie de 25 pacientes con LMC en fase crónica<sup>472</sup>. Seis enfermos obtuvieron una RCC (24%), si bien ésta duró más de 12 meses en solo 3 casos. Más recientemente, se han publicado los resultados de un estudio multicéntrico italiano que incluyó 80 pacientes con LMC (85% en fase crónica) tratados con nilotinib o dasatinib en tercera línea<sup>473</sup>. Con una mediana de seguimiento de 14 meses, la tasa de RCC fue del 17%, si bien la mayoría de las respuestas fueron transitorias. Al igual que en la serie de Houston, una elevada proporción de pacientes desarrolló nuevas mutaciones de *BCR-ABL1* durante el seguimiento. Con

todo, la supervivencia global y libre de evento a los 30 meses en los pacientes tratados en fase crónica fue del 98% y del 76%, respectivamente.

El ensayo clínico PACE evalúa los resultados de ponatinib en una serie de 257 pacientes con LMC en fase crónica tras fracaso a dos o más ITCs<sup>249</sup>. Si bien el seguimiento es todavía limitado, es destacable que el 60% de los enfermos de una población de tan alto riesgo continuaran con ponatinib en el último control. La tasa de RCC fue del 56% y del 39% tras dos o tres ITCs, respectivamente. El 91% de los pacientes que obtuvieron al menos un RCC la mantuvieron al año de tratamiento. De forma llamativa, se registraron mejores respuestas en los pacientes con la mutación T315I (tasa RCC: 69%). La supervivencia libre de progresión fue del 80% a los 12 meses. Por tanto, ponatinib es el ITC que ha mostrado una mayor eficacia en este contexto clínico. Con todo, resulta preocupante la elevada incidencia de eventos isquémicos registrada en este estudio, principalmente arteriales (~ 17% de cualquier grado), a pesar del corto seguimiento de la serie (~ 2 años). Por ese motivo, se están realizando estudios de optimización de dosis de ponatinib (reducción de dosis a 15 mg o 30 mg/día) en pacientes respondedores, al objeto de prevenir las complicaciones vasculares.

Por tanto, a pesar de la heterogeneidad de los estudios anteriores, se puede concluir que en alrededor de una cuarta parte de los pacientes con LMC en fase crónica tratados con nilotinib, dasatinib o bosutinib en 3ª línea es posible aún obtener respuestas citogenéticas profundas. Sin embargo, éstas no suelen ser duraderas, salvo en casos de intolerancia a ITCs previos o presencia de alguna mutación de *BCR-ABL1* susceptible de inhibición con el nuevo fármaco. Los resultados son mejores con ponatinib, pero su potencial toxicidad vascular es motivo de preocupación. En este sentido, los resultados preliminares de asciminib<sup>86</sup>, un inhibidor alostérico de *BCR-ABL1*, en pacientes resistentes o con mutación T315I son prometedores. El uso de este fármaco en monoterapia o en combinación con otros ITCs podría permitir controlar la enfermedad en esta

situación. Con todo, la opción del trasplante alogénico debe considerarse en los pacientes jóvenes que hayan fracasado al tratamiento con dos ITCs y en aquellos con mutación T315I que presenten una respuesta inadecuada o toxicidad con ponatinib.

### 7.5 Conclusiones

- A medio plazo, alrededor de un tercio de los pacientes con LMC en fase crónica experimentan fallo al ITC de primera línea debido a intolerancia o resistencia.
- La resistencia al tratamiento de primera línea comporta un elevado riesgo de progresión a fases avanzadas de la enfermedad, por lo que debe identificarse precozmente de cara a poder modificar a tiempo el tratamiento inicial.
- Los ITCs de 2ª generación inducen respuestas citogenéticas completas en la mitad de los pacientes resistentes a imatinib. La tasa y duración de las respuestas es mejor si el tratamiento de 2ª línea se inicia de forma temprana tras el fallo a imatinib.
- No hay información del resultado del tratamiento de 2ª línea en caso de fracaso a nilotinib, dasatinib o bosutinib de entrada, pero cabe pensar que esta situación entraña un mayor riesgo que cuando el fármaco inicial es imatinib. Por este motivo, debe considerarse la opción del trasplante alogénico, en ausencia de una mutación de *BCR-ABL1* sensible a los otros fármacos disponibles.
- Estudios de optimización de dosis de nilotinib (300 mg/12h), bosutinib (400 mg/día) y ponatinib (15-30 mg/día; 45 mg/día en fases avanzadas o con mutaciones problemáticas) están en curso, al objeto de mantener su eficacia y reducir los efectos adversos.

# CAPÍTULO 8

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

### AUTORES

Andrés Novo García  
Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca

Blanca Xicoy Cirici  
Hospital Germans Trias i Pujol, ICO Badalona, Barcelona

Rolando Vallansot  
Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona

Juan Carlos Hernández Boluda  
Hospital Clínico Universitario-INCLIVA  
Universidad de Valencia, Valencia

### 8.1 Introducción

Desde el punto de vista clínico, la leucemia mieloide crónica (LMC) se caracteriza por cursar en dos fases: la fase crónica (FC) y las fases avanzadas, que son la fase acelerada (FA) y la fase o crisis blástica (FB). Tanto sus definiciones como el proceso diagnóstico se presentan en el capítulo 1 de este manual.

Hoy en día más del 95 % de los pacientes se diagnostican en FC<sup>474-478</sup>.

La enfermedad dejada a su libre evolución progresa indefectiblemente a fases avanzadas, primero a fase acelerada con un comportamiento más agresivo de la enfermedad y finalmente a fase blástica tras la aparición de células inmaduras. En ocasiones la progresión de la enfermedad cursa directamente de FC a FB sin fase intermedia.

Con la introducción de los ITC ha disminuido drásticamente la evolución de la enfermedad hacia fases avanzadas, ya que sólo alrededor de un 5 % de pacientes que los reciben progresan habiendo disminuido el ratio anual de progresión a CB de 1,5-3,7% hasta el 0,3-2,2%. (CML Study IV)<sup>120</sup> y Swedish CML registry<sup>479</sup>.

En el estudio pivotal IRIS<sup>144</sup> la incidencia de progresión a FB fue el 7,9 % a los 10 años, mientras que en los pacientes que alcanzaron una respuesta molecular mayor fue prácticamente el 0 %.

Con la introducción de los ITC de 2ª generación los resultados han sido mejores todavía, aunque solo en el ensayo ENEST nd<sup>165</sup> la diferencia es estadísticamente significativa en favor de la rama de nilotinib frente a imatinib. En el ensayo DASISION<sup>155</sup> solo existe una tendencia a la menor progresión en la rama de dasatinib. Resultados similares se obtuvieron en la rama de bosutinib en el ensayo BFORE<sup>154</sup>.

### 8.2 Fase acelerada

#### 8.2.1 Información general y diagnóstico

El manejo y tratamiento de los pacientes con LMC en fases avanzadas (acelerada y blástica), sigue siendo a día de hoy un tema no resuelto y uno de los mayores retos en esta patología.

Los resultados del tratamiento en este pequeño subgrupo de pacientes siguen siendo pobres.

En concreto los pacientes con FA evolucionada tras tratamiento alcanzan respuestas hematológicas que rondan el 80% pero solo una supervivencia media de 16 meses<sup>479</sup> y una supervivencia a los 4 años entre el 40-55%. Sin embargo, la supervivencia de los pacientes con FA “de novo” oscila entre el 60-80% a los 6-8 años del diagnóstico.

La primera dificultad ya surge en la propia definición de qué se considera fase avanzada. Aunque nos remitamos a las definiciones ya reseñadas en el capítulo 1 de este manual hay que recordar aquí que existen cuatro clasificaciones principales:

- Clasificación del IBMTR. Registro internacional de trasplante de sangre y médula<sup>480</sup>.
- Clasificación del MD Anderson Cancer Center<sup>481</sup>.
- Clasificación de la OMS (Organización Mundial de la Salud)<sup>482</sup>.
- Clasificación de la *European LeukemiaNet*<sup>235</sup>.

A efectos prácticos y sobre todo a efectos de tratamiento es conveniente diferenciar aquellos pacientes en FA al diagnóstico de aquellos en que la FA acontece por progresión de la enfermedad tras tratamiento específico. En el estudio diagnóstico de la misma nos remitimos al capítulo correspondiente de este manual subrayando en que puede ser preciso la citometría para el estudio de blastos, la biopsia ósea o las pruebas de imagen para descartar cloromas.

En cuanto a factores pronósticos el registro EUTOS que comprende 283 pacientes identifica el número de blastos superior a 20 % (hazard ratio: 2,24, 95% -CI(1,2-4,0) como factor más importante, sin embargo también tienen que tomarse en consideración la edad, hemoglobina, % basófilos y las aberraciones cromosómicas adicionales<sup>483</sup>.

### 8.2.2 Tratamiento

En la actualidad, la aproximación terapéutica depende de si el paciente es diagnosticado de FA de entrada o si esta se produce como evolución de la enfermedad tras tratamiento previo. En general las opciones terapéuticas son similares a la fase crónica, aunque las posibilidades de respuesta y la duración de la misma son menores.

#### 8.2.2.1 Imatinib

El empleo de imatinib alcanza respuestas hematológicas completas (RHC) entre el 60-85 % de los casos, con respuestas citogenéticas completas (RCC) entre el 16-45 % y respuestas moleculares mayores entre el 19-34 %. La supervivencia global (SG) es del 74 % a los 12 meses y entre el 40-50 % a los 5-7 años. Estos resultados claramente inferiores a los pacientes en fase crónica, provienen de pacientes en FA tardía tras años de exposición a quimioterapia y/o interferón.

Los pacientes tratados en FA inicial presentan mucho mejores resultados alcanzando RCC entre el 60-80 % y RMM 45-63%, lo que se traduce en supervivencias mayores.

Los resultados del uso de imatinib en pacientes con LMC FA se muestran en la tabla siguiente (Tabla 55).

Dentro de estos trabajos resaltamos el estudio de Rea et al<sup>489</sup> de 42 pacientes con LMC FA al diagnóstico

Crítica	IBMTR	MDACC	ELN	WHO
<b>Accelerated phase</b>				
<b>Blast (PB or BM)</b>	10-29%	15-29%	15-29%	10-19%
<b>Blasts plus promyelocytes (PB or BM)</b>	>20%	>30% with blasts <30%	≥30% with blasts <30%	-
<b>Basophils (PB)</b>	≥20%	≥20%	≥20%	≥20%
<b>WBC</b>	>100 x 10 <sup>6</sup> /L	>100 x 10 <sup>6</sup> /L	-	unresponsive to tx
<b>Thrombocytopenia</b>	<100 x 10 <sup>6</sup> /L unrelated to therapy	<100 x 10 <sup>6</sup> /L unrelated to therapy	<100 x 10 <sup>6</sup> /L unrelated to therapy	<100 x 10 <sup>6</sup> /L unrelated to therapy
<b>Thrombocytosis</b>	>1.000 x 10 <sup>6</sup> /l unresponsive to tx	-	-	>100 x 10 <sup>6</sup> /L unresponsive to tx
<b>Anemia</b>	Hb<8 g/dL unresponsive to tx	-	-	-
<b>Splenomegaly</b>	unresponsive to tx	unresponsive to tx	-	unresponsive to tx
<b>Cytogenetics</b>	CE, on treatment	CE, on treatment	ACA/Ph+ major route, on treatment	ACA/Ph+ major route, complex karyotype, or 3q26.2 abnormalities, at diagnosis; any new ACA/Ph, on treatment
<b>Response to TKI (provisional criteria)</b>	-	-	-	Failure to achieve CHR to the first TKI, or any hematological, cytogenetic, or molecular indication of resistance to 2 sequential TKIs, or occurrence of ≥2 mutations in BCR-ABL1 during TKI therapy
<b>Blast phase</b>				
<b>Blasts (PB or BM)</b>	≥30%	≥30%	≥30%	≥20%
<b>Other</b>	Extramedullary blast proliferation (apart from spleen)	Extramedullary blast proliferation (apart from spleen)	Extramedullary blast proliferation (apart from spleen)	Extramedullary blast proliferation, or large foci or clusters of blasts in the BM biopsy

**Tabla 54.** Definiciones de fase acelerada y fase de blastos de la leucemia mieloide crónica.

IBMTR: International Blood and Marrow Transplant Registry; MDACC: M.D. Anderson Cancer Center; ELN: European LeukemiaNet; WHO: World Health Organization; PB: peripheral blood; BM: bone marrow; CE: clonal evolution; ACA/Ph: additional chromosome abnormalities in Philadelphia-positive cells; CHR: complete hematologic response.

tratados con imatinib a dosis comprendida entre 400-800 mg/ día, en el que alcanzan Respuestas Citogenéticas Mayores (RCM) hasta en el 93,7 % de pacientes con criterios hematológicos de FA, 75 % si aparecen alteraciones cromosómicas adicionales sin criterios hematológicos de progresión y sólo del 40 % si se suman los criterios hematológicos a las alteraciones cromosómicas. La supervivencia libre de progresión a los 24 meses alcanza el 100 %, 92,8 % y 58,3 % respectivamente. Los autores concluyen que debe reservarse el tratamiento de primera línea con imatinib a aquellos pacientes con LMC FA de entrada solamente si existen criterios hematológicos de progresión o

alteraciones cromosómicas adicionales. En caso de coexistir ambos sería preferible iniciar tratamiento con ITC de 2ª generación.

Igualmente merece recalcar el estudio comparativo de Jiang et al<sup>488</sup> de la Universidad de Peking, entre imatinib (87 pacientes) frente a Alo trasplante (45 pacientes). En primer lugar, este estudio identificó tres factores de riesgo que afectan a la SG y la SLP: enfermedad de más de 1 año de evolución, anemia o blastos >5 %. En el grupo de bajo riesgo (ningún factor de riesgo), no se observaron diferencias en cuanto a SLP (>80 %, a los 6 años), SG y SLE entre ambos tratamientos. En el

Estudio	Nº pacientes	Definición	ACA/Ph+	RH	RC	Supervivencia
<b>Kantarjian et al<sup>484</sup></b>	200	Criterios EBMT	41%	RHC 80%	RCM 35% RCC 24%	73 % 18 meses
<b>Talpaz et al<sup>485</sup></b>	181	ELN	Excluidos	RH 69%	RCM 24 % RCC 16 %	SLP 59% (1 año) SG 74% (1 año)
<b>Kantarjian et al<sup>486</sup></b>	176	ELN	61 %	RHC 82 %	RCM 49% RCC 43%	SG 53 % 4 años
<b>Palandri et al<sup>487</sup></b>	111	ELN	22%	RCH 71 %	RCM 30% RCC 21%	SLP 36% (7 años) SG 43 % (7 años)
<b>Jiang et al<sup>488</sup></b>	87	WHO	44%	RHC 85 %	RCM 49% RCC 47% RMM 34 %	SG 51 % (6 años)
<b>Rea et al<sup>489</sup></b>	42	ELN	62 %	RHC 87%	RCM 74 % RCC 60% RMM 45%	SG 88% (2 años)
<b>Ohanian et al<sup>490</sup></b>	30	ELN	33%	RHC 97 %	RCM 83% RCC 80% RMM 63 %	SG 87 % (3 años)
<b>Furlado et al<sup>491</sup></b>	139	MDACC	29%	ND	RCM 55% RCC 48% RMM 19%	SG 66 % (5 años)

**Tabla 55.** Resultados del uso de imatinib en pacientes con LMC FA.

grupo de riesgo intermedio (algún factor de riesgo) no se encontraron diferencias en cuanto a SG y SLE, aunque la SLP a los 6 años favorece al trasplante (92,9 %) vs imatinib (55,7 %). En el grupo de alto riesgo (al menos 2 factores pronósticos adversos) imatinib es claramente inferior al trasplante con SLE a los 5 años, SG y SLP de 9,3 % vs 66,7 %; 17,7% vs 100 %; 18,8 % vs 100 % respectivamente.

Además de estas publicaciones cabe destacar el trabajo retrospectivo de Kantarjian et al<sup>492</sup> sobre un total de 1569 pacientes referidos a su institución desde 1965. De entre todos ellos 175 presentan al diagnóstico en FA. La supervivencia mejora significativamente a partir del año 2001 (< 20 % antes del año 1990, 45 % entre 91 y 2000) y alcanza en la actualidad el 75 % a los 8 años. La supervivencia antes del 2001 era tan pobre que no se veía influida por la edad de los pacientes. Desde la introducción de imatinib los únicos factores pronósticos adversos en el análisis multivariante de supervivencia son la edad avanzada (> 70 años) y el número de blastos en médula ósea. Se concluye que dados los buenos resultados de imatinib LMC FA al diagnóstico se recomienda este fármaco como tratamiento inicial.

### 8.2.2.2 Inhibidores de 2ª/3ª generación

Los ITC de 2ª y 3ª generación han sido utilizados en FA tanto en fase inicial como tras fracaso a imatinib siendo los resultados en general claramente mejores cuando la FA aparece al diagnóstico que cuando es una evolución desde la FC.

La siguiente tabla (Tabla 56) resume los principales trabajos publicados del uso de ITC de 2ª y 3ª generación en LMC FA tras fracaso a imatinib.

La siguiente tabla (Tabla 57) resume los principales trabajos publicados del uso de ITC de 2ª y 3ª generación en FA "de novo".

En aquellos en que la FA haya aparecido en el curso de tratamiento con imatinib el patrón mutacional de BCR-ABL1 puede ayudar a la selección del tratamiento. Si existiera la mutación T315I la opción sería ponatinib.

Las respuestas son mejores en aquellos pacientes en que el cambio se produce por intolerancia y no resistencia.

Así y todo, en poblaciones resistentes/intolerantes a imatinib es factible conseguir supervivencias de larga duración con toxicidades aceptables<sup>428,464,493-495</sup>.

En general, los resultados de ITC de 2ª generación en FA de inicio son superiores a los obtenidos con imatinib alcanzando incluso más del 50 % de respuestas profundas, sin observarse diferencias de resultados entre nilotinib y dasatinib. Estos datos demuestran que el tratamiento temprano con ITC de 2ª generación<sup>498,499</sup> puede anular el impacto pronóstico negativo de la FA al diagnóstico, por lo que en el caso de conseguir una respuesta óptima puede no ser necesario el trasplante.

Estudio	ITC	Nº pacientes (R/I)	Respuesta hematológica	Respuesta Citogenética	Supervivencia
<b>Kantarjian</b> <sup>305</sup>	Nilotinib	56	RH 74%	RCM 27%	N.a.
	50 - 1.200	100/0 %	RHC 46%	RCC 14%	
<b>Giles</b> <sup>464</sup>	Nilotinib	21	RH 29%	RCM 12%	SG 80%
	400 / 12 h	86/14%1		RCC 0%	1 año
<b>le Coutre</b> <sup>493</sup>	Nilotinib	37	RHC 31 %	RCM32 %	SG 70 %
	400/ 12 h	80/20%		RCC 21%	2 años
<b>Nicolini</b> <sup>226</sup>	Nilotinib	181	RHC 22 %	RCM 19 %	81 %
	400/ 12 h	82/18%		RCC 11%	18 meses
<b>Talpaz</b> <sup>428</sup>	Dasatinib	11	RH 82%	RCM 27%	N.a.
	15-240	82/18%	RHC 45 %	RCC 18%	
<b>Apperley</b> <sup>494</sup>	Dasatinib	174	RHC 50%	RCM 40%	SG 72 %
	70/ 12	93/7%		RCC 33%	2 años
<b>Kantarjian</b> <sup>495</sup>	Dasatinib 70/12	317	RHC 47-52 %	RCM 39-43%	SG 63-72 %
	Dasatinib 140/ 24	73/17%		RCC 32-33%	2 años
<b>Gambarcorti-Passerini</b> <sup>496</sup>	Bosutinib	79	RH 57%	RCM 40%	SG 59 %
	500/ 24	86/14%			4 años
<b>Cortes</b> <sup>249</sup>	Ponatinib	83	RH 55%	RCM 39%	SG 84 %
	45/ 24	92/8%		RCC 24 %	1 año

Tabla 56. Principales trabajos publicados del uso de ITC de 2ª y 3ª generación en LMC FA tras fracaso a imatinib.

Estudio	ITC	Nº pacientes	Respuesta hematológica	Respuesta Citogenética / molecular	Supervivencia
<b>Ohanian</b> <sup>490</sup>	Nilotinib N=16	21	RHC 95%	RCC 90%	SG 90 %
	Dasatinib = 5			RMM 76 %	3 años
<b>Jiang</b> <sup>497</sup>	Nilotinib/dasatinib	101	n.r.	R Molecular temprana	SG 92-97%
				62-65 %	3 años
<b>Balsat</b> <sup>498</sup>	Nilotinib (300/400)= 37	66	RHC 97%	RCC 84%	SG 87 %
	Dasatinib (100-140)=27			RMM 70%	7 años
<b>Masarova</b> <sup>499</sup>	Nilotinib	22	RHC 73%	RCC 73%	
				RMM 73%	
				RM profunda 50%	
				RM4,5 55%	

Tabla 57. Principales trabajos publicados del uso de ITC de 2ª y 3ª generación en FA "de novo".

### 8.2.2.3 Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

El uso del trasplante alogénico en pacientes con LMC ha disminuido enormemente<sup>500,501</sup> a consecuencia de la eficacia de los ITC.

Las recomendaciones de trasplante en FA son:<sup>21,169, 502,503</sup>

- FA inicial sin respuesta óptima a ITC.
- FA evolucionada de FC, tras la obtención de 2ª FC con ITC +/- quimioterapia.

El uso pre trasplante de ITC no condiciona negativamente la evolución al mismo<sup>504</sup>.

En trabajos de registro se muestra una supervivencia global entre 40-60 % a los 3-5 años del trasplante<sup>505,506</sup>. Así y todo la EBMT reconoce a la fase avanzada, por sí misma como uno de los predictores de riesgo de supervivencia siendo los otros el tipo de donante, la edad, la disparidad de sexo del donante y el tiempo hasta el mismo<sup>507</sup>.

No existen recomendaciones específicas en cuanto al tipo de trasplante ya que tanto se han empleado regímenes mieloablativos como no mieloablativos para edades avanzadas. En cualquier caso, a todo paciente en LMC FA potencialmente subsidiario de recibir trasplante se le debe iniciar una búsqueda de donante familiar o no relacionado.

Aunque el trasplante ofrece una posibilidad real de cura, los riesgos potenciales del procedimiento hacen que esta alternativa deba ser considerada de forma individual y siempre tener en cuenta que los resultados del mismo son mejores si el paciente está en respuesta en el momento del trasplante. La utilización de ITC posterior al mismo sigue siendo objeto de debate<sup>502</sup>.

### 8.2.2.4 Nuevos tratamientos

- Los resultados preliminares con asciminib (ABL001), un inhibidor alostérico de *BCR-ABL1* son muy prometedores<sup>86,87,508</sup>.
- Entre las nuevas moléculas que en un futuro pueden jugar un papel en fases avanzadas de LMC, se encuentran: Inhibidores de acetilados de histonas<sup>509,510</sup> como vorinostat<sup>511</sup> o panobinostat<sup>512,513</sup>, venetoclax solo o en combinación<sup>514,515</sup>, inhibidores de JAK 2 en combinación con ITC<sup>516</sup>, azacitidina en combinación con ITC<sup>517</sup> y finalmente también pueden tener su protagonismo los inhibidores de aurora cinasas con un cierto grado de eficacia a pesar de su toxicidad (tozasertib, danusertib, alisertib)<sup>518-520</sup>.

### 8.2.3 Recomendaciones de tratamiento

- Existen claramente dos escenarios diferenciados:
- LMC FA de novo (al diagnóstico).
- LMC FA en pacientes que ya hayan recibido un primer ITC.

En LMC FA al diagnóstico para las guías ELN y NCCN el tratamiento debe consistir en ITC sin necesidad de

trasplante posterior siempre que el paciente alcance una respuesta óptima<sup>21,169</sup>.

Las dosis recomendadas son imatinib 600 mg/día, dasatinib 140 mg/día y nilotinib 400mg/12 horas. Los estudios comparativos tanto prospectivos como retrospectivos de ITC de 2ª generación frente a imatinib muestran respuestas más profundas<sup>249,497-499</sup> por lo que parece juicioso su empleo en primera opción. La magnitud del beneficio de los ITC de 2ª generación sobre imatinib en fase crónica es mucho más evidente en pacientes de alto riesgo<sup>154,155,165</sup> de hecho, los resultados obtenidos en FA de inicio son similares a los obtenidos en FC en pacientes de alto riesgo siendo solo la obtención o no de respuesta profunda el factor pronóstico más determinante y no la forma de presentación.

La progresión a FA en el seno de tratamiento con ITC tiene peor pronóstico y su tratamiento debería incluir un ITC alternativo en función del patrón mutacional y las comorbilidades del paciente o la inclusión en un ensayo clínico, si existe esa posibilidad.

Igualmente, en aquellos candidatos a trasplante debería iniciarse una búsqueda de donante apropiado.

Presentamos un algoritmo de seguimiento<sup>502</sup> (Figura 15).

### 8.2.4 Conclusiones

1. Las fases avanzadas de LMC representan una rareza al diagnóstico (< 5%).

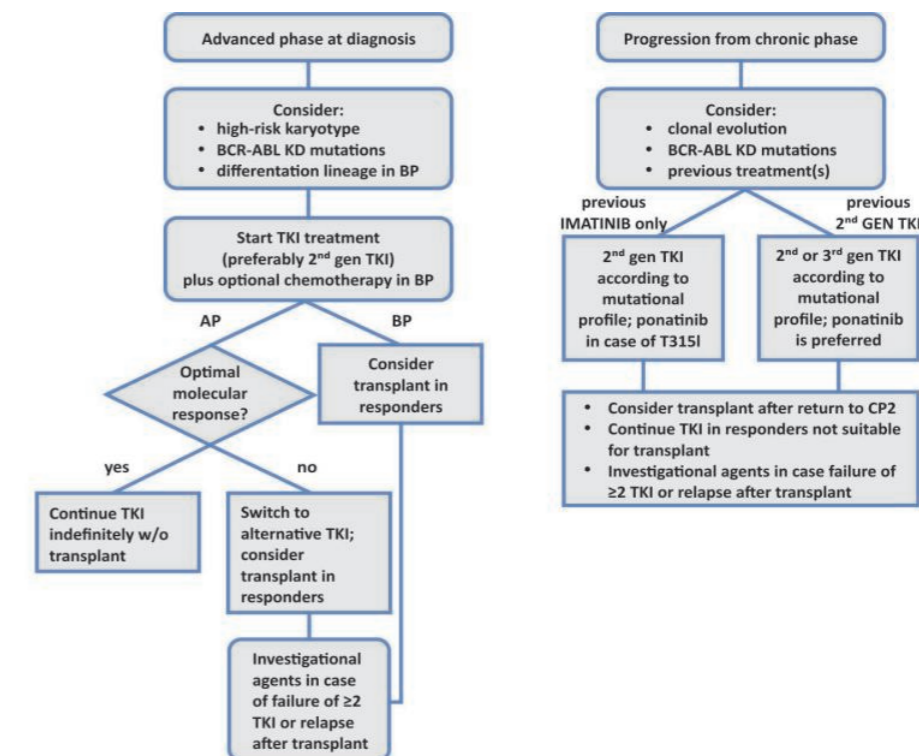


Figura 15. A schematic view of the modern management of chronic myeloid leukemia in advanced phase KD, kinase domain. TKI: Tyrosine Kinase Inhibitor; AP: Accelerated Phase; BP: Blast Phase; CP: Chronic Phase.

- Los ITC han conseguido igualmente que se produzcan pocas progresiones en el seno de tratamiento.
- Se debe diferenciar entre FA y FB al diagnóstico ya que recibirán tratamientos diferentes.
- FA al diagnóstico se tratará con ITC de 2ª generación y si se alcanza respuesta óptima no se efectuará trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- FA evolucionada tras tratamiento previo con ITC se cambiará a tratamiento alternativo con ITC alternativo de 2ª o 3ª generación y una vez alcanzada nueva fase crónica se procederá a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

### 8.3 Fase blástica

#### 8.3.1 Introducción

La fase blástica (FB) es la complicación más importante de un paciente con leucemia mieloide crónica (LMC). Puede ser la manifestación inicial o aparecer bajo tratamiento con ITC. La incidencia más alta se da en el primer año desde el diagnóstico<sup>474</sup>.

La FB es la consecuencia directa de la actividad continuada de *BCR-ABL1*, posiblemente a través del estrés oxidativo y las especies reactivas de oxígeno causando daño en el ADN, alteración de su reparación e inestabilidad genómica, con la aparición de mutaciones, duplicaciones de genes, translocaciones y roturas cromosómicas. También se ha demostrado que *BCR-ABL1* produce especies reactivas de oxígeno en las células hematopoyéticas y ello contribuye a la progresión de la enfermedad<sup>521-527</sup>.

El control de *BCR-ABL* con los ITCs y la baja aparición de FB en la mayoría de los pacientes tratados con ITC (incidencia a los 8 años <8% con imatinib en el estudio IRIS) apoya el hecho de que *BCR-ABL* es un factor importante en la progresión de la LMC. Por otro lado, la naturaleza transitoria de la respuesta al ITC en la FB demuestra que algunas células crecen de forma independiente a *BCR-ABL*. De ello se deduce que lo más adecuado sería su prevención mediante la reducción temprana de la carga tumoral y la eliminación de *BCR-ABL*<sup>147,177,528</sup>.

Los indicadores de riesgo de progresión a FB son la evolución clonal (aneuploidía en el 90%) y la aparición de mutaciones resistentes al tratamiento con ITC (en hasta el 80% de los casos). Estos dos factores provocarán un aumento de células blásticas con fracaso de la hematopoyesis normal<sup>58,529</sup>.

El objetivo del tratamiento en la FB es conseguir el retorno a la fase crónica (FC) con quimioterapia seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico. En el caso de la FC/FA, el tratamiento con ITC puede prevenir el desarrollo de FB con un seguimiento estrecho de la respuesta al mismo y una intensificación del tratamiento si no se alcanzan los objetivos de respuesta establecidos.

#### 8.3.2 Diagnóstico

Los criterios diagnósticos se describen en el capítulo 1. Para diagnosticar una FB, se requiere (Tabla 58):

- Cuadro clínico:** el paciente puede presentar sudación nocturna, pérdida de peso, fiebre, dolor óseo y/o síntomas derivados de la anemia. También se observa un mayor riesgo de infecciones y de hemorragias.
- Cifras hemoperiféricas con una fórmula manual:** se suele observar leucocitosis con blastos, anemia y trombocitopenia.
- Estudio de médula ósea:**
  - Citología: porcentaje de blastos.
  - Cariotipo: las alteraciones del cariotipo sugieren la presencia de transformación leucémica. En hasta el 90% de los pacientes, el aspirado de médula ósea muestra alteraciones citogenéticas adicionales (ACA) al cromosoma Filadelfia (Ph); las más frecuentes son las denominados ACAs de la "ruta principal o mayor" por ser relevantes en la patogenia de la FB (trisomía 8, doble Ph, isocromosoma 17, trisomía 19 y anomalías complejas) y en el pronóstico (progresión y supervivencia). Menos frecuentes son las ACAs de la "ruta menor", como la pérdida del cromosoma Y, entre otras. No parece que las ACAs de ruta menor estén involucradas en la patogenia de la FB y pueden indicar simplemente inestabilidad genética. Durante la evolución, las ACAs pueden

influir en la respuesta a los ITCs de manera diferente en la FB mieloide y linfoide y las anomalías de los cromosomas 3 y 7, que pueden surgir en el curso de la enfermedad, también se han asociado a un mal pronóstico. Además, las ACAs que surgen bajo imatinib parecen detectarse preferentemente en pacientes con la isoforma b3a2 y con un aumento de la actividad de la ESPL1/Separasa (cisteína endopeptidasa), que altera el huso mitótico y se asocia a aneuploidía<sup>29,37,58,530-534</sup>.

- **Citometría de flujo o citoquímica:** para determinar el tipo de FB (mieloide, linfoide o mixta).
- **Técnicas moleculares con análisis de mutaciones:** útil para elegir el ITC apropiado. La *European LeukemiaNet* ha publicado un documento de consenso para la indicación del análisis de mutaciones. A nivel molecular, las mutaciones del dominio *BCR-ABL* tirosincinasa, presentes en hasta el 80% de los pacientes, se asocian a progresión a FB y, en concreto, la presencia de mutaciones en *ABL* en pacientes con resistencia temprana a imatinib. Otras mutaciones asociadas con FB incluyen mutaciones de TP53 (24% de FB mieloides), mutaciones de p16 (50% de FB linfoides) y mutaciones como *RUNX-1*, *IKZF1* (*Ikar*), *ASXL1*, *WT1*, *TET2*, *IDH1*, *NRAS*, *KRAS* y *FBL* (en 3% y 33% de FB mieloides y/o linfoides, respectivamente). Además, se ha observado un perfil de expresión génica más alterado en las células CD34+ de la FB en comparación con la FC, que incluye la presencia de *SOCS2*, *CD52*, antígenos

HLA, PRAME, JunB, FosB e I18 y genes de la vía Wnt/b-catenina. La evolución de los perfiles de expresión génica también puede permitir diagnosticar la progresión de la enfermedad<sup>535-544</sup>.

- **Punción lumbar y estudio de líquido cefalorraquídeo:** en la FB linfoide se debe descartar la afección del sistema nervioso central.

#### 8.3.3 Tratamiento

El tratamiento dependerá del tratamiento previo, del perfil mutacional y del tipo de FB, mieloide o linfoide, así como de el modo de aparición: de novo o tras tratamiento con ITC (Tabla 59 y Tabla 60).

En la medida de lo posible, los pacientes deben ser incluidos en ensayos clínicos con fármacos en investigación.

De los 5 ITCs disponibles, sólo nilotinib no tiene indicación en la FB.

Debemos considerar 3 escenarios:

##### Escenario 1

Las opciones terapéuticas cuando la LMC debuta en forma de FB:

- Administrar imatinib 600-800 mg/día o dasatinib 140 mg/día o nilotinib 400 mg/12 horas (aunque este último no tiene indicación), según el perfil mutacional y plantear la realización de un TPH alogénico tras conseguir una remisión hematológica. En la FB linfoide se recomienda asociar glucocorticoides. Una

ITC	n	Mediana de seguimiento	RCM	RCC	SG
<b>Dasatinib</b>	FA linfoide (n=33)	24	50	38	21
<b>140 mg/día</b> <sup>547</sup>	FA mieloide (n=75)		25	14	24
<b>Nilotinib</b>	FA linfoide (n=31)	24	52	32	10
<b>400 mg/12 horas</b> <sup>549</sup>	FA mieloide (n=105)		38	30	32
<b>Bosutinib</b>	Imatinib previo (n=36)	48	50	37	28
<b>500 mg/día</b> <sup>496</sup>	Dasatinib o nilotinib tras imatinib (n=28)		21	17	17
<b>Ponatinib</b>	Resistencia a dasatinib o nilotinib (n=38)	6	18	16	9 a los
<b>45 mg/día</b> <sup>209</sup>	Mutación T315I (n=24)		29	21	3 años

Tabla 59. Tratamiento con ITC en progresión a FB: seguimiento a largo plazo de estudios fase II/III.

ITC: Inhibidor de Tirosincinasa; RCM; Respuesta Citogenética Mayor, RCC: Respuesta Citogenética Completa; SG: Supervivencia Global.

Pruebas a realizar al diagnóstico	Fundamento
<b>Lecucocitos con fórmula leucocitaria manual</b>	Proporción de blastos, promielocitos y basófilos
<b>Citometría de flujo y/o citoquímica</b>	¿Fenotipo mieloide o linfoide?
<b>Citogenética</b>	Al diagnóstico y seguimiento, pronóstico (ACA de la ruta mayor, cariotipo complejo)
<b>Análisis molecular con PCR cualitativa y cuantitativa</b>	Perfil mutacional; elección del ITC
<b>Búsqueda de donante (si está indicado)</b>	TPH alogénico
<b>Punción lumbar y estudio de LCR</b>	FB de estirpe linfoide

Tabla 58. Pruebas a realizar al diagnóstico de la fase blástica.

ACA: Anomalías Cromosómicas Adicionales; PCR: Reacción en Cadena de Polimerasa; ITC: Inhibidor de Tirosincinasa; TPH: Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos; LCR: Líquido Cefalorraquídeo; FB: Fase Blástica.

Situación	Estrategia
<b>Prevención</b>	Mediante eliminación de <i>BCR-ABL</i> .
<b>Si la FB se desarrolla bajo imatinib</b>	ITC de segunda generación según el perfil mutacional.
<b>Debut en forma de FB</b>	Imatinib como primera opción.
<b>Si retorno a FC y donante disponible</b>	TPH alogénico.
<b>Si fracaso tras ITC o recaída tras TPH alogénico</b>	Fármacos en investigación.

Tabla 60. Pruebas a realizar al diagnóstico de la fase blástica.

ACA: Anomalías Cromosómicas Adicionales; PCR: Reacción en Cadena de Polimerasa; ITC: Inhibidor de Tirosincinasa; TPH: Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos; LCR: Líquido Cefalorraquídeo; FB: Fase Blástica.

proporción significativa de pacientes conseguirán una respuesta citogenética mayor pero no una respuesta hematológica completa debido a citopenias, lo cual conlleva un peor pronóstico.

- Cinco estudios realizados con 484 pacientes, 50 con FB linfoide, mostraron tasas de remisión hematológica del 50%-70% (70% en pacientes con FB linfoide), tasas de respuesta citogenética del 12%-17%, una supervivencia al año de 22%-36%, y una mediana de supervivencia de 6,5-10 meses<sup>249,494,495,545,497,498</sup>.
- Asociar quimioterapia de inducción tipo leucemia aguda (LA).

### Escenario 2

Si la FB aparece bajo tratamiento con ITC:

- El pronóstico es peor que cuando la LMC debuta en forma de FA y por ello, frente a administrar solo un ITC, parecería más razonable la combinación de quimioterapia intensiva tipo LA con un ITC (dasatinib 140 mg/día, nilotinib 400 mg/12 horas, bosutinib 500 mg/día o ponatinib 30-45 mg/día) en base al ITC recibido previamente y el perfil mutacional; en presencia de mutaciones V299L, T315A o F317L/V/I/C, nilotinib es probablemente más eficaz que dasatinib, mientras que dasatinib es probablemente más efectivo que nilotinib si existen las mutaciones Y253H, E255K/V o F359V/C/I<sup>58</sup>; en presencia de la mutación T315I está indicado administrar ponatinib.
- Debe realizarse el TPH alogénico lo antes posible.
- El enfoque del tratamiento de soporte no difiere del que se realiza en toda LA<sup>499</sup>.

### Estudios con dasatinib

Tres estudios realizados con 400 pacientes previamente tratados con imatinib (119 con FB linfoide), describen tasas de remisión hematológica de 33%-61% (FB linfoide 36%-80%), tasas de remisión citogenética mayor del 35%-56%, supervivencia al año del 42%-50%, a los dos años del 20%-30% y una supervivencia mediana de 8-11 meses<sup>500,546,547</sup>.

El mayor estudio realizado, aleatorizado de fase 3, abierto, con 214 pacientes (61 con FB linfoide) tenía el objetivo de optimizar la dosis de dasatinib (dasatinib a 140 mg una vez al día o 70 mg dos veces al día) y estratificó a los pacientes en función del tipo de FB (linfoide y mieloide). Se observó eficacia similar y mejor tolerancia con el esquema de 140 mg una vez al día. El derrame pleural, presente en hasta un tercio de los pacientes, requirió de reducción de dosis, de diuréticos y, en algunos casos, de glucocorticoides.

Dasatinib atraviesa la barrera hematoencefálica y se han observado respuestas prolongadas cuando hay afección del sistema nervioso central. Se especula que ello es debido a la inhibición dual de SRC/BCR-ABL<sup>548</sup>.

Pese a la falta de comparación directa, estos resultados parecen equiparables a los de imatinib.

### Estudios con nilotinib

Se han publicado dos estudios con 169 pacientes, incluyendo 40 con FB linfoide, que objetivaron tasas de respuesta hematológica del 60% (FB linfoide 59%), tasas de respuesta citogenética mayor del 38% (FB mieloide) y 52% (FB linfoide), una supervivencia al año del 42%, a los 2 años del 27% y una supervivencia mediana de 10 meses (7,9 meses en la FB linfoide)<sup>305,549</sup>.

Además, el estudio ENACT (*Expanding nilotinib access in clinical trial*) incluyó 373 pacientes con FB (190 mieloide, 133 linfoide y 50 desconocida), la mediana de duración de exposición a nilotinib fue de 78 (extremos 1-642 días) y se observó una respuesta hematológica completa en el 8,4% de pacientes (6,8% mieloide, 14% linfoide); el 12,6% consiguieron la respuesta citogenética completa (mieloide 8,3%, linfoide 26%); el efecto adverso grado 3-4 más frecuente fue la citopenia que obligó a reducción de dosis o interrupción de nilotinib y, en <10% de los casos, a suspensión definitiva. A los 18 meses la supervivencia global estimada fue de 63% (IC95% 51%-72%)<sup>226</sup>.

Pese a la falta de comparación directa, estos resultados parecen equiparables a los de imatinib, sin embargo nilotinib no tiene indicación en FB.

### Imatinib en combinación

Varios estudios con un número limitado de pacientes se centraron en la combinación de imatinib a 600-800 mg al día con quimioterapia u otros agentes.

### FB mieloide

En un ensayo de fase 1/2 en 16 pacientes imatinib a dosis de 600 mg al día se combinó con mitoxantrona/etopósido; la tasa de respuesta hematológica fue del 81%, con una supervivencia al año de aproximadamente el 50%, incluidos 6 pacientes que recibieron un TPH alogénico<sup>550</sup>.

Otro estudio combinó imatinib 600 mg con decitabina en 10 pacientes y observó una supervivencia mediana de 15 semanas<sup>551</sup>.

La combinación de imatinib 600 mg con arabinósido de citosina a bajas dosis e idarubicina en 19 pacientes mostró remisiones hematológicas en el 47%, con una supervivencia mediana de 5 meses<sup>552</sup>.

En un estudio fase 1 que combinaba el inhibidor de farnesiltransferasa lonafarnib con imatinib, 2 de 3 pacientes mostraron una mejoría hematológica<sup>553</sup>.

Otro estudio realizado en 12 pacientes que combinó imatinib y homoharringtonina después de priming con G-CSF observó una respuesta hematológica o citogenética en todos los pacientes<sup>554</sup>.

### FB linfoide

Rea *et al.*<sup>555</sup> analizaron a 31 pacientes con LLA Ph-positiva o FB linfoide tratados con imatinib 800 mg/día, vincristina y dexametasona; veintiocho de 30 pacientes evaluables lograron remisiones citogenéticas completas y respuesta molecular mayor o superior; de los 19 pacientes menores de 55 años, 9 recibieron un TPH alogénico y 8 estaban vivos tras 7-23 meses.

Deau *et al.*<sup>556</sup> evaluaron a 36 pacientes con FB mieloide tratados con imatinib 600 mg/día, arabinósido de citosina durante 7 días y daunorubicina hasta 45 mg/m<sup>2</sup>/día durante 3 días; el 55,5% logró una respuesta hematológica completa, la supervivencia mediana de todos los pacientes fue de 16 meses, para los respondedores 35,4 meses y no se alcanzó la mediana de supervivencia en los pacientes que recibieron un TPH alogénico.

Milojkovic *et al.*<sup>557</sup> describieron 4 pacientes con FB linfoide, mieloide y bifenotípica que progresaron a FB bajo tratamiento con imatinib y fueron tratados con éxito con dasatinib 100 mg/día combinado con el esquema FLAG-IDA; todos los pacientes estaban vivos, tres después y uno antes del TPH alogénico.

Strati *et al.*<sup>558</sup> trataron a 42 pacientes con el esquema HyperCVAD e imatinib o dasatinib; se logró respuesta citogenética completa en el 58% y remisión molecular profunda en el 25% de los pacientes; dieciocho pacientes recibieron un TPH alogénico en remisión hematológica; la supervivencia mediana fue de 17 meses y fue más prolongada en los receptores de un TPH alogénico.

Ghez *et al.*<sup>559</sup> describieron a 5 pacientes tratados con una combinación de 5-azacitidina y dasatinib o nilotinib; dos pacientes recibieron un TPH alogénico y uno murió de recaída; todos los demás pacientes estaban vivos tras 15, 24 y 33 meses.

Ninguno de estos estudios ha proporcionado evidencia convincente de que las combinaciones sean superiores a imatinib administrado de forma aislada.

### Estudios con bosutinib

En un ensayo clínico fase 1/2 que incluyó a 64 pacientes con FB, el 28% obtuvieron o mantuvieron la respuesta hematológica y el 37% alcanzaron/mantuvieron una respuesta citogenética mayor. En los respondedores a 1 y 4 años, las probabilidades de mantener la respuesta hematológica fueron 28% y 19% y la probabilidad de mantener la respuesta citogenética mayor fue del 21% y 21%, respectivamente. El 25% de pacientes respondieron en el primer año lo que apoya el uso de bosutinib como puente al TPH alogénico<sup>496</sup>.

### Estudios con ponatinib

El inhibidor de pan BCR/ABL ponatinib, además de tener actividad frente a la mutación T315I, es eficaz en la FB y la LA linfoblástica Ph positiva. Un estudio fase 2 en 449 pacientes tratados con ponatinib incluyó a 62 pacientes con FB; el 31% consiguió una respuesta hematológica mayor y el 23% una respuesta citogenética mayor. Antes de administrar ponatinib es recomendable evaluar el riesgo cardiovascular<sup>208,209,332</sup>.

### Escenario 3

Si los ITCs administrados de forma aislada fracasan, los enfoques convencionales siguen siendo una opción, como los protocolos de inducción de LA con antraciclinas y arabinósido de citosina en FB mieloide o con vincristina y prednisona o Hiper-CVAD (combinado con dasatinib) en la FB linfoide, pero la supervivencia mediana es de menos de 1 año. Por ello, en la medida de lo posible los pacientes deben ser incluidos en ensayos clínicos con agentes en investigación.

Los estudios realizados de combinación (ITC y quimioterapia) son en general pequeños y no aportan resultados convincentes de que cualquier combinación sea superior a ITC administrado de forma aislada. En la mayoría de ellos los pacientes recibían el mismo ITC que habían recibido en la FC y ello podría haber limitado el beneficio del tratamiento de combinación. La evidencia disponible sugiere que el pronóstico es mejor cuando se administra tratamiento combinado, cuando se administra un ITC de segunda generación y cuando la CB es de novo<sup>502</sup>.

### TPH alogénico

Aunque el TPH alogénico tiene éxito en solo una minoría de pacientes con FB, es aplicable tras un regreso a la FC si el paciente puede tolerar el procedimiento y si hay un donante disponible. Por ello, la búsqueda de un donante debe iniciarse lo antes posible.

El European Group for Blood and Marrow Transplantation describió entre 1980 y 2003 supervivencia a los 2 años del 16%-22%. La mayoría de los pacientes recibieron un TPH alogénico en la era pre-imatinib<sup>560</sup>.

El grupo alemán describió en 2014 una supervivencia a los 6 años del 49% en 28 pacientes tratados previamente con imatinib y que recibieron un TPH alogénico en fases avanzadas (25 en FB)<sup>505,561</sup>.

Datos similares fueron descritos por un grupo chino; en un análisis retrospectivo de 83 pacientes con FB, 38 recibieron TPH alogénico después de recibir un ITC y 45 recibieron solo un ITC; después de un seguimiento de 30-126 meses, la supervivencia a los 4 años fue significativamente mayor para el grupo que recibió el TPH alogénico en comparación con el grupo que recibió solo un ITC (47% frente a 10%)<sup>562</sup>.



En 48 pacientes con FB del LMC-study IIIA, de los cuales 23 recibieron un TPH alogénico, las diferencias en supervivencia con los que no lo recibieron no fueron significativas<sup>563</sup>.

Otro grupo alemán analizó a 40 pacientes en fase avanzada y observó una supervivencia del 43% tras 3-5 años<sup>506</sup>.

Por último, el *Swedish CML Registry* describió una supervivencia global a los 5 años del 70% cuando el TPH alogénico se realizaba en una segunda FC y del 36,9% al realizarse en una fase acelerada/FB<sup>564</sup>.

Los datos sugieren que el TPH alogénico puede ser la mejor opción de remisión o curación a largo plazo. El TPH alogénico debe realizarse con un donante HLA-identico relacionado o no emparentado o, si éstos no están disponibles, un donante haploidentico (resultados comparables al de donante HLA compatible) y con una puntuación del índice de la EBMT de 0-4. Se debe utilizar acondicionamiento estándar con busulfán y ciclofosfamida o irradiación corporal total<sup>565,566</sup>.

La progresión a FB bajo imatinib es un evento raro, pero también en esta situación el TPH alogénico puede erradicar la enfermedad<sup>567</sup>.

Tras el TPH alogénico parece razonable realizar mantenimiento con un ITC. Tras el TPH alogénico debería reiniciarse el ITC a ser posible. Se dispone de mayor evidencia con imatinib que con otros ITCs y la duración del tratamiento debe ser de al menos un año. Se recomienda mantenimiento con dasatinib en la FB linfóide para la neuroprofilaxis, ya que cruza la barrera hematoencefálica. La infusión de linfocitos de donante es también una opción válida. La monitorización de los niveles de transcritos de BCR-ABL1 debe realizarse a intervalos regulares (3 meses inicialmente, 6 meses después, siempre que sean indetectables o estables). Como consecuencia de estos hallazgos, ahora se realizan más TPHs alogénicos en pacientes con LMC en segunda FC o avanzada que en primera FC<sup>566</sup>.

### 8.3.4 Prevención

Las bajas tasas de progresión de la LMC bajo tratamiento con ITC indican que la FB se puede prevenir. Además, es bien sabido que un *BCR-ABL* muy bajo o indetectable tras el TPH alogénico se correlaciona con bajas tasas de recaída. Los pacientes tratados con imatinib que han logrado una respuesta molecular 3.0 tienen respuestas duraderas con prácticamente ninguna progresión a fase acelerada o FB, mientras que los pacientes que han logrado una remisión molecular profunda estable pueden mantener la remisión largo tiempo en ausencia de tratamiento de mantenimiento en el 40% de los casos<sup>200,568,569</sup>.

El reto es identificar a aquellos pacientes con riesgo

de desarrollar una FB y poder ofrecer un tratamiento alternativo a este grupo especial de pacientes; en el momento del diagnóstico, las puntuaciones en los índices pronóstico proporcionan información sobre la probabilidad de progresión; el índice EUTOS desarrollado a partir de pacientes tratados con imatinib, tiene un valor predictivo de no alcanzar una respuesta citogenética completa a los 18 meses del 34% y reconoce un pequeño grupo de pacientes de alto riesgo (~12%) con una tasa de progresión significativamente mayor. El índice ELTS identifica tres grupos de riesgo con probabilidades de morir exclusivamente por la LMC, significativamente diferentes. Los marcadores como los ACA de la ruta principal, *p190<sup>BCR-ABL</sup>*, la heterogeneidad genética mediante tecnologías de secuenciación y signos de aceleración (otras anomalías cromosómicas clonales, >10% de blastos en médula ósea) también pueden ser útiles para predecir la progresión. Además, los niveles de CIP2A en el momento del diagnóstico han sido predictivos de desarrollo de FB<sup>26,27,37,570,571</sup>.

Un indicador importante del riesgo de progresión es la evolución clonal (es decir, la adquisición de ACA en el curso de la enfermedad). La relevancia de la evolución clonal no ha cambiado en la era del imatinib y ésta parece preceder al aumento de los blastos. El tratamiento con ITC no altera el patrón de anomalías cromosómicas. Algunos tipos de ACA (ruta principal, cariotipos complejos) parecen implicar pronósticos más pobres que otros que solo indican inestabilidad genética (ruta menor, -y). Las ACAs indican alto riesgo de progresión según la definición de la European LeukemiaNet y fracaso del tratamiento si aparecen bajo éste<sup>192,194,529,572-575</sup>.

Los indicadores de respuesta temprana pueden predecir la progresión. Éstos incluyen respuestas citogenéticas y moleculares determinados de forma temprana en diferentes tiempos. Se pueden detectar pacientes de alto riesgo ya a los 3 meses del diagnóstico. La velocidad o el tiempo de reducción a la mitad de los transcritos de BCR-ABL (halving time) puede aumentar la sensibilidad y la especificidad de la medición de la respuesta. También, los pacientes que no responden satisfactoriamente y de alto riesgo pueden necesitar enfoques alternativos, como ITC de segunda generación de forma temprana, intensificación del tratamiento o un TPH alogénico precoz. En pacientes con signos de progresión, el riesgo de realizar un TPH alogénico temprano parece aceptable por el progreso actual en la selección de donantes y el enfoque terapéutico posterior al TPH alogénico, en comparación con el riesgo de presentar una FB. Si los pacientes son de edad avanzada o tienen comorbilidades que impiden la realización del TPH alogénico o no tienen un donante, se deben incluir en ensayos clínicos con fármacos en investigación<sup>21,576,577</sup>.

Algoritmo de tratamiento de la fase blástica (Figura 16).

### 8.3.5 Pacientes no candidatos a TPH Alogénico y nuevos tratamientos

En el paciente de edad avanzada, el tratamiento es complejo debido a tres razones: 1) Presencia de comorbilidades; 2) La mayoría de ensayos clínicos no han incluido esta población de pacientes; 3) Los ITCs son útiles en el tratamiento pero sólo los pacientes con pocas co-morbilidades pueden ser candidatos a TPH alogénico. El acondicionamiento de intensidad reducida estaría indicado en pacientes de edad avanzada con una puntuación en el Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI) de 0 y proteína C reactiva normal<sup>578</sup>.

En un estudio de Latagliata et al realizado con 117 pacientes, la tasa de remisión citogenética completa con imatinib fue del 36% en pacientes en fase acelerada y FB con edad superior a 65 años, mientras que fue del 5% en el grupo de pacientes más joven. Los pacientes de edad más avanzada tuvieron mayor toxicidad y reducciones de dosis. En otro estudio del MD Anderson Cancer Center los pacientes tratados con imatinib consiguieron respuestas hematológicas del 81% pero las respuestas citogenéticas completas fueron solo del 19%, comparado con el 36% de los pacientes más jóvenes<sup>579,580</sup>.

Dada la escasez de opciones terapéuticas en estos pacientes se han explorado alternativas como la combinación de azacitidina con ITCs de segunda y tercera generación en fases avanzadas de línea mieloide. Un estudio retrospectivo recoge la experiencia de 16 pacientes (4 con leucemia mieloblástica aguda Ph positiva 5 FA y 7 FB). En la serie global, la mediana de edad fue de 64,9 años, la mediana de número de tratamientos previos fue de 2,5 líneas y la mediana

de seguimiento de 23,1 meses. Se observó una respuesta hematológica en el 81,3% de los pacientes y la mediana de supervivencia global fue de 31,5 meses. Todos, salvo un paciente, fueron tratados de forma ambulatoria tras el primer ciclo y 5 pacientes recibieron posteriormente un TPH alogénico. También, la combinación de homoharringtonina con imatinib 600mg al día ha mostrado respuestas más que discretas en una pequeña serie de 9 pacientes (un paciente con respuesta molecular grado 4,5; un paciente con respuesta citogenética parcial; 6 pacientes sin respuesta y un paciente con aumento de la leucocitosis e infección). La forma de administración de homoharringtonina (infusión continua de 24 horas durante 5 días) y el hecho de que no se observan respuestas en pacientes con la mutación T315I, limita su uso frente a otras alternativas terapéuticas<sup>517,581</sup>.

### 8.3.6 Conclusiones

- El objetivo del tratamiento es el retorno a la FC o la inducción de una verdadera remisión citogenética y/o molecular.
- Se debe indicar un ITC y debe realizarse un TPH alogénico siempre que sea posible.
- En la LMC que debuta en forma de FB se puede administrar imatinib (asociar glucocorticoides en la FB linfóide) y asociar o no quimioterapia de inducción de tipo leucemia aguda como puente al TPH alogénico.
- Si la FB progresa bajo tratamiento con ITC, parece razonable administrar también tratamiento de inducción de tipo LA (arabinósido de citosina y antraciclinas para la FB mieloide, vincristina y prednisona o Hyper-CVAD con imatinib o dasatinib en la FB linfóide)<sup>558</sup>.
- En la FB linfóide, puede estar indicada la profilaxis intratecal.

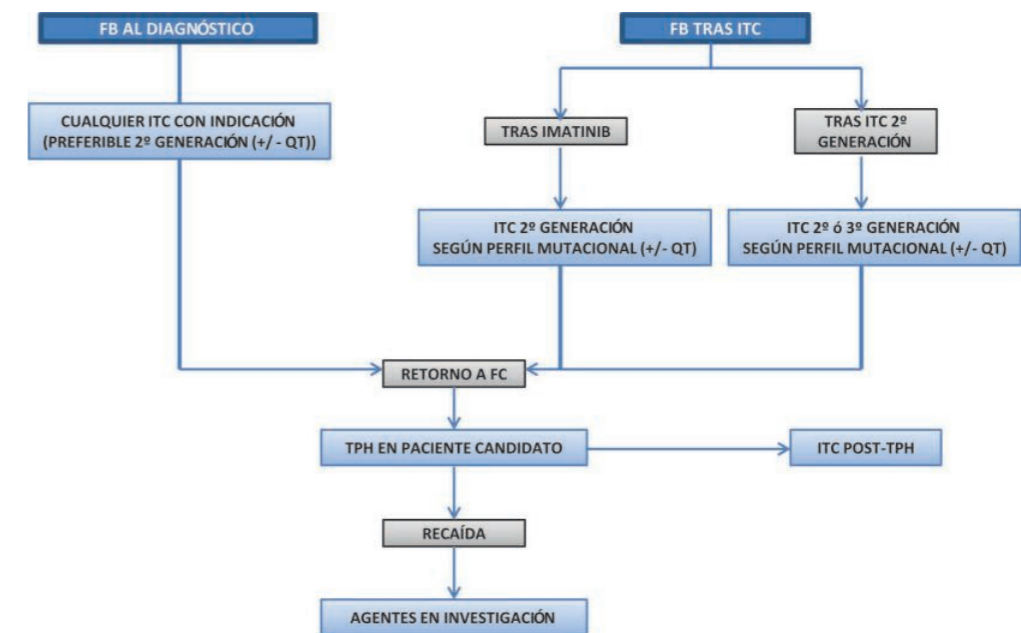


Figura 16. Algoritmo de tratamiento de la fase blástica.

- Las decisiones de tratamiento se adaptan a la necesidad y la situación de cada paciente.
- La monitorización hematológica, citogenética y molecular es obligatoria.
- Si hay citopenias se debe administrar soporte transfusional y se puede administrar G-CSF si existe neutropenia y fiebre<sup>499</sup>.
- El mejor enfoque es la prevención mediante una reducción rigurosa y temprana de los transcritos de *BCR/ABL*.
- Los pacientes con características de alto riesgo en el momento del diagnóstico, una respuesta insatisfactoria al tratamiento o signos de progresión bajo tratamiento, como la evolución clonal, deben recibir un tratamiento más intensivo para prevenir la progresión a FB. Con la disponibilidad de protocolos optimizados de imatinib e ITCs de segunda y tercera generación, se debe intentar eliminar el *BCR/ABL* lo antes posible.
- La existencia de tratamientos más eficaces y la intensificación temprana del tratamiento en pacientes con características de alto riesgo o respuestas insatisfactorias probablemente reducirán en el futuro aún más la progresión y la transformación a la FB. (Tabla 59).

# CAPÍTULO 9

## Trasplante de progenitores hematopoyéticos en la leucemia mieloide crónica

### AUTORES

Guillermo Ortí Pascual  
Vall d'hebron Institute of Oncology (VHIO)  
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Juan Carlos Hernández Boluda  
Hospital Clínico Universitario-INCLIVA  
Universidad de Valencia, Valencia

### 9.1 Introducción

El avance que supuso la introducción de los ITCs de *BCR-ABL1* en el tratamiento de la LMC representó un cambio en la historia natural de esta enfermedad<sup>582</sup>. Sin embargo, algunos pacientes siguen necesitando otros tratamientos tras ITC<sup>21</sup>.

En espera de un mayor seguimiento de los estudios de discontinuación de ITC, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (AloTPH) es a día de hoy el único procedimiento con capacidad curativa en esta enfermedad, aunque su toxicidad y mortalidad lo han relegado a un papel secundario. Así, la actividad trasplantadora reportada tanto por *European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)* como por el *Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)* se ha caracterizado desde el año 2001 por un descenso paulatino del número de trasplantes de pacientes con LMC<sup>560</sup>. Con todo, el número de pacientes trasplantados en las fases avanzadas de la enfermedad se mantiene estable en el tiempo. Según estimaciones del grupo del Hospital Hammersmith (Londres, UK) (Apperley *et al*, ESH meeting, Estoril 2013) alrededor del 10% de pacientes diagnosticados de LMC siguen siendo susceptibles de recibir un AloTPH en algún momento del curso de su enfermedad.

De cara a planear un AloTPH, es esencial prever riesgos individualizados derivados del procedimiento y de la enfermedad en sí. Para ello, el EBMT desarrolló en 1998 un índice pronóstico (IP) para valorar el riesgo de mortalidad en pacientes trasplantados con LMC (Figura 17 y Figura 18)<sup>583</sup>, cuya utilidad ha sido confirmada en estudios posteriores<sup>507</sup>. No obstante, el beneficio de realizar el AloTPH en los primeros 12 meses desde el diagnóstico (ítem en el IP) es controvertido en la era de los ITC<sup>584-586</sup>. Por otro lado, el uso de donantes haploidenticos (DH) no está contemplado en este IP. Otra información pronóstica de gran utilidad de cara a estimar la mortalidad relacionada con el trasplante es la presencia de comorbilidad, evaluada mediante el Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index (HCT-CI).

### 9.2 Indicaciones del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en LMC

La decisión última sobre la indicación de AloTPH en cada caso particular debe basarse en la probabilidad de alcanzar una respuesta adecuada y duradera con los ITC disponibles y en la supervivencia previsible con el AloTPH. (IP del EBMT: tablas 61a y 61b). Según las indicaciones de trasplante del EBMT del año 2019<sup>587</sup> serían candidatos a este procedimiento los pacientes con LMC en fase crónica que presenten fallo a al menos dos ITC, y los pacientes con LMC en fase avanzada (fase acelerada o blástica) tras alcanzar una segunda fase crónica (nivel de evidencia grado II). La no disponibilidad de un donante óptimo resta peso a la indicación de trasplante. La ELN en las guías del 2013 limita las

Factor	Score
<b>Fase de la LMC</b>	
Fase crónica	0
Fase acelerada	1
Crisis blástica	2
<b>Edad</b>	
< 20 años	0
20-40 años	1
> 40 años	2
<b>Origen de los progenitores</b>	
Donante emparentado	0
Donante no emparentado	1
<b>Tiempo desde el diagnóstico al AloTPH</b>	
< 12 meses	0
> 12 meses	1
<b>Sexo donante-receptor</b>	
Mujer-varón	1
Varón-varón	0
Mujer-mujer	0
Varón-mujer	0

**Tabla 61a.** Modelo pronóstico del *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (aplicable en cualquier fase de la LMC). AloTPH: Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos; LMC: Leucemia Mieloide Crónica.

Factor	Score
<b>Edad</b>	
< 30 años	0
30-40 años	1
> 40 años	2
<b>Origen de los progenitores</b>	
Donante emparentado	0
Donante no emparentado	2
<b>Tiempo desde el diagnóstico al AloTPH</b>	
< 12 meses	0
> 12 meses	1
<b>Sexo donante-receptor</b>	
Mujer-varón	1
Varón-varón	0
Mujer-mujer	0
Varón-mujer	0

**Tabla 61b.** Modelo pronóstico del *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (para la fase crónica). AloTPH: Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos;

indicaciones del trasplante a pacientes en fase crónica que no han respondido a dos ITC, y a pacientes que se diagnostican en FB o desarrollan FA o FB durante el tratamiento. También se consideran pacientes candidatos a AloTPH los pacientes con la mutación

T315I<sup>21</sup>. Existen circunstancias excepcionales como los pacientes en edad pediátrica en los que el AloTPH podría considerarse de entrada, si bien estudios recientes de imatinib y dasatinib en esta población confirman la seguridad y eficacia de estos ITC a largo plazo.

Es importante destacar que el campo de las indicaciones es cambiante, y el desarrollo de nuevos ITC con más potencia y nuevos mecanismos de acción pueden mejorar los resultados con ITC. En la Tabla 62 se pueden encontrar las indicaciones propuestas por el GELMC.

### 9.3 Preparación del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

#### 9.3.1 Búsqueda de un donante compatible

En la actualidad, un tema objeto de debate en los pacientes con LMC es el momento de iniciar la búsqueda de un donante alogénico compatible familiar o uno no emparentado (DnE). Dado que no hay consenso, parecería razonable comenzarla tras el diagnóstico en los casos pediátricos e inmediatamente tras la aparición de una fase avanzada o tras el fallo de respuesta al ITC de primera línea en los pacientes adultos. En pacientes intolerantes a imatinib en primera línea no sería necesario el inicio de búsqueda de donante.

Como en el resto de las hemopatías malignas, se prioriza el uso de donante compatible emparentado o no emparentado<sup>588</sup>. Respecto el uso de donantes haploidénticos (DH) en AloTPH para LMC, el grupo de Beijing reportó en 2015 resultados comparables entre AloTPH de donante emparentado compatible y de DH usando su plataforma de AloTPH con DH; resultados que también sugieren utilidad del uso de DH. Sin embargo

no hay datos acerca del uso de DH con la plataforma de profilaxis de la enfermedad del injerto contra el receptor (EICR) de ciclofosfamida post trasplante, y no se conocen sus resultados comparado con otros donantes no compatibles o con donantes emparentados HLA idénticos.

#### 9.3.2 Fuente de progenitores

En general, se recomienda el uso de médula ósea (MO) como fuente de progenitores en los pacientes trasplantados en primera fase crónica, al objeto de reducir la incidencia de enfermedad injerto contra receptor crónica<sup>589</sup>. Sin embargo, el desarrollo de plataformas de trasplante con depleción T hace que el uso de SP para FC sea una opción válida, por lo tanto la decisión sobre la fuente de progenitores en FC debe individualizarse en cada paciente. En FA y FB es aceptado el uso de sangre periférica (SP) para realizar un AloTPH. No se recomienda el uso de depleción T ex vivo (selección CD34+) en AloTPH para LMC.

Recientemente se publicó una cohorte de 150 pacientes que recibieron un AloTPH de sangre de cordón umbilical (TSCU) que reporta una SG a los 2 y 3 años de 44% y 41%, respectivamente (de Lavallade et al, ASH Meeting, San Diego 2018). En ausencia de otros donantes con mejor compatibilidad, el TSCU podría ser una opción en algunos pacientes.

#### 9.3.3 Respuesta previa al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

En fase crónica, no existe evidencia que apoye el intentar conseguir una respuesta molecular profunda (>RM<sup>4</sup>) previa al AloTPH y se considera suficiente la

obtención de una RCC (cuando sea posible). En los pacientes con progresión a FA o FB sería suficiente alcanzar una remisión hematológica (o segunda fase crónica) previo al trasplante<sup>590</sup>. En cualquier caso, los datos disponibles sugieren que el uso de imatinib pre AloTPH, y probablemente de otros ITC, no aumenta la mortalidad relacionada con el trasplante ni la tasa de fallo de injerto<sup>504</sup>.

#### 9.3.4 Acondicionamiento mieloablativo frente a intensidad reducida

Un reciente estudio retrospectivo apunta a una SG, supervivencia libre de recaída (SLR) y mortalidad relacionada con el trasplante comparable del trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) al acondicionamiento mieloablativo (AMA) en FC1, FC2 y FA; a expensas de un aumento del riesgo de recaída precoz en AIR<sup>591</sup>. Por otro lado, el empleo de un acondicionamiento no-mieloablativo no parece que se asocie a mejores resultados que un AIR<sup>592</sup>. En cualquier caso, la decisión de realizar un trasplante con AMA o AIR debe individualizarse en cada paciente.

Respecto el tipo de AMA, se ha observado que BuCy (especialmente con Bu intravenoso) podría asociar resultados comparables a CyTBI, o incluso asociados a una mayor SLR<sup>593</sup>; y posiblemente los resultados del acondicionamiento FluBu (con busulfan de 4 días) también sean comparables a BuCy en FC. Por lo tanto, CyTBI, BuCy o FluBu4 serían acondicionamientos apropiados en LMC en FC. Respecto AIR, no está establecido cuál es el acondicionamiento idóneo para pacientes con LMC.

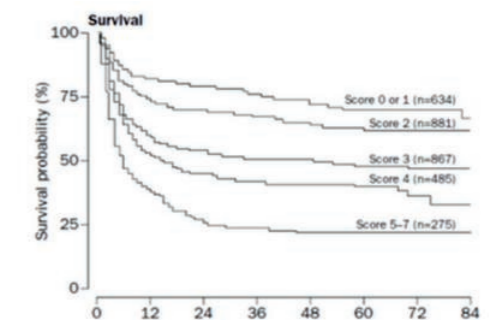
#### 9.3.5 Leucemia mieloide crónica en fase acelerada y fase blástica o con la mutación T315I

El *Chronic Malignancies Working Party del EBMT (CMWP-EBMT)* publicó en 2019 los resultados de una serie retrospectiva de 170 pacientes con LMC que recibieron un AloTPH en FB. En este estudio se reportó que en pacientes que reciben el AloTPH en FB activa, el uso de DnE se asociaría a una mejor SLR. Por otro lado, en pacientes respondedores la edad >45 años, Karnofsky <80%, el uso de DnE, AMA y un intervalo entre el diagnóstico y el AloTPH > 12 meses asoció a una menor SG<sup>594</sup>.

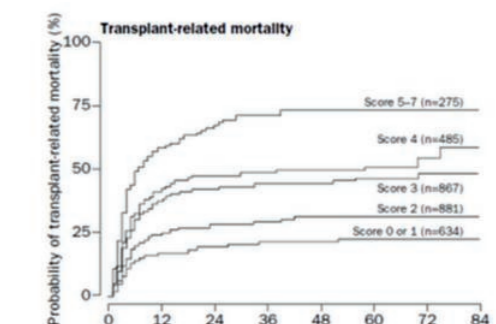
Los resultados del AloTPH en pacientes en FC y FA que presentaron la mutación T315I se han comparado favorablemente con los resultados obtenidos con tratamiento con ITC<sup>595</sup>. Sin embargo, los resultados globales son inferiores a los esperables en las distintas fases de la LMC en ausencia de la mutación. En un estudio retrospectivo reciente se compararon los resultados del uso de ponatinib o AloTPH en pacientes con LMC (en varias fases) y LLA Ph portadores de la mutación T315I<sup>596</sup>. Los resultados apuntan a una mejor supervivencia global (SG) a los 2 y 4 años en pacientes

con LMC en FC que recibieron ponatinib y resultados comparables en FA. No obstante en FB la realización de AloTPH asoció mayor SG a los 2 y 4 años comparado a ponatinib. Dado que se trata de un estudio retrospectivo no controlado estos resultados deben tomarse con cautela.

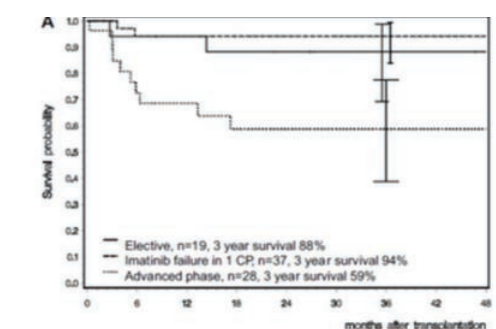
### 9.4 Resultados del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en LMC



**Figura 17.** Supervivencia global según el Score del European Group for Blood and Marrow Transplantation para pacientes con leucemia mieloide crónica. Gratwohl et al.<sup>583</sup>



**Figura 18.** Mortalidad relacionada con el trasplante según el Score del European Group for Blood and Marrow Transplantation para pacientes con leucemia mieloide crónica. Gratwohl et al.<sup>583</sup>



**Figura 19.** Resultados del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en la era de los inhibidores de la tirosina cinasa: protocolo alemán CML-IV. Saussele et al. Lancet<sup>593</sup>.

#### Indicaciones al diagnóstico

- En FB tras alcanzar una FC con un ITC (± quimioterapia).
- En FA iniciar búsqueda de donante y valorar AloTPH si respuesta subóptima.

#### Indicaciones al fracaso de un ITC

- Progresión a FA o FB durante el tratamiento con ITC.
- En caso de resistencia a ITC de segunda generación en FC iniciar búsqueda de donante\*.
- En caso de resistencia a imatinib con mutaciones que confieren alta resistencia a los ITC disponibles (T315I o mutaciones compuestas) iniciar búsqueda de donante\*.

#### Indicaciones al fracaso de ≥ 2 ITC

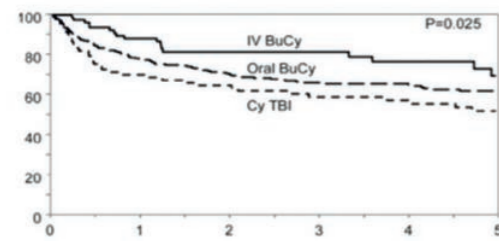
- Fallo a ≥ 2 ITC\*.
- Progresión a FA o FB durante el tratamiento con ITC.

#### Intolerancia

- Valorar trasplante en pacientes intolerantes a todos los ITC\*.

**Tabla 62.** Recomendaciones de indicación de TPH del GELMC.

\*La indicación de trasplante debe individualizarse teniendo en cuenta el pronóstico del trasplante y el riesgo de progresión de la LMC. FB: Fase Blástica; FA: Fase Acelerada; FC: Fase Crónica; ITC: Inhibidores de Tirosina Cinasa; RMM: Respuesta Molecular Mayor.



**Figura 20.** Supervivencia libre de recaída según el tipo de acondicionamiento mieloablativo usado en pacientes con LMC. Copelan et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005.

## 9.5 Seguimiento de la leucemia mieloide crónica post trasplante

El seguimiento de la enfermedad mínima residual (EMR) tras el AtoTPH debe realizarse utilizando la PCR cuantitativa a tiempo real (QRT-PCR) en muestras de SP, de manera similar a la monitorización de la respuesta a nivel molecular con el uso de ITC. En las guías de la ELN 2013 se considera recaída de la LMC a la detección de niveles de transcrito *BCR-ABL1* >0,1% a partir de los 12 meses en pacientes que previamente hayan alcanzado RMM, confirmado en dos determinaciones<sup>221</sup>. En algunos pacientes es posible detectar cargas alélicas bajas (*BCR-ABL1* <0,05%), que generalmente son transitorias y no se asocian a recaída<sup>569</sup>.

La monitorización molecular de la EMR debe hacerse mensualmente hasta los seis meses post AtoTPH, seguida de una monitorización bimensual hasta el año, y trimestral o semestral posteriormente. No hay datos suficientes para recomendar la duración de la monitorización post AtoTPH y ésta deberá individualizarse en cada paciente. En cualquier caso, deberían realizarse durante años tras el AtoTPH ya que se ha observado una incidencia acumulada de recaída hematológica o citogenética del 7% y 4%, a los 10 y 15 años post AtoTPH, respectivamente<sup>597</sup>.

## 9.6 Tratamiento post trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

### 9.6.1 Tratamiento preventivo

No hay una recomendación clara respecto el uso de los ITC o de infusiones de linfocitos del donante (ILD) para la prevención de la recaída tras el AtoTPH. En una serie de 22 pacientes del 2007 se demostró la seguridad y factibilidad de imatinib desde el día +35 post AtoTPH AIR durante 11 meses<sup>598</sup>. A los 12 meses, la incidencia acumulada de RCC fue 96% y de RMM fue 84%, 15 pacientes recayeron tras suspender imatinib. De manera más reciente se ha comparado una cohorte de pacientes, la mayoría en FC, que recibieron ITC de mantenimiento post trasplante (n=81) [dasatinib (n = 50), imatinib (n = 27), and nilotinib (n = 27)] con pacientes que no recibieron ITC de mantenimiento

(n=301)<sup>599</sup>. En el estudio se realizó un análisis landmark desde el día +100 post AtoTPH y se encontró que la tasa de recaída a los 5 años, la SLR y SG fueron comparables entre cohortes; lo cual no permite confirmar el beneficio de añadir ITC post AtoTPH de manera preventiva. No obstante, algunos autores recomiendan el uso de tratamiento preventivo en pacientes que reciben un AtoTPH en fases avanzadas.

### 9.6.2 Tratamiento de la recaída

La estrategia terapéutica en la recaída de la LMC post AtoTPH debe individualizarse. Existen factores como la fase de la enfermedad o la presencia de enfermedad del injerto contra el receptor (EICR) que tienen impacto en los resultados y deben sopesarse antes del tratamiento. Las ILD en dosis escaladas son un tratamiento muy efectivo en la recaída post AtoTPH. Con dosis escaladas de ILD se consiguen remisiones moleculares en un 90% de los pacientes tratados en fases precoces de la recidiva (recaída molecular o citogenética) y en 65 % cuando la LMC se encuentra en recaída hematológica en FC. Los resultados de las ILD en pacientes que recaen en fases avanzadas de la enfermedad (FA o FB) son mucho menos favorables.

Es importante valorar el riesgo potencial de desarrollo de enfermedad de injerto contra receptor (EICR) con las ILD, para lo cual es esencial valorar el momento post AtoTPH en el cual se planea la infusión. El CMWP-EBMT publicó un estudio retrospectivo de 500 pacientes con recaída post AtoTPH que recibieron ILD por recaída molecular o citogenética, reportando una probabilidad SLR y sin EICR mayor cuando la ILD se recibe a partir de 1 año post AtoTPH, en pacientes que no tenían EICR crónica previa<sup>600</sup>. En otra serie retrospectiva de mismo grupo se asoció el uso de ILD en los primeros 6 meses post AtoTPH con una menor SG<sup>601</sup>. Por lo tanto en recaídas precoces, habría que sopesar el beneficio de ITC versus ILD, por el hecho de no asociar EICR.

En la actualidad hay varios ITC comercializados y en general su uso post AtoTPH no sólo puede calificarse como seguro, si no que los resultados de efectividad parecen ser, como mínimo, comparables a los de ILD. El CIBMTR publicó en 2018 un serie retrospectiva sobre el uso de ILD e ITC post AtoTPH en pacientes con LMC (Schmidt et al, ASH Meeting, 2018 San Diego). En esta comunicación, en la que se analizan un total de 215 pacientes, se observó que la SG es mayor en pacientes que reciben ILD + ITC comparado a los pacientes que reciben sólo ILD. Los autores también observaron que la SG en pacientes que son tratados sólo con ITC la SG es comparable a los pacientes que reciben ILD + ITC. Hay otras comparaciones retrospectivas en esta línea cuyos resultados también apuntan a una menor SG y mayor EICR en los pacientes que recibieron ILD<sup>602</sup>. En

cualquier caso, existe la posibilidad de combinar ambas estrategias (ILD e ITC) en recaídas en fase avanzada, habiéndose descrito cierta sinergia de acción<sup>603</sup>.

### 9.6.3 Discontinuación post Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

La discontinuación de ITC en la LMC es una realidad en la práctica clínica habitual. En lo que se refiere a la discontinuación de ITC post AtoTPH, el grupo del EBMT publicó una cohorte retrospectiva de 81 pacientes que discontinuaron post AtoTPH. Los autores reportan segura la discontinuación de ITC post trasplante en pacientes que recibieron el TPH en fase crónica, lo cual no parece aplicar a pacientes con FA o FB previo al AtoTPH (de Lavallade et al, *EBMT Meeting*, 2019 Frankfurt). Por otro lado, un estudio analizó los resultados de 48 pacientes que discontinuaron post imatinib comparando pacientes que habían recibido AtoTPH previo con pacientes que no. En esta retrospectiva, los pacientes que habían recibido un AtoTPH previo asociaron una mejor SLR, sugiriendo un control inmunológico post trasplante que contribuye a la remisión libre de tratamiento mantenida<sup>604</sup>.

# CAPÍTULO 10

## Manejo de situaciones especiales

### AUTORES

Natalia de las Heras Rodríguez  
Complejo Asistencial Universitario, León

Francisca Ferrer Marín  
Hospital Universitario Morales-Meseguer. CIBERER. IMIB. UCAM, Murcia

Valentín García Gutiérrez  
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

### 10.1 Manejo de la fertilidad y la gestación en la LMC

#### 10.1.1 Introducción

En la actualidad un número apreciable de pacientes jóvenes con LMC están siendo tratados con ITC. Teniendo en cuenta los buenos resultados de estos tratamientos y el consiguiente incremento en la expectativa de vida de los pacientes, cada vez se considera con mayor frecuencia la posibilidad de la concepción y el embarazo en las mujeres en edad fértil<sup>605</sup>. Por tanto, los hematólogos hemos de resolver una serie de cuestiones que nos plantean los pacientes: ¿qué hacer ante una paciente joven con LMC que, tras obtener una respuesta óptima quiere quedarse embarazada? ¿Puede dejar el tratamiento con ITC?, y en tal caso ¿cómo podría afectar esto a la enfermedad? ¿Puede administrarse el fármaco durante el segundo y tercer mes de gestación? ¿Qué hacer en caso de gestación accidental en el curso del tratamiento con el ITC? Los ITC, administrados a largo plazo, ¿van a afectar a la posibilidad de ser posteriormente fértiles? Un varón en tratamiento ¿debe suspenderlo para la concepción o no es necesario? Algunas de estas preguntas, a día de hoy, continúan sin respuesta, otras pueden contestarse tras examinar individualmente el caso, valorando el estado de la enfermedad junto a factores personales y sociales, teniendo siempre en cuenta que el principal objetivo debe ser asegurar la salud de la madre y del hijo, tanto a corto como a largo plazo<sup>606</sup>.

Debido a los reconocidos efectos teratogénicos de los ITC, las pacientes en edad fértil son aconsejadas para utilizar medidas de contracepción mientras están en tratamiento, al tiempo que deberán suspender el inhibidor en caso de embarazo<sup>607</sup>.

En la actualidad, podrían plantearse opciones de preservación de la fertilidad en pacientes jóvenes que a lo largo de su evolución van a recibir diversas opciones terapéuticas (al igual que se hace en otras neoplasias): criopreservación de ovocitos, de embriones y criopreservación de tejido ovárico<sup>608</sup>.

El manejo de la gestación será diferente dependiendo del momento evolutivo en que ocurra<sup>609</sup>. Podemos encontrarnos ante un embarazo coincidiendo con el diagnóstico de LMC o ante una mujer ya diagnosticada de LMC, bajo tratamiento con ITC, que se queda embarazada bien de una forma planificada o no planificada. Debemos tener en cuenta que la LMC no altera el curso del embarazo, ni el embarazo altera el curso de la LMC. Sin embargo, los ITC deben evitarse durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre<sup>610</sup>.

#### 10.1.2 Efectos de los ITC sobre la fertilidad

Estudios previos han sugerido que imatinib puede tener posibles efectos sobre la reproducción tanto en hombre como en mujeres. Estudios en animales muestran que

imatinib puede inhibir el desarrollo testicular postnatal y el desarrollo del esperma, pero sin embargo no afecta a la fertilidad en animales adultos. Sin embargo, son limitados los estudios en humanos, particularmente en jóvenes y adolescentes. Hay múltiples estudios de varones tomando imatinib, con capacidad reproductora normal y sin anomalías significativas en su descendencia, por lo que no hay necesidad de que los hombres suspendan el tratamiento.

En la mujer, en cambio, los ITC tienen más implicaciones en la gestación y descendencia. Aunque el número es reducido, el hecho de haberse descrito malformaciones en hijos de mujeres con ITC obliga a no prescribirlo especialmente en el periodo de organogénesis.

#### 10.1.3 Diagnóstico de una LMC en una gestante

Las estrategias terapéuticas para manejar la gestación<sup>609,610</sup> en estas pacientes incluyen desde medidas de soporte en forma de leucoaféresis, el empleo de IFN-alfa o más excepcionalmente el uso de hidroxycarbamida. Hay numerosos casos comunicados empleando leucoaféresis y plaquetaféresis en gestantes con LMC con la finalidad de evitar el uso de ITC por su efecto teratogénico. Este tratamiento viene limitado porque muchas mujeres son incapaces de tolerar la frecuencia de las aféresis (dos veces por semana habitualmente) o por accesos venosos difíciles, a pesar de que el número de las aféresis a practicar se reducen en el tercer trimestre. La leucoaféresis pretende mantener una cifra de leucocitos por debajo de  $100-150 \times 10^9/L$  y de plaquetas por debajo de  $500-1.000 \times 10^9/L$ . Si las plaquetas exceden de  $1.000 \times 10^9/L$ , se deberá administrar heparina de bajo peso molecular (HBPM) o aspirina.

Si la aféresis no es posible, el IFN-alfa, que no inhibe la síntesis de DNA, puede emplearse como alternativa teniendo además en cuenta que por su elevado peso molecular (19kDa) no atraviesa la barrera placentaria. La hidroxycarbamida debe ser evitada durante el embarazo.

El tratamiento con imatinib, nilotinib o hidroxycarbamida podrá considerarse únicamente si fallan las medidas anteriores y nunca antes de que se complete la organogénesis y se forme la placenta (31-71 días tras última regla; semanas 5-13). En caso de fase avanzada, se considerará imatinib o nilotinib si la interrupción del embarazo no es una opción y a ser posible tras la organogénesis.

#### 10.1.4 Embarazo no planificado en mujeres en tratamiento con un ITC

Si una paciente bajo tratamiento con ITC se queda embarazada, deberá interrumpir inmediatamente el ITC. Si no se conoce el periodo de concepción, se solicitará ecografía para valorar la semana de gestación y el progreso del embarazo.

Respecto a la teratogenia o malformaciones que aparecen en descendientes de pacientes que por desconocimiento tomaron ITC estando embarazadas, no hay suficientes datos en la literatura. La eficacia y seguridad de los inhibidores durante la gestación no ha sido adecuadamente evaluada, de un lado por la rareza de ello (se estima que la LMC embarazada tiene una incidencia anual de una por cada 100.000 gestaciones) y de otro lado porque las pacientes con embarazo son excluidas de los estudios clínicos. Uno de los estudios más aclaratorios sobre el efecto de los inhibidores en la gestación es el de Pye<sup>611</sup>, que incluye a 180 mujeres expuestas a imatinib durante la gestación, existiendo datos de 125 embarazos: 50% tuvieron un hijo sano, 28% eligieron interrumpir el embarazo y 14% sufrieron un aborto (entre las malformaciones en 12 de los embarazos existieron anomalías renales, anormalidades esqueléticas y onfalocel). Una revisión más amplia de embarazos bajo tratamiento con imatinib es la de Cole<sup>612</sup>, que identifica a 217 gestantes. De ellas, 171 llevaron la gestación a término y 24 sufrieron aborto espontáneo; de 62 mujeres se desconoce la evolución. De entre las 109 que desearon finalizar la gestación, 36 (33%) tuvieron complicaciones, incluyendo aborto espontáneo en 24, muerte fetal en 1, malformaciones en 9 y bajo peso en 2.

A pesar de las recomendaciones de suspender los ITC durante la gestación, imatinib y nilotinib tienen poca transferencia placentaria y podrían utilizarse tras la organogénesis. Menos experiencia hay sobre los otros ITC (dasatinib, bosutinib y ponatinib) en la gestación. Dasatinib atraviesa la placenta, alcanzando niveles considerables en el plasma fetal, habiéndose comunicado hidrops fetal y severa bicitopenia en el feto si se ha recibido en el primer trimestre de gestación<sup>613</sup>.

### 10.1.5 Embarazo planificado en mujer en tratamiento con un ITC

En relación con las pacientes que quieren quedarse embarazadas, debemos intentar que sea una concepción planificada: lo ideal es que se encuentren en una RM profunda y estable (al menos RM<sup>608</sup>, ratio *BCR-ABL1* IS ≤ 0,01%) antes de suspender el ITC durante la concepción y la gestación por los conocidos efectos teratógenos. Se desconoce cuál debe ser el grado de respuesta a obtener antes de suspender el inhibidor, como tampoco el tiempo obligado de permanencia en la misma. Se pueden hacer aproximaciones de los datos obtenidos en los estudios de suspensión del tratamiento (STOP, STIM y similares). Se buscará una óptima respuesta y se avisará a la paciente de los riesgos de recidiva<sup>614</sup>.

### 10.1.6 Conclusiones

1. Paciente mujer en edad fértil que va a recibir ITC: tomará medidas de contracepción, ya que todos los ITC son teratógenos.
2. Paciente varón en tratamiento con ITC: pueden

intentar la concepción sin dejar el inhibidor, pues no se ha descrito genotoxicidad ni alteraciones en la fertilidad. Valorar criopreservación previa a ponatinib, ya que aún hay pocos estudios con este fármaco (periodo de lavado de 72 días).

3. Mujer diagnosticada de LMC durante el embarazo: hacer un control estrecho de la enfermedad y de la gestación considerando el embarazo de alto riesgo. Pueden darse varias situaciones:
  - 3.a Fase hiperleucocitaria: durante el primer trimestre se intentarán leucoaféresis; sólo si no son posibles por intolerancia o mal acceso venoso, se administrará IFN alfa hasta el parto.
  - 3.b En el segundo y tercer trimestre se puede utilizar IFN alfa.
4. En caso de gestación no planificada durante el tratamiento con ITC, el ITC debe interrumpirse inmediatamente, considerar el embarazo como de alto riesgo y realizar un seguimiento por PCR mensual. En caso de detectarse malformaciones, podría considerarse el aborto terapéutico; en caso de pérdida de respuesta molecular o citogenética, no se debe reiniciar el ITC, si no hacer seguimiento estrecho y en caso de progresión hematológica, considerar IFN-alfa hasta el parto. En aquellas pacientes que se encuentren en el tercer trimestre sin respuesta adecuada a IFN alfa puede contemplarse el uso de ITC, siendo imatinib el fármaco de elección.
5. Pacientes en tratamiento con ITC que quieren quedarse embarazadas:
  - 5.a Se intentará una discontinuación programada del ITC. Es importante la profundidad de la respuesta conseguida y el tiempo de permanencia en la misma<sup>615</sup>. Las recomendaciones actuales indican que los pacientes deben estar más de dos años con RMP. En caso de no alcanzar dicha respuesta puede contemplarse el cambio de tratamiento a un ITC de mayor eficacia<sup>18</sup>.
  - 5.b Tras discontinuación de tratamiento se procederá a control mensual/bimensual. Debemos informar del riesgo de pérdida de respuesta, evitar cualquier tratamiento durante la organogénesis; considerar tratamiento con interferón si pérdida de RMM o RCC y reiniciar tratamiento con interferón si pérdida de respuesta hematológica (en caso de intolerancia o no respuesta a IFN alfa, en el tercer trimestre podría usarse imatinib)<sup>616</sup>.
  - 5.c Tiempo de lavado del inhibidor: no está claro, pero se aconsejan “varios días” (7-10 días tras la ovulación, antes de la implantación).
  - 5.d ¿Debe recibir tratamiento con IFN alfa durante la gestación con la intención de mantener la respuesta? No hay estudios. Algunos autores se inclinan por administrar dosis bajas (5 MU 3 veces por semana) al menos durante el segundo y tercer trimestre<sup>617</sup>.
6. Después del parto, la paciente deberá reiniciar el tratamiento con ITC a la mayor brevedad posible,

evitando la lactancia materna. El bebé debe recibir lactancia materna los 2-5 primeros días para darle el calostro; únicamente plantear lactancia materna si la madre continúa en RMM RCC dependiendo de controles de PCR<sup>618</sup>.

7. ¿Hay que preservar la fertilidad en alguna paciente? A discutir en pacientes muy jóvenes con Sokal alto y que se puedan considerar de muy mal pronóstico (otras alteraciones citogenéticas añadidas, mutaciones, etc...) y sean subsidiarias de trasplante. Aunque no hay estudios, la estimulación ovárica para criopreservación de ovocitos se debe efectuar tras suspensión durante dos meses del inhibidor.
8. Como resumen, debemos informar a todas las pacientes que eviten la concepción bajo tratamiento con ITC pero que una concepción planificada puede dar lugar a un embarazo exitoso para la madre y el hijo.

## 10.2 La leucemia mieloide crónica en la edad pediátrica

### 10.2.1 Epidemiología y características específicas de la LMC pediátrica

La LMC es una enfermedad rara en los niños, representando menos del 3% de todas las leucemias pediátricas de nuevo diagnóstico en menores de 15 años (0,6-1,2 casos por millón), y alrededor del 9% (hasta 2,1 casos por millón) en adolescentes entre 15-19 años<sup>619</sup>.

La LMC de la infancia y adolescencia difiere de la del adulto en algunos aspectos. Desde el punto de vista clínico, tiende a presentarse de forma más agresiva: cifra de leucocitos más alta, mayor esplenomegalia, y presentación en fases avanzadas con más frecuencia<sup>619</sup>. Ocasionalmente, los pacientes presentan síntomas atribuibles a la leucostasis como cefalea, mareos, alteraciones visuales y auditivas o priapismo<sup>619,620</sup>. En estos casos la leucoaféresis puede ser beneficiosa<sup>620</sup>. Aunque, al igual que en el adulto, los principales genotipos son el b3a2 y el b2a2 (p210), estudios recientes apuntan también a ciertas diferencias genéticas. Así, hasta el 60% de los pacientes pediátricos tienen mutaciones en *ASXL1* en comparación al 15% de los adultos<sup>620</sup>. A pesar de ello, con los tratamientos actualmente disponibles, la presencia de anomalías genéticas o cromosómicas adicionales al diagnóstico no tiene impacto pronóstico significativo<sup>621</sup>.

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

El procedimiento para establecer un diagnóstico de LMC en niños no difiere al de los adultos. Los estudios a realizar ante la sospecha de una LMC, así como los criterios de respuesta al tratamiento son esencialmente los mismos que en la población adulta<sup>619</sup>. Sin embargo, el tratamiento con ITC (con conocidos efectos fuera de diana) en una población como la infantil, en continuo

crecimiento, determina la aparición de efectos secundarios específicos de este grupo de edad, y desconocidos en adultos. Por esta razón, el Grupo de Trabajo de Oncología Pediátrica en LMC recomienda realizar, además de las pruebas de rutina, los siguientes test al diagnóstico y durante el seguimiento<sup>620</sup>: peso/altura/índice de masa corporal, maduración sexual (estadios de Tanner), edad ósea, calcio, fósforo, perfil lipídico, función tiroidea, hemoglobina glicosilada, serología de hepatitis, CMV y varicela zoster, electro- y ecocardiograma y, recogida de calendario vacunal. El tipaje HLA se puede hacer durante el seguimiento.

En relación a los sistemas de valoración del riesgo (Sokal, EURO y EUTOS) todos ellos han sido validados sólo en población adulta, y no son aplicables en niños a excepción del “*EUTOS long term survival (ELTS)*”, que si discrimina la supervivencia libre de progresión (pero no la global) en este grupo de edad<sup>620</sup>.

### 10.2.3 Recomendaciones de manejo inicial

Además de imatinib (aprobado en 2003), recientemente, la FDA y la EMA han aprobado el uso de dasatinib (2017)<sup>622</sup> y nilotinib (2018)<sup>623</sup> para la LMC en edad pediátrica tanto en primera como en segunda línea. Aunque algunos grupos recomiendan dosis de inicio de imatinib de 260-300 mg/m<sup>2</sup>/día, las dosis de inicio en fase crónica (FC) recomendadas por el Grupo de Trabajo de Oncología Pediátrica en LMC son las siguientes: imatinib (340 mg/m<sup>2</sup>/día, dosis máxima 600 mg); dasatinib (60 mg/m<sup>2</sup> una vez al día, máxima dosis 100 mg), o nilotinib (230 mg/m<sup>2</sup> dos veces/día)<sup>620</sup>.

Para responder a la pregunta de cuál de los tres ITC aprobados deberíamos usar como primera línea de tratamiento, es importante saber que no existen estudios randomizados en edad infantil comparando imatinib con los ITC de segunda generación (nilotinib y dasatinib). Sin embargo, en estudios fase II, los rangos de RM parecen comparables a los obtenidos en adultos. Estudios observacionales muestran, al igual que en adultos, RM más profundas y rápidas con los ITC de 2ª generación sin impacto en la supervivencia<sup>622,623</sup>. Las consideraciones a tener en cuenta en la elección de uno u otro son las mismas que en los adultos: eficacia, seguridad, costo, disponibilidad, y objetivo de tratamiento. Resaltar que, en población pediátrica, no se ha descrito una morbilidad cardiovascular significativa con nilotinib y las efusiones pleurales con dasatinib son excepcionales<sup>622,623</sup>. Sin embargo, el seguimiento es demasiado corto y es posible que los efectos se manifiesten tras varias décadas. En cualquier caso, si acorde a la edad, nuestro objetivo de tratamiento es la discontinuación, los ITC de 2ª generación podrían ser una buena opción de tratamiento en primera línea.

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

En ausencia de recomendaciones específicas, se

aplicarán las mismas recomendaciones que en adultos, considerando el cambio de ITC en caso de intolerancia (toxicidad inaceptable) y en pacientes con fallo al tratamiento<sup>619,620</sup>. En estos últimos es importante:

1. Valorar la adherencia al tratamiento. Es muy importante monitorizar la adherencia al tratamiento en todas las visitas. Los adolescentes suelen estar involucrados en múltiples actividades, con toxicidades inaceptables para su estilo de vida, o con poca conciencia de "enfermedad". Es importante, por tanto, dar recomendaciones de cómo incorporar la toma de la medicación dentro de la rutina diaria: calendario con las dosis perdidas, uso de un sistema de alertas o recordatorios en el móvil (smartphone), reloj o dispositivos electrónicos, y buscar el apoyo de otros familiares<sup>619</sup>. En caso de duda, se puede monitorizar los niveles plasmáticos de imatinib o dasatinib.
2. Análisis de mutaciones en casos de respuesta inicial inadecuada o de pérdida de la respuesta inicial. En niños o adolescentes con la mutación T315I, aunque ponatinib es el único ITC efectivo, debido a que solo se han comunicado unos pocos casos clínicos, no se conoce la dosis ideal en población pediátrica.
3. Considerar la búsqueda de una donante HLA compatible para alo-TPH<sup>620</sup>.

### 10.2.5 Monitorización de efectos secundarios en niños y adolescentes

Además de los efectos secundarios ya conocidos de los ITC, el hematólogo debe estar alerta de otros efectos secundarios específicos de este grupo de edad<sup>620,624</sup>.

1. Densidad ósea: se sabe que los ITC pueden producir hiperparatiroidismo secundario con alteración del metabolismo del calcio y del fósforo. Se recomienda, por ello, una densitometría ósea al diagnóstico. Las recomendaciones sobre la periodicidad de este estudio con posterioridad varían desde realizarlas anualmente (Grupo de Oncología Pediátrica en LMC), cada 5 años (International Berlin Frankfurt Muster) o, sólo, si se observa disminución de la densidad ósea en una radiografía o si se produce una fractura patológica (NCCN). Se debe monitorizar los niveles de calcio, fósforo, PTH y 25-hidroxi vitamina D al diagnóstico y cada 6 meses, recomendar una ingesta adecuada de calcio y añadir suplementos de vitamina D en caso de niveles por debajo del rango de referencia.
2. Retraso del crecimiento: afecta sobre todo a los niños que están recibiendo ITC en la fase prepuberal, y parece relacionarse con el bloqueo del eje hormona del crecimiento/ factor de crecimiento insulínico tipo 1 (GH/IGF-1) y con las alteraciones en el metabolismo óseo y de la vitamina D. Se recomienda, por tanto, monitorizar el crecimiento (peso, altura, índice de masa corporal) al diagnóstico y después, cada 3 meses.
3. Retraso de la pubertad: los ITC pueden afectar la función gonadal en ambos sexos. Aunque en pequeñas

series de pacientes, se ha comunicado un desarrollo puberal normal, se recomienda evaluación de la pubertad (escala de Tanner) al diagnóstico y cada 6 meses a partir de los 8 años de edad; monitorizar las gonadotropinas y las hormonas sexuales esteroideas y derivar al endocrinólogo en caso de anomalías.

4. Fertilidad y reproducción: aunque la terapia con ITC no parece afectar la fertilidad masculina se puede ofertar la criopreservación del espermatozoides a los niños postpuberales. En el caso de las niñas postpuberales consultar con el endocrinólogo pediátrico y/o en la consulta de fertilidad. Evitar el embarazo mientras esté recibiendo ITC.
5. Otros efectos endocrinos: se recomienda monitorizar la función tiroidea, el cortisol sérico matutino y la HbA1C anualmente o en caso de síntomas de hipotiroidismo, insuficiencia adrenal o anomalías en la glucosa.

### 10.2.6 Discontinuación de ITC en la edad pediátrica

Existen pocos datos sobre ésta en la población pediátrica y los que hay se basan en serie de pacientes muy pequeñas. Algunas de estas series (n=14) reportaba un rango de recaídas tras la discontinuación mayor que el encontrado en adultos, en línea con la presentación clínica más agresiva de la enfermedad<sup>625</sup>. Sin embargo, aplicando los mismos criterios para la discontinuación que en adultos, datos más recientes comunican rangos de remisión libre de tratamiento del 50% a los 12 meses, aunque la serie de enfermos sigue siendo pequeña (n=22)<sup>626</sup>. Debido a la experiencia tan limitada, la discontinuación en pediatría se considera experimental y no se recomienda realizar fuera de ensayos clínicos<sup>619,620</sup>.

### 10.2.7 Manejo de la enfermedad en fases avanzadas

Clásicamente las recomendaciones de las fases avanzadas en población pediátrica incluyen ITC de 2ª generación sin o en combinación con quimioterapia, seguidos de alo-TPH para niños con LMC-fase acelerada (FA) y blástica (FB), respectivamente<sup>619,620</sup>.

Recientemente, se han publicado los datos del Registro Internacional de LMC en niños y adolescentes que ha incluido 36 pacientes, 19 en FA y 17 en FB (70% de éstos en crisis blástica linfoide)<sup>627</sup>. De la serie global, 17 pacientes se sometieron a un Alo-TPH (11 de los 17 en FB y 6 de los 19 en FA). Con una mediana de seguimiento de 4,3 años, la probabilidad de supervivencia global a los 5 años es del 94% y 74% para pacientes diagnosticados en FA y FB, respectivamente. Una alta proporción de pacientes no trasplantados (11/13 con LMC-FA y 5/6 con LMC-FB) están vivos con una mediana de seguimiento de 28 meses (rango de 16-78). A la vista de los resultados de este registro, el pronóstico de la LMC en fases avanzadas puede ser mejor en niños y adolescentes que en adultos. Los autores de este registro concluyen que es

posible que el TPH pueda evitarse en algunos niños que en el momento del diagnóstico presentan una LMC en fase avanzada; y en la misma línea, que el tratamiento en las fases avanzadas de novo podría ser diferente del de las fases avanzadas tras progresión, donde el TPH, en caso de progresión a FB, parece mandatorio<sup>627</sup>.

Si la progresión es a una FA, en un niño bajo tratamiento con imatinib, algunos autores recomiendan iniciar un ITC-2º generación, y no realizar el alo-TPH de forma inmediata, si no post-ponerlo hasta que se sospeche el fallo a la segunda línea<sup>619,620</sup>. En general y debido a la rareza de la LMC avanzada en esta población, el tratamiento óptimo todavía no se ha definido.

### 10.2.8 Indicaciones del alo-TPH en niños con LMC en la era de los ITC

Las recomendaciones del Grupo de trabajo en Pediatría para el Alo-TPH en niños con LMC son las siguientes<sup>620</sup>:

1. Fases avanzadas (LMC-FA y LMC-FB) al diagnóstico: se recomienda iniciar primero un ITC-2ªG. Si un donante no está disponible y la respuesta al ITC es buena, el TPH se puede postponer bajo una monitorización estrecha (mensual hasta alcanzar una buena RM).
2. Progresión a fases avanzadas (LMC-FA y LMC-FB): intentar primero que la enfermedad regrese a una segunda FC con ITC de 2ª generación.
3. Resistencia a 2 o más ITC o intolerancia inaceptable a todos los ITC disponibles.
4. Mutación T315I: pese a que ponatinib no está aprobado para su uso en niños y no existe una dosis "pediátrica" recomendada, algunos autores defienden su uso como puente al TPH.

### 10.2.9 Conclusiones

La LMC en niños es poco frecuente y presenta características diferentes a las de los adultos. Generalmente se presenta con una mayor leucocitosis, y no son aplicables los scores pronósticos usados en adultos. Debido a su rareza, las recomendaciones sobre su manejo se adoptan extrapoladas de los resultados en adultos. Siempre debemos tener en mente las toxicidades de los ITC a largo plazo y, muy especialmente, las específicas de la edad infantil y pre-puberal.



# CAPÍTULO 11

## La calidad de vida en el paciente con leucemia mieloide crónica. Percepción de la enfermedad y del tratamiento

### AUTORES

José Manuel Puerta Puerta  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Soledad de Linares Fernández  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Elisa López Fernández  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Valentín García Gutiérrez  
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

### 11.1 Definición de calidad de vida y calidad de vida relacionada con la salud

Uno de los constructos relacionados con el bienestar psicológico en la población con cáncer es la calidad de vida (CV); su inclusión se relaciona con los cambios descritos en el perfil epidemiológico y con la participación cada vez mayor de los pacientes en la toma de decisiones relacionadas con el cuidado de su salud y su bienestar<sup>628</sup>.

La CV es un constructo multidimensional que puede definirse como el estado de satisfacción general. Es la sensación subjetiva de bienestar físico, psicológico y social, que incluye aspectos subjetivos, como intimidad, expresión emocional, seguridad percibida, productividad personal y salud percibida y, aspectos objetivos que refieren la disponibilidad de bienes y servicios, bienestar material, relaciones armónicas con el ambiente físico, social y con la comunidad, y salud objetivamente percibida<sup>629,630</sup>. Se pueden diferenciar dos componentes, uno cognitivo (satisfacción vital) y otro afectivo (presencia de sentimientos positivos o felicidad)<sup>631</sup>.

La Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) puede definirse específicamente como el grado subjetivo de bienestar, atribuido o asociado a la carencia de síntomas, al estado psicológico y a las actividades que desea y puede realizar una persona<sup>632</sup>. Además, es la medida en que habitualmente el bienestar físico, emocional y social es afectado por una condición médica o su tratamiento. La evaluación de la CVRS requiere prestar atención a varias dimensiones, incluyendo las preocupaciones físicas (por ejemplo, síntomas), la capacidad funcional, el bienestar familiar y emocional, la sexualidad y el funcionamiento social.

La CVRS se ha evaluado con frecuencia en pacientes oncohematológicos para valorar el efecto de los tratamientos médicos<sup>633</sup>. Los instrumentos más utilizados han sido desarrollados por el grupo de investigación en calidad de vida de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer). Existen instrumentos genéricos, con los que se puede evaluar la calidad de vida en cualquier tipo de cáncer, e instrumentos específicos para diferentes tipos de cáncer. La mayoría de los trabajos se han centrado en el estudio de los efectos que produce la propia enfermedad y los tratamientos médicos en el bienestar del enfermo y en las dimensiones física, social y emocional<sup>634</sup>.

Sawada y cols<sup>635</sup> realizaron un estudio descriptivo y transversal para evaluar la CVRS de pacientes con cáncer. Observaron que la puntuación promedio de las funciones físicas, cognitiva y social y desempeño de papel varió de 71 a 75 en una escala de 1 a 100, demostrando un nivel satisfactorio. No obstante, en la función emocional, el promedio fue bajo (55). Los promedios más bajos fueron en las escalas de síntomas:

33 para el insomnio, 23 para el dolor y 22 para la fatiga. Se concluye que la CV es satisfactoria en todos los dominios excepto la función emocional, demostrando que los efectos colaterales de la quimioterapia influyen negativamente en la CV de los pacientes.

Polit y cols<sup>636</sup> evaluaron el impacto de las náuseas y vómitos en la CV en pacientes sometidos a quimioterapia, encontrando que los síntomas de náuseas y vómitos eran los que tenían mayor impacto en la CVRS de los pacientes sometidos a quimioterapia.

En resumen, la literatura señala un efecto sobre la función física (náuseas, vómitos, dolor o malestar), sobre la función cognitiva y la emocional, es decir, en todas las dimensiones de la CVRS de los pacientes oncohematológicos<sup>637</sup>.

### 11.2 Resultados específicos en pacientes con LMC

Para el GELMC (Boqué C y Del Castillo S, en Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica, 2014) el estudio de la CVRS es un aspecto clave en los pacientes con LMC por su implicación clínica y terapéutica. La mayor autonomía del paciente en el manejo de su enfermedad también ha supuesto la existencia de desvíos potenciales del régimen prescrito, dejando la evidencia de una adherencia al tratamiento subóptima. La proporción de pacientes con LMC que no son estrictamente adherentes al tratamiento varía entre un 30 % y un 47 %.

Los estudios en la LMC han detectado numerosos factores que influyen en la adherencia<sup>638-640</sup>, generalmente de forma común con otras patologías tratadas con fármacos orales de modo crónico:

#### 1. Factores predisponentes:

- a) Características del paciente
  - i. No clara relación con edad y sexo.
  - ii. Calidad de vida/mal estado funcional.
  - iii. El tiempo entre el diagnóstico y la primera prescripción.
- b) Características de la enfermedad
  - i. Alta carga prescripcional.
  - ii. Tiempo desde el diagnóstico (la adherencia a ITC disminuye con el tiempo).
  - iii. Enfermedades concomitantes.
  - iv. Riesgo de embarazo.
- c) Características del tratamiento.
  - i. Tamaño, forma, color y sabor del fármaco.
  - ii. Precio para el paciente.
  - iii. Efectos secundarios.
  - iv. Dosis y duración del tratamiento.
- d) Características del equipo sanitario.
  - i. Mayor adherencia a mayor experiencia del equipo responsable, mayor número de pacientes que se maneje con LMC y mayor duración de la primera visita.

#### 2. Factores que intervienen en la relación médico-paciente:

a) Importante explicar con detalle las desventajas de la no adherencia.

b) Cuanta más «fe» tenga el paciente en el médico y en el tratamiento, mayor adherencia.

### 3. Experiencia del paciente:

cuatro factores que explican la no adherencia:

a) Satisfacción con el tratamiento (tratar los efectos adversos).

b) Estilo de vida (situaciones sociales: vacaciones, cenas, viajes, consumo de alcohol, etc.).

c) No adherencia no intencional (sobredosis, olvidos, etc.).

d) Estrategias de manejo conductual (establecer rutinas de ingesta, cuidadores o familiares, «pastilleros» semanales, alarmas y apps informáticas, etc.).

El cansancio crónico es el síntoma más frecuente comunicado en tratamientos de larga duración con imatinib y constituye el mayor factor limitante de la calidad de vida<sup>641</sup>, pero no es el único. Los pacientes más jóvenes perciben más limitada su calidad de vida, incluso si evoluciona favorablemente con el tratamiento. Los motivos para ello se relacionan con la necesidad de mantener una actividad vital más alta, el miedo al futuro, la constante amenaza de la pérdida de respuesta, las revisiones médicas constantes que les recuerdan su condición de enfermos y las toxicidades mantenidas, aunque sean leves. En las mujeres jóvenes se añade la limitación para la gestación. En cambio, los pacientes de más de 60 años muestran un perfil de calidad de vida similar al de la población general<sup>642,643</sup>.

Los estudios que exploran el cambio de ITC para controlar toxicidades leves muestran en general una mejoría de las mismas, pero a costa de generar otras toxicidades, lo que obliga a ser cautos con estas indicaciones de cambio cuando la toxicidad leve previa es razonablemente tolerada, sobre todo si no se observa que interfiera con el cumplimiento<sup>644</sup> en la adherencia al tratamiento prescrito.

La Tabla 63 recoge estudios que analizan el problema, cuya característica más frecuente en las conclusiones es la necesidad de implementar este tipo de estudios en el futuro.

Con el objetivo de mejorar la calidad de vida y la adherencia al tratamiento, se precisaría:

- Prestar especial atención a las toxicidades, redefiniendo lo que se considera intolerancia<sup>647,648</sup>.
- Aumentar el grado de información y de soporte social que se da a estos pacientes<sup>649</sup>, especialmente en los grupos de edad más jóvenes y en las mujeres. A la mujer que desee quedar embarazada debemos ofrecerle una opción que le permita planificarlo con seguridad.
- Monitorización de la calidad de vida mediante

cuestionarios de calidad de vida específicamente adaptados a pacientes con LMC.

En 2014, en este sentido, se publicó por el grupo EORTC (Efficace y cols) la elaboración del módulo específico para pacientes con LMC (EORTC QLQ-CML24) como cuestionario suplementario del test de calidad de vida del grupo europeo para pacientes con cáncer EORTC QLQ C30. El módulo final consta de 24 ítems que evalúan los siguientes aspectos: carga de síntomas, impacto en la vida diaria y en la preocupación/estado de ánimo, problemas de imagen corporal y satisfacción con la atención médica y con la vida social. Concluye que su implementación en investigación clínica y práctica puede proporcionar información importante para facilitar la toma de decisiones clínicas en pacientes con LMC. El módulo específico EORTC QLQ-CML24 no está validado en población española aunque sí está validado lingüísticamente en castellano<sup>650</sup>.

Poco antes del estudio europeo, en 2013, el grupo de trabajo del Dr. Cortés del MDACC, publicó el módulo específico para pacientes con LMC de su test MDASI (MD Anderson Symptom Inventor): MDASI-CML, que añadía 7 ítems específicos de LMC a los 13 ítems sobre síntomas del MDASI general. Aproximadamente un tercio de los pacientes que completaron el MDASI-CML describieron síntomas persistentes de moderados a severos y los síntomas reportados más graves fueron fatiga, somnolencia, sueño alterado, dolor muscular y calambres, y problemas para recordar cosas o falta de memoria. El estudio concluye que el MDASI-CML es un instrumento de evaluación de síntomas válido y fácil que puede usarse en estudios clínicos del estado de los síntomas en pacientes con CML.

En este sentido, MDASI-CML no está validado lingüísticamente en castellano ni científicamente validado en población española<sup>651</sup>.

Así pues, sin posibilidad de medir la CVRS en pacientes con LMC mediante cuestionarios específicos validados en población española, nos basamos en series publicadas nacional o internacionalmente, con resultados basados en sus propios métodos de valoración.

La serie italiana del grupo GIMEMA (Breccia y cols, 2015), puso de manifiesto cómo los pacientes a menudo desean discutir con sus médicos sobre la incomodidad del tratamiento, la ansiedad y el miedo al futuro, además de otros problemas psicológicos, destacando que un asesoramiento psicológico adicional podría ser necesario para ayudar a los pacientes con LMC a sobrellevar la enfermedad y el temor a la progresión de la misma. El 52% de los encuestados, respondió que percibía su CV respecto a su enfermedad y tratamiento como buena y un 21% como muy buena. Así mismo, los pacientes en su mayoría tienen conocimiento de la posibilidad de interrumpir su tratamiento, pero hasta

Artículo	Tratamiento	Nivel de evidencia (SIGN)	Conclusiones
Hahn <sup>645</sup>	IFN + AraC frente a Im	2+	Mejor calidad de vida con imatinib.
Efficace <sup>643</sup>	Imatinib frente a controles sanos	2-	Peor calidad de vida en jóvenes y mujeres, sin diferencias en mayores de 60 años.
Efficace <sup>642</sup>	IFN, TMO, ITC	1+	Necesidad de monitorizar y documentar la calidad de vida y los efectos secundarios.
Phillips <sup>646</sup>	Imatinib, nilotinib y dasatinib frente a controles sanos	2+	Necesidad de monitorizar y documentar la calidad de vida y los efectos secundarios.
Efficace <sup>641</sup>	Imatinib	3	El cansancio crónico es el mayor efecto limitante de la calidad de vida.

Tabla 63. AraC: arabinosilcitosina; IFN: interferón; ITC: inhibidores de la tirosina cinasa; TMO: trasplante de médula ósea.

un 49% se mantendrían reacios a esta idea por miedo a perder la respuesta y los posibles malos resultados a largo plazo. Un 16% lo interrumpiría inmediatamente y un 20% se mantendría igual por buena tolerancia al tratamiento sin afectar a su CV<sup>652</sup>.

El Grupo Andaluz de LMC (GALMC, EHA meeting 2019) encuestó a 114 pacientes con el test CIAD-LMC (validado lingüísticamente en castellano y en proceso de validación científica), con el que se quiso valorar la percepción de los pacientes con LMC sobre su enfermedad, CV, tratamiento y posibilidad de discontinuación del mismo. En general, los pacientes reportaron una muy buena coexistencia con la enfermedad con una baja tasa de efectos adversos (37% muy ocasionalmente y un 30% nunca). El principal miedo de los pacientes (57%) fue la progresión de su LMC a fases avanzadas, y centrado en el tratamiento, los efectos adversos desconocidos por los médicos que pudieran acontecer a largo plazo. El 72% de los pacientes reportó que nunca olvida tomar la medicación y que tiene una muy buena relación con su equipo sanitario pudiendo consultar sus dudas directamente sin tener que recurrir a otras fuentes. El 75% de los encuestados suspendería de forma inmediata el tratamiento bajo control de su equipo responsable, pero de los pacientes que conocían la posibilidad de suspensión del tratamiento por otras fuentes que no fueran directamente su hematólogo, tan solo el 22% de los mismos se decidiría a interrumpir la terapia. La razón principal para suspender el tratamiento fue “tener la sensación de estar curado” (45%) y en segunda lugar por “mejorar su calidad de vida general” (20%)<sup>653</sup>.

Recientemente ha sido publicado un análisis prospectivo del peso de los síntomas y su repercusión en su CV en 219 pacientes con LMC tratados con ITCs en primera línea. (Zulbarán-Rojas y cols, 2018) valorados según el test MDASI-CML. El análisis longitudinal mostró puntuaciones de gravedad de los síntomas relativamente estables en el tiempo. La fatiga fue el síntoma más común en las tres ramas (nilotinib, dasatinib y ponatinib en primera línea) pero tanto antes del inicio de la terapia como durante la terapia, incluso después de alcanzar

la remisión molecular profunda, tanto es así que a los 24 meses de tratamiento, casi el 90% de los pacientes experimentó leves síntomas persistentes. Otros síntomas destacables reportados fueron somnolencia, alteración en el sueño, erupción cutánea y dificultad para recordar o problemas de memoria.

El trabajo entendido como interferencia en su jornada laboral habitual, fue el componente más afectado de la vida diaria. En general, los pacientes toleraron bien la terapia con una mejoría de sus síntomas desde el inicio, con pocas reducciones de dosis relacionadas con la toxicidad o la sintomatología.

En conclusión, los efectos secundarios relacionados con el tratamiento ITC pueden afectar la CV de nuestros pacientes. Con estos estudios adicionales se deben investigar los factores (comorbilidades, medicamentos concomitantes, dosis y cronograma, etc.) asociados con estos síntomas e intervenciones que pudieran mejorar la CV de los pacientes, garantizar la adherencia al tratamiento, así como la interrupción del mismo cuando sea factible de manera segura<sup>654</sup>.

En 2019 se publicaron los resultados del estudio con un cuestionario propio validado lingüísticamente en población china. Se encuestó de forma anónima a 1142 pacientes chinos con LMC a los que se les valoró con el test genérico de CV SF36, más el módulo específico diseñado por este grupo de trabajo con los 36 síntomas más comunes reportados por pacientes tratados con ITCs en China. Los síntomas más comunes relacionados con el tratamiento ITC fueron la fatiga, el edema periorbitario y de extremidades inferiores, dificultad respiratoria, deterioro de la memoria, cambio de color de la piel, alopecia, calambres musculares, aumento de peso, dolor musculoesquelético y prurito cutáneo. Como conclusión resumen que las variables demográficas y sociales, el tipo de ITC, la duración de la terapia y la profundidad de respuesta se asociaron con los síntomas informados por los pacientes con LMC y cómo ciertos síntomas tienen un impacto adverso en la CVRS de los mismos<sup>655</sup>.

# CAPÍTULO 12

## Farmacoeconomía en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica con ITC

### AUTORES

Luis Felipe Casado Montero  
Hospital Virgen de la Salud, Toledo

Valentín García Gutiérrez  
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

### 12.1 Introducción a la Fármaco-economía en Hematología<sup>656-697</sup>

#### 12.1.1 Introducción

La fármaco-economía es un nombre genérico aplicado a la evaluación económica de intervenciones o tratamientos de los cuales una parte son los medicamentos. La evaluación económica de intervenciones sanitarias está formada por un conjunto de herramientas y procedimientos cuyo objetivo es analizar las consecuencias de la implementación de esa intervención sanitaria en un grupo determinado de pacientes o en toda la sociedad en su conjunto. Para analizar estas consecuencias revisamos dos vertientes: el conjunto de recursos o gastos empleados para poner en marcha esa intervención y por otro los resultados en salud obtenidos. Por tanto, gastos o costes para obtener unos resultados o beneficios de salud.

- **Costes:** cuantificación monetaria de los recursos empleados en esa intervención. Pero a la hora de analizar estos gastos debemos considerar varios tipos o partidas:
  - *Costes directos sanitarios:* estos son los gastos en fármacos, en ingresos hospitalarios, en consultas en atención primaria, en consultas en especialistas, en pruebas diagnósticas, y en fármacos secundarios para paliar efectos adversos.
  - *Costes directos no sanitarios:* en esta partida se incluyen los costes de los cuidados realizados por personas no profesionales (familiares), los costes de los servicios sociales, los gastos en transporte (sanitario o particular), en alimentación y manutención de los acompañantes de los pacientes ingresados o en medidas higiénicas o sanitarias no financiadas (psicólogos).
  - *Costes intangibles:* estos costes son los asociados al dolor, al sufrimiento, o a las depresiones que ocasiona un problema de salud.
- Otro parámetro a la hora de valorar un análisis es la **perspectiva adoptada** que diferenciará los costes que deben ser incluidos. Si la evaluación económica se realiza desde la perspectiva de la sociedad en su conjunto, debemos identificar, medir y valorar tanto los recursos empleados (sanitarios o no sanitarios), como los perdidos (pérdidas laborales) a consecuencia de una enfermedad. En cambio, si la perspectiva empleada es la de un agente particular (ya sea financiador, proveedor de salud, o un paciente), se suele seleccionar los costes más relevantes para ese grupo. Por ejemplo, desde la perspectiva del hospital (que es un proveedor de salud), los cuidados prestados por la familia a un paciente cuya autonomía se ve disminuida por una enfermedad o el coste del transporte realizado por un paciente para desplazarse al centro de salud no tendrá relevancia. En cambio, estos serán muy relevantes desde la óptica del paciente y su familia.

Tampoco serán importantes los costes en servicios sociales para un hospital (proveedor sanitario) pero sí para el financiador público (Ministerio de sanidad) que debe incluir ambas partidas en sus presupuestos.

- **Resultados en salud.** Los efectos terapéuticos de una determinada política, intervención o tratamiento tienen una importante limitación ya que pueden ser medidos de muy diferentes maneras. Y esto incluye por un lado los métodos empleados para obtener los resultados de salud y por otro lado las diferentes medidas empleadas, dos dimensiones, por tanto: “el método de obtención de resultados” y la “unidad de medida”.
- **Métodos de obtención de resultados:** Por regla general, los métodos más empleados para obtener resultados en salud para estudios de fármaco-economía son los mismos que se realizan para la valoración desde el punto de vista clínico: los ensayos clínicos, los estudios de cohortes, los estudios de cumplimiento terapéutico (retrospectivos o prospectivos), los registros de salud, los estudios epidemiológicos la revisión sistemática de historias clínicas, la revisión de la literatura científica y las opiniones de expertos.
- **La unidad de medida:** La mayoría de las medidas empleadas hacen referencia a variables ligadas a respuestas (tasas de respuesta objetiva o global, tasas de respuesta completa) o supervivencia (supervivencia libre de progresión, tiempo hasta el fallo del tratamiento, tiempo hasta próximo tratamiento o supervivencia global). Recientemente se han empleado variables de carácter más subjetivo, como son la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en la que se recoge la información directamente aportada por el propio paciente. Lo importante en cualquier caso es que la medida del resultado sea relevante con el problema estudiado. Actualmente la mayoría de los estudios económicos emplean las medidas de resultado final, generalmente el tiempo de supervivencia o años de vida ganados (AVG) y los años de vida ajustados por la calidad de vida (AVAC).
- **Horizonte temporal del estudio:** Con este término definimos la cantidad de tiempo en la que se realizará el análisis económico. Este debe estar de acuerdo con la duración de la enfermedad estudiada y cambiará dependiendo de cada caso en concreto.
- **Tasa de descuento.** Otro apartado importante a la hora de valorar adecuadamente los recursos son las tasas de descuento aplicables a los costes cuando los estudios superan el periodo de un año. La lógica es sencilla: el valor de una cantidad monetaria, ejemplo 100.000 euros en el día de hoy no es igual al valor de esa misma cantidad dentro de cuatro años. En general, en la mayoría de los países se aplican tasas

de descuento sobre costes que oscilan entre el 3 % y el 6 %.

### 12.1.2 Tipos de análisis de evaluación económica

Dentro de los estudios de evaluación económica completa, podemos distinguir cuatro tipos: análisis de minimización de costes, análisis coste-efectividad, análisis coste-utilidad, y análisis coste-beneficio.

El elemento común en los cuatro tipos de estudios es que los costes se miden en unidades monetarias, mientras difieren en la unidad de medida del efecto. En los análisis de minimización de costes se comparan dos o más intervenciones con el mismo efecto terapéutico. En los análisis coste-efectividad los efectos clínicos de las intervenciones o tratamientos estudiados pueden ser muy distintos al igual que en los análisis de coste-utilidad, con la peculiaridad de que en este último se incluyen junto con los cambios en supervivencia los relacionados con la calidad de vida relacionada con la salud. En el análisis coste-beneficio se intenta homogeneizar la unidad de coste y resultado y, por tanto, se emplean unidades monetarias en ambos casos.

Evaluaremos dos tratamientos: el primero es un nuevo, mientras que el segundo es el tratamiento más empleado en la práctica médica habitual (conocido como estándar oro “gold standar”). Si el nuevo tratamiento fuera superior en datos de salud ya sea en efectividad y/o seguridad y su aplicación conlleva una menor utilización de recursos, claramente está recomendada su aprobación, el nuevo tratamiento sería un tratamiento dominante. El caso contrario sería en el que el nuevo tratamiento es más costoso (mayor gasto de recursos) y además menos efectivo y/o seguro que el ya empleado; por lo que no se recomienda su adopción (sería un tratamiento dominado). Si un tratamiento emplea más recursos, pero obtiene mejores resultados en salud ¿debemos considerarlo superior? O por el contrario, ¿debemos denostar un tratamiento que empleara menos recursos (ahorro susceptible) pero empeorar los resultados medidos en términos de salud (efectividad o seguridad)? El objetivo de las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias en estos casos es el establecimiento de prioridades. Pero no debemos caer en un concepto erróneo de eficiencia. Muchas veces se considera que una intervención sanitaria es más eficiente que otra exclusivamente cuando ahorra recursos. A igualdad de beneficios sobre la salud su coste es menor, olvidando que una intervención también será eficiente “si el beneficio terapéutico y social extra que produce sobre la salud compensa su coste adicional”.

#### 12.1.2.1 Análisis de minimización de costes (AMC)

En este análisis se comparan dos o más intervenciones sanitarias cuyos resultados terapéuticos o clínicos se consideran equiparables. Lógicamente se debería recomendar la utilización de la que presente unos costes menores.

#### 12.1.2.2 Análisis coste-efectividad (ACE)

En estos análisis, el beneficio viene medido en unidades de resultado clínico pudiendo existir diferencias significativas entre los resultados de dos o más tratamientos alternativos. Siempre es deseable utilizar medidas de efectividad finales, por ejemplo, el mejorar la supervivencia libre de enfermedad suele llevar aparejada una mejora en la supervivencia global pero no siempre es así. Un ejemplo de este tipo de análisis sería la comparación de dos tratamientos empleados para una determinada enfermedad en un estadio concreto. La evaluación económica debe ser una evaluación comparativa entre las dos vías de tratamiento por lo que no realizaremos el cálculo de las ratios coste-efectividad medios de cada tratamiento por separado si no dos parámetros comparativos fundamentales que hacen referencia al incremento realizado:

- *La ratio incremental coste efectividad (ICER):* Indica los recursos adicionales invertidos para obtener un beneficio adicional en términos de salud entre las alternativas:

$$\text{ACE incremental} = \frac{\Delta \text{ Costes}}{\Delta \text{ Efectos}} = \frac{\text{Costes}_a - \text{Costes}_b}{\text{Efecto salud}_a - \text{Efecto salud}_b}$$

- En este punto termina el análisis económico desde el punto de vista técnico y es aquí cuando el decisor (persona o entidad) debe decidir si compensa asignar los recursos necesarios para conseguir mejorar los resultados en salud. Es decir, es el decisor, y no el analista o técnico, quien debe decidir si es razonable o no pagar euros adicionales por año de supervivencia. Aunque muchas veces estas decisiones se toman de forma arbitraria, la respuesta del decisor idealmente debería valorar al menos las preferencias sociales.
- *El análisis de impacto presupuestario (AIP):* hace referencia al coste de en cada partida concreta de los recursos –medicamentos, consultas, hospitalizaciones, etc.– que se produce al optar por una alternativa frente a otras. Este análisis no es una evaluación económica completa al centrarse exclusivamente en los costes sanitarios, obviando los beneficios terapéuticos de una alternativa frente a otra. Suele estar centrando en el corto plazo (presupuesto de un año), pero complementa la eficiencia proporcionados por las evaluaciones económicas ya que muchas medidas no se pueden contemplar por el exceso de presupuesto que producen (por aplicarse a muchos pacientes, por el excesivo gasto de la medida aplicada o por las dos juntas). Por tanto, un análisis de evaluación de intervenciones sanitarias debe ser sistemático y progresivo. Partiendo de ensayos clínicos observaremos si una alternativa terapéutica es igual o superior a la aplicada hasta ese momento. En un segundo paso intentaremos comprobar si esa mejora se puede demostrar también en la población general sin condiciones ideales (estudios observacionales o registros). Es entonces cuando analizaremos

los costes y los beneficios de salud para cada vía de tratamiento empleada y el coste incremental que supone su aplicación. Por último, revisaremos el impacto en el presupuesto que supondrá la aplicación de dicho tratamiento. El análisis coste-efectividad ha sido el análisis dominante en el campo de la evaluación económica en los últimos años. La explicación es simple, los profesionales sanitarios prefieren un análisis cuyas unidades de resultado sean las mas parecidas a la práctica clínica habitual. La principal limitación de este tipo de análisis es que no permite realizar comparaciones entre intervenciones con resultados de salud distintos e impiden planificar la asignación de los recursos disponibles entre programas de distinta naturaleza, con diferentes unidades de resultado clínico.

#### 12.1.2.3 Análisis coste-utilidad (ACU)

Utiliza como medida un indicador sintético que suma la cantidad y la calidad de vida ganadas por una alternativa de tratamiento frente a la considerada estándar. Muchas intervenciones no se traducen directamente en supervivencia, si no en mejoras de calidad de vida. Para poder resumir en un único dato ambas vertientes (mejoras en supervivencia y en calidad de vida) se ha creado el año de vida ajustado por calidad (AVAC o, en terminología inglesa, QALY). Esta medida es la más reclamada por las autoridades, agencias evaluadoras y pagadores. La interpretación de los resultados es similar a la de los análisis coste-efectividad, realizándose aquí también un análisis incremental. La ratio coste utilidad incremental nos indicaría cuántos recursos adicionales debemos invertir para obtener un año de vida, pero en este caso se aplica ajustado por calidad adicional.

#### 12.1.2.4 Análisis coste-beneficio (ACB)

Análisis de evaluación en ámbitos económicos distintos del sanitario (transporte, medio ambiente, turismo, etc.). Su objetivo es valorar en términos monetarios todos los beneficios y costes de un proyecto, tanto privados como sociales. La medición de costes y resultados en las mismas unidades parece en principio dotar al ACB de importantes ventajas con respecto a sus alternativas. Por una parte, facilita las comparaciones entre programas muy dispares (sanitarios y no sanitarios). La regla de decisión en el ACB es más clara que en el resto de los métodos de análisis: cuando los beneficios de un programa superan a sus costes (medidos como coste de oportunidad), la intervención debe llevarse a cabo.

#### 12.1.3 La incertidumbre en evaluación económica

Cuando el objetivo del decisor es maximizar la ganancia de salud de una población sujeta a una restricción presupuestaria, el beneficio neto de cada intervención es suficiente para guiar su decisión. Sin embargo, si existen otras consideraciones de tipo normativo (equidad) o si se está dispuesto a renunciar al mejor resultado en términos medios si con ello se reduce la probabilidad de obtener un resultado catastrófico, entonces el beneficio

neto de la intervención es insuficiente como guía de decisión. En este segundo caso, la incorporación de información sobre la incertidumbre que conlleva una determinada decisión es un elemento de interés a la hora de establecer prioridades sobre la asignación de los recursos. Una manera sencilla de incorporar estos elementos es tomar en consideración el intervalo de confianza (IC) relacionado con una determinada distribución. El IC se define como el porcentaje de valores (habitualmente, se emplea el 95 %), dentro del cual estarían incluidas las medias si el ensayo se repitiese un elevado número de veces. La ventaja de emplear intervalos de confianza radica en que permite determinar si las diferencias entre dos o más valores medios son estadísticamente significativas o no. Además, en cualquier guía metodológica de evaluación económica se recomienda realizar un análisis de sensibilidad dado que existirá incertidumbre:

1. En los parámetros empleados en el análisis como por motivo de la distribución de las variables observadas (de efectividad/eficacia y seguridad; en los valores de la calidad de vida relacionada con la salud revelada; en los datos de recursos empleados y en los costes unitarios de dichos recursos; en las probabilidades de eventos-curso natural de una enfermedad...).
2. La incertidumbre metodológica (derivada de los supuestos y estructura del modelo de toma de decisiones, de las decisiones analíticas realizadas-tasa de descuento elegida, en la medida de efectividad elegida como principal, en la perspectiva escogida para el análisis base, etc.)
3. Incertidumbre sobre la transferibilidad de los resultados obtenidos a un medio o contexto diferente.

#### 12.1.4 ¿Qué es una intervención sanitaria eficiente?

Debemos rechazar la tentación de que cualquier suma es razonable si existe una mejora terapéutica, puesto que los recursos a nuestro alcance son limitados y, por tanto, es un deber moral conciliar la calidad en la atención con la sostenibilidad del sistema. Si no cuestionamos ¿qué cantidad de recursos se debería invertir para alcanzar una mejora determinada en la salud de un individuo o una población (un año de vida ganado o un año de vida ganado ajustado por calidad) ?, ¿cuándo consideramos que una tecnología es eficiente? La respuesta no es fácil de contestar actualmente. Dependerá tanto de los recursos disponibles (presupuesto) como de la valoración de la salud de una sociedad concreta en términos relativos. Para ayudar a realizar esta toma de decisiones se han diseñado diferentes umbrales de aceptabilidad que hacen referencia a la economía del país, a una zona de países o al PIB de la zona analizada. No obstante, marcar un umbral económico de forma explícita choca de frente con ser una medida efectiva (todos los modelos tenderán a ajustarse para superar la barrera del umbral). Recientemente se ha publicado un umbral de aceptabilidad explícito: el señalado por el National Institute for Health and Clinical Excellence

(NICE): entre 20.000 y 30.000 libras esterlinas por AVAC. En países con una amplia tradición en la utilización de la evaluación económica en la toma de decisiones en el ámbito público (Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Holanda) o privado (EE. UU.) estos umbrales son implícitos. En general, las entidades públicas encargadas de emitir recomendaciones o fijar precios y decidir sobre la financiación pública de medicamentos y otras tecnologías sanitarias no están especialmente interesadas en revelar sus preferencias a las entidades comercializadoras de tecnologías sanitarias. En España, tampoco existe un criterio único que permita decidir sobre la aceptabilidad o no de una tecnología sanitaria en función de su relación coste-efectividad/utilidad.

### 12.1.5 Conclusiones

- La evaluación económica de tecnologías sanitarias es una herramienta en la asignación de recursos sanitarios. No es la única y no es perfecta. Pero “es lo suficientemente buena” como para guiar una toma de decisiones racional.
- En los últimos años, se ha producido un esfuerzo en la mejora de la calidad de los trabajos en este campo y en unificar su metodología.
- Son una herramienta y no debe interpretarse como un conjunto de normas completas que determinen la elección social. Elegir es inevitable y la evaluación económica puede hacer que las elecciones sean más racionales y la asignación de recursos más justa.

## 12.2 Fármaco-economía en la LMC

### 12.2.1 Introducción

La fármaco-economía es el nombre que se aplica a la evaluación económica de las intervenciones o tratamientos de los cuales una parte son los medicamentos. La evaluación económica de intervenciones sanitarias está formada por herramientas y procedimientos cuyo objetivo es analizar las consecuencias de la puesta en marcha de esa intervención sanitaria en un grupo determinado de pacientes o en toda la sociedad en su conjunto. Una versión más extendida de estos procedimientos se encuentra en la versión digital del manual (Capítulo 12.1) y podrá ser revisada si se precisa para un mejor entendimiento del tema que nos ocupa.

Para analizar estas consecuencias precisamos conocer el conjunto de recursos o gastos empleados para poner en marcha esa intervención y por otro los resultados en salud obtenidos. De esta manera al evaluar dos tratamientos para la misma enfermedad (uno nuevo, frente al estándar o tratamiento más empleado en la práctica médica habitual) nos podremos encontrar varias situaciones. Si el nuevo fuera superior en datos de salud ya sea en efectividad y/o seguridad y su aplicación conlleva una menor utilización de recursos, claramente está recomendada su aprobación, el nuevo tratamiento sería un tratamiento dominante. El caso contrario sería en el que el nuevo tratamiento es más costoso (mayor

gasto de recursos) y además menos efectivo y/o seguro que el ya empleado; por lo que no se recomienda su adopción (sería un tratamiento dominado). Si un tratamiento emplea más recursos, pero obtiene mejores resultados en salud ¿debemos considerarlo superior? O, por el contrario, ¿debemos denostar un tratamiento que empleara menos recursos (ahorro susceptible) pero empeorar los resultados medidos en términos de salud (efectividad o seguridad)? El objetivo de las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias en estos casos es el establecimiento de prioridades. Pero no debemos caer en un concepto erróneo de eficiencia. Muchas veces se considera que una intervención sanitaria es más eficiente que otra exclusivamente cuando ahorra recursos. A igualdad de beneficios sobre la salud su coste es menor, olvidando que una intervención también será eficiente “si el beneficio terapéutico y social extra que produce sobre la salud compensa su coste adicional”.

### 12.2.2 Recomendaciones al revisar estudios de Fármaco-economía

- La evaluación económica de tecnologías sanitarias es una herramienta en la asignación de recursos sanitarios. No es la única y no es perfecta. Pero “es lo suficientemente buena” como para guiar una toma de decisiones racional.
- En los últimos años, se ha producido un esfuerzo en la mejora de la calidad de los trabajos en este campo y en unificar su metodología.
- Son una herramienta y no debe interpretarse como un conjunto de normas completas que determinen la elección social. Elegir es inevitable y la evaluación económica puede hacer que las elecciones sean más racionales y la asignación de los recursos, más transparente y eficiente.

### 12.2.3 Análisis fármaco-económicos en la LMC

La introducción de imatinib como primer inhibidor de tirosina cinasa (ITC) en el tratamiento de la LMC supuso una revolución terapéutica tal, que ni las autoridades regulatorias ni las agencias evaluadoras de los diferentes países solicitaron evaluaciones económicas para su aprobación. En esa época en la que estamos hablando, únicamente la agencia reguladora inglesa tenía la metodología apropiada y fue por tanto el NICE inglés la única agencia que realizó su evaluación<sup>698</sup>, negativa en un principio, pero autorizando con críticas posteriormente tanto en la indicación de pacientes resistentes a interferón como en primera línea por la presión de los pacientes y las evidencias que se fueron publicando. Sin embargo, es muy importante para entenderlo hoy en día repasar el análisis realizado por el NICE desde el punto de vista fármaco-económico en aquel momento:

“Imatinib recibió inicialmente la autorización de comercialización de la Agencia Europea para la evaluación de medicamentos (EMA) para el tratamiento de personas con LMC en FC después del fracaso de IFN- $\alpha$ , o en la FA o CB, a pesar de la ausencia

de evidencia de ensayos controlados aleatorios. Esto fue en noviembre de 2001. La licencia se otorgó “en circunstancias excepcionales” y sobre la base de los datos en variables subrogadas, como las respuestas hematológicas y citogenéticas y la SLP. La EMA declaró que las indicaciones del imatinib se encuentran tan raramente que no se puede esperar razonablemente que el solicitante proporcione evidencias o datos completos sobre la calidad, seguridad y eficacia del medicamento. Posteriormente, la licencia se amplió, sobre la base de nuevas evidencias de un ensayo clínico (EC), para pacientes con LMC para los que el TMO no es considerado como primera línea de tratamiento. Solo un resumen publicado se refiere a la evaluación económica de la segunda línea. El fabricante presentó un modelo económico, y el Grupo de Evaluación desarrolló un modelo económico independiente. Este estudio calculó un ICER de imatinib como tratamiento de segunda línea sobre hidroxurea (HU) en FC en £35.000 por AVAC. El ICER para imatinib comparado con quimioterapia o cuidados paliativos en la FA fue de alrededor de £22.000 / AVAC y en CB £43.500 por AVAC (año 2002). El fabricante incluyó una evaluación económica basada en un modelo de Markov que comparó los costos y los AVAC en una cohorte hipotética de 1.000 personas recién diagnosticadas que reciben imatinib en primera línea y otra similar que reciben IFN- $\alpha$ . El modelo funciona durante 30 años, en ciclos de 1 mes. Los datos clave de efectividad se basaron en el estudio IRIS. El modelo estimó que los ICER para imatinib en comparación con IFN- $\alpha$  era de £19.000 y £27.000 por AVAC. El Grupo de Evaluación desarrolló un modelo económico independiente de Markov similar en función de una perspectiva del NHS que estimó el ICER de imatinib en comparación con IFN- $\alpha$  en £ 26.000 por AVAC ganado (que van desde £ 13.500 a £ 52.000). Los resultados fueron relativamente robustos cuando se sometieron a un análisis de sensibilidad. Se obtuvo la estimación más alta de ICER con dosis de imatinib más altas (600 mg en FC y FA y 800 mg para la CB). Imatinib fue menos rentable en comparación con HU, con una ICER de £ 87,000 AVAC. La ICER de IFN- $\alpha$  en comparación con HU fue considerablemente mayor: más de £ 1 millón por AVAC. En el estudio previo del Instituto (NICE No. 50), se estimó que el ICER para el tratamiento con imatinib en comparación con HU era entre £ 36.000 y £ 38.000 por AVAC como tratamiento de 2ª en la LMC FC, entre £ 21.800 y £ 56.000 por AVAC en FA, y entre £ 33.275 y £ 64.750 por AVAC en CB. Consideración de la evidencia. El Comité revisó los datos disponibles sobre la clínica y el costo efectividad de imatinib para la LMC. Sin embargo, las deliberaciones del Comité fueron limitadas por la ausencia de datos de supervivencia a largo plazo. Por lo tanto, la evidencia de apoyo publicada del EC se basó principalmente en las medidas subrogadas de eficacia como una respuesta hematológica y / o una respuesta citogenética. Por lo tanto, el Comité no encontró en la evidencia actual y solo en la evaluación de los expertos, que el EC de imatinib

en primera línea que probablemente habría una ventaja de supervivencia significativa para imatinib sobre IFN- $\alpha$ . Sin embargo, el comité no creía que fuera posible, con base a la evidencia actual determinar con precisión la ganancia de supervivencia absoluta que resultaría del cambio de IFN- $\alpha$  a imatinib en primera línea (debido a las altas tasas de cruce en el estudio IRIS, y la ausencia de ITT). El Comité también consideró cuidadosamente la rentabilidad de imatinib tratamiento comparado con alternativas, incluidos IFN- $\alpha$  y HU. Comparado con IFN- $\alpha$ , el Comité consideró que imatinib era una opción rentable. Los resultados del modelo independiente sugieren, sin embargo, que el costo de imatinib en comparación con HU no fue aceptable, con un ICER de alrededor de £ 87.000 por AVAC. El ICER de IFN- $\alpha$  en comparación con HU fue mucho más alto, más de £ 1 millón por AVAC”.

La agencia reguladora inglesa hacía hincapié en este análisis de la ausencia de estudios de supervivencia global, la existencia de un único EC que demostrara la eficacia, la ausencia de resultados de efectividad en vida real y que los modelos fármaco-económicos presentaban unos ICER desproporcionados para los umbrales aplicados en el SNS inglés. Ni siquiera un fármaco como imatinib, que ha revolucionado no solo la LMC si no la oncología moderna, era rentable con los análisis fármaco-económicos al uso. Además, la agencia reguladora inglesa mostró discrepancias adicionales al analizar el impacto presupuestario para el sistema de salud: “Implicaciones para el NHS. El impacto del costo total en el NHS dependerá de la cantidad de personas elegibles para el tratamiento de primera línea con imatinib, la aceptación del tratamiento de primera línea con imatinib y el costo incremental de imatinib. El fabricante estimó que el costo adicional del tratamiento con imatinib el NHS (más allá del gasto actual) sería de alrededor de £ 2 millones para el 1º año, aumentando a £ 15 millones a los 5 años. El análisis presentado en el informe de evaluación sugirió costos ligeramente más altos (entre £ 4 millones y £ 6 millones en el 1º año, aumentando a entre £ 16 millones y £ 20 millones a los 5 años)”.

No solo la agencia reguladora inglesa si no al menos 2 estudios realizados en UK mostraron la falta de eficiencia en el uso de imatinib en comparación con HU y la escasa rentabilidad de su aplicación tanto en fase crónica como en fases avanzadas<sup>698</sup> (Warren et al.<sup>699</sup> Gordois et al.<sup>700</sup>). La aparición en los años posteriores de nuevos ITCs como nilotinib y dasatinib permitieron el desarrollo de múltiples modelos y análisis comparativos inicialmente en el caso de resistentes a imatinib y posteriormente incluso en la evaluación en primera línea. Los considerados de alta calidad vienen resumidos en la Tabla 64 y revisados en dos revisiones sistemáticas<sup>701,702</sup>.

De los estudios analizados<sup>699,703-713</sup> utilizaron un modelo de Markov, y <sup>3714-716</sup> aplicaron modelos de

Estudio	Año /País	Resultados	Umbral	ICER/ICUR
Li et al. <sup>704</sup>	2018 China	<b>1° L FC: imatinib</b> más rentable que <b>dasatinib</b> y <b>nilotinib</b> .	\$26.040 /AVAC	D vs I \$710.714/AVAC
Li et al. <sup>705</sup>	2017 USA	<b>2° L FC res/int: nilotinib</b> mejor esperanza de vida, calidad de vida y menores costos en comparación con <b>dasatinib</b> .		N domina D
Wu et al. <sup>714</sup>	2017 China	<b>2° L FC res/int: dasatinib</b> estrategia rentable para pacientes con resistencia a <b>imatinib</b> .	\$22.455 /AVAC	D vs I600 \$16.417/AVAC D domina N e I800
Padula et al. <sup>706</sup>	2016 USA	<b>1° L FC: imatinib</b> genérico será la estrategia más rentable.	\$100.000 /AVAC	\$883.730/AVAC
Whalen et al. <sup>707</sup>	2016 USA	<b>2° L FC res/int: dasatinib</b> mayor supervivencia y calidad de vida vs dosis altas de <b>imatinib</b> y en menor medida con <b>nilotinib</b>		Rest: D vs I800 \$100.000/AVAC N vs I800 \$90.000/AVAC D vs N 170.000/AVAC
Rochau et al. <sup>708</sup>	2015 USA	<b>LMC FC:</b> la secuencia imatinib-nilotinib-TMO y la nilotinib-dasatinib-TMO pueden considerarse rentables dependiendo de la disposición a pagar	\$339.926/AV \$122.755 /AVAC	I-TMO vs TMO \$137.900/AV, \$171.700/AVAC I-N-TMO vs I-TMO \$260.800 /AV, \$253.500/AVAC N-D-TMO vs I-N-TMO \$299.800/AV, \$445.100/AVAC
Kulpeng et al. <sup>709</sup>	2014 Tailandia	<b>2° L FC res/int:</b> dasatinib o nilotinib más rentables que el dosis altas de imatinib. dasatinib es más rentable que nilotinib	THB120,000 (\$3.870)/AVAC	D domina I800 N vs I800 THB 83.328 / AVAC
Rochau et al. <sup>710</sup>	2014 Austria	La aplicación secuencial de los TKI es el tratamiento estándar, imatinib seguido de nilotinib estrategia más rentable		N-TMO vs I-TMO 108,00€/AV, 121.400 €/AVAC I-N-TMO vs N-TMO 131.100€/AVAC N-D-TMO vs D-TMO 152.400€/AVAC N-D-TMO vs N-TMO 194,00€/AV
Romero et al. <sup>711</sup>	2014 Colombia	<b>1° L FC:</b> nilotinib es altamente rentable en comparación con imatinib y dominante versus dasatinib.	\$101.978,78/ PF-AV	N vs I \$33.120,36/PF-AV
Hoyle et al. <sup>712</sup>	2011 UK	<b>2° L FC res/int:</b> dasatinib y nilotinib rentabilidad incierta frente al interferón-α	£30.000 /AVAC	Rest: N domina I800; D vs I800 £91.500/AVAC; D vs N £277.700 /AVAC Int. N vs IFN-α £104.700/AVAC; D vs IFN-α £82.600/AVAC; D vs N 58.000/AVAC
Wu et al. <sup>715</sup>	2010 USA	<b>2° L FC res/int:</b> los pacientes con nilotinib fueron más adherentes y experimentaron una menor utilización de los recursos de atención médica en comparación con dasatinib		
Ghatnekar et al. <sup>713</sup>	2010 Suecia	<b>2° L FC res/int:</b> dasatinib es rentable en comparación con imatinib 800 mg / día	€68.190 /AVAC	D vs I800 €6.880/AVAC
Chen et al. <sup>717</sup>	2009 China	<b>1° L FC:</b> imatinib es más rentable que el interferón.		¥74.908/AV ¥73.674/AVAC
Reed et al. <sup>716</sup>	2008 USA	<b>1° L FC:</b> imatinib es una terapia rentable en comparación con IFN-α + LDAC.	\$50.000 /AVAC	\$53.535/AV;\$57.103/AVAC
Dalziel et al. <sup>718</sup>	2005	<b>1° L FC:</b> imatinib moderadamente entable en comparación con IFNα pero es considerablemente menos rentable que hidroxiurea.	£31.000 /AVAC	I vs IFNα £26.180/AVAC I vs hidroxiurea £86.934/AVAC
Warren et al. <sup>699</sup>	2004 UK	<b>2° L R IFN:</b> imatinib en 2° L ofrece considerables beneficios para la salud de los pacientes, pero a un alto costo para el pagador		£38.468/AVAC
Gordois et al. <sup>700</sup>	2003 UK	<b>FA y CB:</b> imatinib supone una considerable mejoría de los resultados de salud pero a un alto coste.		F. acelerada £29.344/AVAC C. blástica £42.239/AVAC

Tabla 64. AraC: arabinosilcitosina; IFN: interferón; ITC: inhibidores de la tirosina cinasa; TMO: trasplante de médula ósea.

supervivencia fraccionada (PSM) con una estructura similar a la de los modelos de Markov de transición de estados que comprende los principales estados de salud de la enfermedad (FC, FA, CB) y la respuesta a la terapia. Algunos autores dividieron el estado de salud en diferentes niveles (por ejemplo, respuestas moleculares o citogenéticas) de los respondedores y no respondedores para simular mejor la terapia y los cambios de tratamiento según la respuesta alcanzada. Todas las evaluaciones económicas realizaron un análisis de sensibilidad.

#### 12.2.4 Resultados de los análisis fármaco-económicos en LMC

- Estudios que comparan el imatinib con tratamientos tradicionales de 1ª línea (1°L) anteriores: Al menos 3 estudios<sup>716-718</sup> mostraron que imatinib es un tratamiento coste-efectivo en 1°L en comparación con IFN-α ± dosis bajas de citarabina. No se obtuvieron resultados tan contundentes al comparar con HU.
- Estudios de ITCs en 1°L. En al menos 4 estudios al comparar los diferentes ITCs<sup>705,706,708,709</sup> se demostró que el imatinib era la opción de tratamiento más rentable, mientras que en un único estudio<sup>712</sup> se demuestra lo contrario. Un estudio Rochau et al.<sup>710</sup> evaluó la rentabilidad a largo plazo de los tratamientos secuenciales en el contexto sanitario de Austria, mostrando que imatinib seguido de nilotinib era la estrategia más rentable. El análisis de sensibilidad demostró que la disminución de los precios de imatinib a genérico hacía más favorable su utilización. El otro estudio realizado por Rochau et al.<sup>708</sup> identificó las estrategias de tratamiento secuencial (imatinib-nilotinib / TMO y nilotinib-dasatinib / TMO) como las que proporcionan el equilibrio óptimo entre la efectividad clínica y la rentabilidad entre 18 estrategias de tratamiento diferentes en el entorno sanitario de los EE. UU según el umbral empleado. Como no se informó de un umbral específico empleado, fue difícil identificar cuál era la estrategia más rentable. Al investigar en ese contexto las posibles reducciones de precios de imatinib genérico entre 40% y 60%, las estrategias con imatinib se volvieron más rentables y dieron como resultados menores ICUR. Este resultado fue similar al del estudio de Padula et al.<sup>706</sup>.
- Estudios para LMC en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib: Según los estudios publicados es probable que dasatinib sea la estrategia más rentable en países de ingresos medios, aunque se necesitan más estudios para identificar qué tipo de ITC es más rentable en países de altos ingresos. La mayoría de los estudios publicados muestran que el tratamiento con dasatinib o nilotinib son más rentable que el tratamiento con dosis altas de imatinib<sup>706,708,709</sup>, lo que resulta en ICER entre \$ 2.687 / AVAC a \$ 100.000 / AVAC.
- Kulpeng y col.<sup>709</sup> mostraron que dasatinib era más rentable que nilotinib en resistentes a imatinib. Sin

embargo, Li et al.<sup>705</sup> comunicaron que el nilotinib se asociaba con una mejor calidad de vida y menores costos en comparación con dasatinib en pacientes resistentes o intolerantes<sup>705</sup>.

- Estudios en fases avanzadas (FA+CB), el tratamiento con imatinib confiere una supervivencia y calidad de vida considerablemente mayor que los tratamientos convencionales, pero tiene un alto costo<sup>700</sup>. No se ha analizado el resto de los tratamientos.
- Es probable que los resultados de los estudios anteriores e incluso de las revisiones sistemáticas tengan importantes limitaciones. Primero, debido a los rápidos avances en el campo del tratamiento de la LMC, las opciones de tratamiento más novedosas (bosutinib o ponatinib) no se reflejaron en las evaluaciones económicas actuales. Además, las revisiones incluyen solo artículos publicados y no incluye resúmenes de congresos. Por lo tanto, los resultados pueden estar sujetos a un importante retraso de tiempo y a descontextualización evidentes. El empleo además de diferentes perspectivas, al estimar un ICER o un ICUR, diferentes perspectivas de investigación (ausencia de perspectiva social e integrar las pérdidas de productividad asociadas) hace que sea difícil comparar los resultados del estudio.
- En conclusión, se pueden hacer pocas recomendaciones sobre los estudios de costo-efectividad de la LMC en curso a partir de la literatura disponible:
- Se recomienda una mayor recopilación de datos para estimar la efectividad de los tratamientos de segunda línea, incluidos bosutinib y ponatinib.
- La población y los métodos utilizados para obtener los resultados deben describirse más en detalle.
- Se necesita un enfoque más estandarizado para realizar evaluaciones económicas dentro del campo de la LMC. Necesitamos un método más viable y de referencia que proporcione un esqueleto para futuros estudios, con la esperanza de conducir a un enfoque más transparente y equitativo para la evaluación económica.

#### 12.2.5 Análisis económicos en LMC realizados en España y/o Portugal

Únicamente se ha podido identificar tres estudios realizados por la propia industria farmacéutica realizados con costes en nuestro entorno sin bien los resultados en salud son en base a ensayos clínicos internacionales y no a resultados en salud propios. No son estudios independientes ni realizados por agencias evaluadoras. Son análisis particulares que únicamente tiene el aval de los expertos a la hora de validar el modelo. Son de muy baja calidad metodológica para los estándares actuales, si bien son la única aproximación de la que disponemos en nuestro entorno.

- Análisis coste-efectividad de dasatinib frente a imatinib a dosis alta en el tratamiento de la leucemia

mieloide crónica en pacientes resistentes a dosis estándar de imatinib. Josep Darbà, Lisette Kaskens. *PharmacoEconomics Spanish Research Articles*. May 2012, Volume 9, Issue 2, pp 63–71.

- El objetivo del estudio fue valorar el coste-efectividad del tratamiento con dasatinib 100 mg/día frente a imatinib 800 mg/día en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica resistentes a la dosis estándar de imatinib (400 mg). Se desarrolló un modelo de Markov para estimar los costes y efectos en una cohorte de 10.000 pacientes resistentes a la dosis estándar de imatinib, desde que adquieren la resistencia hasta su muerte. Los efectos se midieron en términos de años de vida ganados y años de vida ajustados por calidad (AVAC). El modelo de Markov incluyó cuatro estados de salud: LMC crónica, LMC acelerada, LMC blástica y muerte. Los ciclos del modelo fueron mensuales. Los resultados se estimaron teniendo en cuenta la eficacia obtenida en los ensayos clínicos BMS 017 y BMS 034. El estudio se realizó desde la perspectiva del sistema sanitario público. Los recursos sanitarios utilizados (€ de 2010) se determinaron mediante la consulta a un panel de expertos. Los resultados muestran como el tratamiento con dasatinib 100 mg/día era más coste-efectivo que el tratamiento con imatinib 800 mg/día, ya que se asociaba a una ganancia adicional de 0,13 AVAC y reducía los costes sanitarios en 62.611 €. El análisis de sensibilidad mostró que el tratamiento con dasatinib dominaba al tratamiento con imatinib cuando se variaban los valores de las variables clave del estudio (costes de medicación y recursos sanitarios, utilidad, edad de inicio del tratamiento y tasa de descuento).
- Coste-efectividad de dasatinib frente a dosis altas de imatinib y nilotinib en pacientes con leucemia mieloide crónica resistente a la dosis estándar de imatinib en Portugal. Josep Darbà, Lisette Kaskens, Manuel Abecassis, Joao Carrasco, Ricardo Vitorino, Matthew Taylor. *PharmacoEconomics Research Articles*. September 2014, Volume 11, Issue 3, pp 73–83.
- El objetivo fue evaluar el coste-efectividad de dasatinib 100 mg/día frente a imatinib 600 mg/día, imatinib 800 mg/día y nilotinib 800 mg/día en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, resistentes al tratamiento previo con imatinib 400 mg/día desde la perspectiva del Servicio Nacional de Salud portugués. Se desarrolló un modelo de Markov para el tratamiento de la LMC en Portugal. Los resultados mostraron que los pacientes con LMC en fase crónica con resistencia a imatinib 400 mg/día ganaban en promedio 2,72 años de vida al ser tratados con dasatinib 100 mg/día en comparación con imatinib 600–800 mg/día, y ganaban una media de 0,53 años en comparación con nilotinib 800 mg/día. El coste incremental por AVAC asciende a 37.583€ comparado con dasatinib 100 mg/día con imatinib 600 mg/día, hasta 12.111 €

en comparación con imatinib 800 mg/día, y 16.988 € en comparación con nilotinib, para un periodo de por vida. Los resultados indican que dasatinib presenta unos resultados coste-efectividad razonables en pacientes con LMC resistentes a la dosis estándar de imatinib en comparación con dosis altas de imatinib y nilotinib en Portugal.

- Análisis del impacto presupuestario tras la comercialización de nilotinib en el tratamiento de primera línea en pacientes con leucemia mieloide crónica de nuevo diagnóstico en España. Emmanuel Giménez García, M. Angeles Portero, Concepción Boqué, Asunción Echeveste, Raquel de Paz, Santiago del Castillo, Reyes Calzada, Juan Diego González, Valentín García-Gutiérrez. *PharmacoEconomics Spanish Research Articles* March 2014, Volume 11, Issue 1, pp 5–14.
- El objetivo fue estimar el impacto presupuestario del primer año de tratamiento en pacientes de 2012, 2013 y 2014 considerando aumentos progresivos de pacientes tratados con nilotinib en España. EL modelo fármaco-económico empleado fue de costes directos bajo la perspectiva del SNS. Los datos epidemiológicos provienen de los ensayos ENESTnd y DASISION, y del manejo clínico de un panel de expertos en la patología. Los resultados muestran como en un mercado mayoritario de imatinib (80 %) y del 10 % en las alternativas, comparado con otro con aumentos acumulativos de nilotinib del 10 % (por un 70 % de imatinib; 30 % de dasatinib) implica un ahorro prácticamente equivalente con un impacto presupuestario nulo, pero con los beneficios clínicos de aumentar el porcentaje de pacientes con un fármaco de segunda generación. El coste farmacológico sube, pero se ahorra en las otras partidas: menos monitorizaciones (mejor respuesta citogenética y molecular), trasplantes (menor tasa de fallo y progresión) y menos efectos adversos y hospitalizaciones.

#### 12.2.6 Nuevos ITCs: bosutinib y ponatinib

Muy poca literatura publicada al respecto con un único modelo publicado para ponatinib en tercera línea, aunque existen muchas comunicaciones a congresos con modelos particulares para los diferentes países:

- *Cost Effectiveness of the Third-Generation Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Ponatinib, vs. Second-Generation TKIs or Stem Cell Transplant, as Third-Line Treatment for Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia*. Carsten Hirt, Sergio Iannazzo, Silvia Chiroli, Lisa J. McGarry, Philipp le Coutre, Leif Stenke, Torsten Dahlén, Jeffrey H. Lipton. *Applied Health Economics and Health Policy*. August 2019, Volume 17, Issue 4, pp 555–567.
- El objetivo de este estudio fue desarrollar un modelo de Markov para evaluar la rentabilidad de ponatinib para la LMC en tercera línea frente a ITCs de 2ª generación (dasatinib, nilotinib, bosutinib) o TMO desde la perspectiva del SNS en Alemania, Suecia y Canadá.

Los resultados clínicos se derivaron de la literatura (ensayo de fase II PACE) para ponatinib. El uso de recursos incluyó medicamentos, TMO, monitorización y seguimiento, eventos adversos y atención al final de la vida; los costos se basaron en precios nacionales. Ponatinib produjo más AVAC que cualquier ITC o TMO en los tres países, principalmente debido a mejores tasas de respuesta y mayor duración de la respuesta. El ICER para ponatinib frente a los ITCs de 2ºG fue de US \$ 21.543-37.755 / AVAC en Alemania, \$ 24.018-38.227 / AVAC en Suecia y \$ 43.001-58.515 / AVAC en Canadá. Ponatinib fue dominante sobre TMO en Alemania, mientras que los ICER para ponatinib vs TMO en Suecia y Canadá fueron \$ 715 / AVAC y \$ 31.534 / AVAC, respectivamente. Los autores concluyen que ponatinib puede mejorar los resultados (principalmente debido a tasas de respuesta más altas y duraciones de respuesta más largas) a un nivel de costo aceptable en comparación con otras opciones de tratamiento de tercera línea para LMC en Alemania, Suecia y Canadá; Sin embargo, la falta de una comparación indirecta es una limitación al estudio.

- Además, disponemos de un análisis externo publicado encargado por el NICE a un grupo de evaluación de la evidencia.
- Ponatinib for treating chronic myeloid leukaemia: An evidence review group perspective of a NICE single technology appraisal. Abdullah Pandor, Matt Stevenson, John Stevens, Marrisona Martyn-St James, Jean Hamilton, Jenny Byrne, Claudius Rudin, Andrew Rawdin, Ruth Wong. *PharmacoEconomics*. 2018 Aug;36(8):903-915.
- Este artículo se enfoca en las 3 fases de la LMC: FC, FA y CB. La evidencia clínica para ponatinib se obtuvo de un único estudio no comparativo, de fase única, patrocinado por la industria, de brazo único, abierto, multicéntrico. A pesar de la evidencia limitada y el potencial de sesgos, este estudio demostró que ponatinib probablemente sea un tratamiento efectivo (entérminos de respuesta citogenética y hematológica) con un perfil de seguridad aceptable para pacientes con LMC. Dada la ausencia de estudios comparativos de ponatinib con otros comparadores relevantes, la compañía realizó una comparación indirecta ajustada de ponatinib con bosutinib. El enfoque solo se usó para pacientes en FC porque los datos completos no estaban disponibles para los grupos FA y CB. A pesar de la incertidumbre se consideró que ponatinib ofrecería ventajas sobre bosutinib en la configuración de la tercera línea, particularmente para la respuesta citogenética completa. La compañía desarrolló dos modelos económicos de salud para evaluar la relación costo-efectividad de ponatinib para el tratamiento de pacientes en FC, FA y CB sin explorar la incertidumbre. Se obtuvieron los siguientes resultados para ponatinib: FC £ 18.246 a £ 27.667 /AVAC en comparación con la mejor terapia de soporte, de £ 19.680 a £ 37.381 /AVAC ganado

en comparación con bosutinib y de £ 18.279 /AVAC ganado a dominado en comparación con el TMO. En FA, el costo por AVAC ganado por ponatinib varió de £ 7.123 a £ 17.625 en comparación con BST, y de dominar a £ 61,896 por AVAC ganado en comparación con TMO. En CB, el ICER de ponatinib varió de £5.033 por AVAC ganado a dominado en comparación con TMO. El comité de evaluación NICE concluyó que ponatinib es un uso rentable de los recursos del NHS en la población considerada.

- Puntos clave para los tomadores de decisiones.
- Existe incertidumbre en la eficacia relativa de ponatinib debido a que la evidencia clínica principal se deriva de un estudio no comparativo.
- Los AVAC ganados por ponatinib en comparación con bosutinib, TMO y BST fueron inciertos debido a las supervivencias fueron extrapoladas.
- Los análisis exploratorios realizados muestran que el costo por AVAC disminuirá para los pacientes con LMC en FC, FA y CB. Estos rangos incluyeron valores que están por encima y por debajo de los umbrales de costo-efectividad de típicamente entre £ 20.000 y £ 30.000 por AVAC ganado.

#### 12.2.7 Informes y recomendaciones del NICE en la actualidad

El uso de ITCs se ha convertido en la base del tratamiento en la LMC. Actualmente, cinco ITC (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib) tienen una autorización de comercialización de la Unión Europea para el tratamiento de la LMC. La guía emitida por NICE recomienda imatinib (dosis estándar) o dasatinib y nilotinib (con un programa de acceso especial [PAS]) como opciones de tratamiento de 1ª L para adultos con LMC FC. También se recomienda imatinib como una opción para el tratamiento de pacientes con LMC que inicialmente se presentan en FA o CB, y para los que de FC progresa a la FA o CB, si imatinib no se ha utilizado previamente. Cabe señalar que se esperaba que la protección de la patente del Reino Unido para el imatinib expirará y que se esperaran reducciones sustanciales de los costos con el imatinib genérico, lo que podría conducir a una mayor utilización. Para tratamientos de segunda línea y posteriores, NICE recomienda dasatinib y nilotinib (con el programa PAS) para pacientes con FC y FA donde el tratamiento con imatinib no se tolera o donde hay resistencia. Además, el uso secuencial de ITCs de 2º G como dasatinib después de nilotinib es común en la práctica clínica del Reino Unido y también se recomienda en las guías de práctica clínica europeas. Sin embargo, existe una falta de evidencia clínica que respalde el beneficio del uso secuencial de los ITCs de 2º G en pacientes que son resistentes / intolerantes a la terapia previa y el uso secuencial no es una indicación aprobada para estos medicamentos.

Recientemente, NICE recomendó bosutinib (con un PAS) como una opción, dentro de su autorización de comercialización condicional, FC, FA y CB en adultos

cuando previamente tuvieron uno o más ITCs y además imatinib, nilotinib y dasatinib no son apropiados. El ERG señala que, aunque bosutinib puede ser una opción para algunos pacientes como tratamiento de segunda línea (si otro ITC no es adecuado), es probable que el bosutinib se use predominantemente de tercera línea o más tarde en la práctica clínica. En junio de 2017, sobre la base de la evidencia disponible (incluido el testimonio verbal de expertos clínicos invitados y representantes de pacientes), el Comité de Evaluación de NICE publicó una guía de que ponatinib se recomendaba como una opción para el tratamiento de adultos con FC, FA y CB cuando la enfermedad es resistente a dasatinib / nilotinib, o cuando el paciente no puede tolerar dasatinib / nilotinib y para quienes el tratamiento posterior con imatinib no es clínicamente apropiado, o mutación T315I.

#### 12.2.7.1 Informes sobre imatinib, dasatinib y nilotinib Pacientes resistentes a imatinib

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dasatinib, nilotinib and high-dose imatinib for treating imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukaemia - Technology appraisal guidance [TA425]. NICE, London. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta425>. Accessed 20 November 2017.*
- **Recomendaciones:** dasatinib y nilotinib se recomiendan como opciones para tratar LMC en fase crónica o acelerada en adultos, si no pueden tomar imatinib, o su enfermedad es resistente a imatinib. No se recomiendan altas dosis de imatinib (es decir, 600 mg en la fase crónica u 800 mg en las fases acelerada y de crisis blástica) para el tratamiento de la LMC en adultos cuya enfermedad es resistente a imatinib.

#### LMC en primera línea

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dasatinib, nilotinib and imatinib for untreated chronic myeloid leukaemia-Technology appraisal guidance [TA426] Published date: 21 December 2016.*
- **Recomendaciones:** Se recomienda imatinib como una opción para la LMC fase crónica no tratada en adultos. Dasatinib y nilotinib se recomiendan, dentro de sus autorizaciones de comercialización, como opciones para la LMC fase crónica no tratada en adultos. Los medicamentos se recomiendan solo si las compañías les proporcionan los descuentos acordados en los esquemas de acceso de pacientes.
- **Análisis NICE:** estimación de costo-efectividad más probable (dada como ICER): El comité reconoció la amplia variación en los resultados de costo-efectividad en los escenarios presentados por el grupo de evaluación, lo que reflejó la considerable incertidumbre estructural en el modelado de los ITCs en 1ª L para la LMC. El comité concluyó que los resultados de costo-efectividad del caso base original del grupo de evaluación indicaron que dasatinib no era rentable y que nilotinib estaba al borde de la rentabilidad en

muchos de los análisis presentados cuando se aplicó el esquema de acceso de pacientes. El comité señaló que dasatinib se asoció con menos AVAC y fue más costoso que el nilotinib en todos los escenarios y que los ICER para dasatinib en comparación con la dosis estándar de imatinib excedieron £ 200.000 por AVAC ganado. El comité reconoció que, aunque más de los análisis de sensibilidad en el modelo del grupo de evaluación produjeron ICER favorables para nilotinib en comparación con la dosis estándar de imatinib, imatinib tiene un historial comprobado de seguridad y eficacia a largo plazo: 7 años de datos de supervivencia para el imatinib de primera línea del ensayo IRIS, con resultados positivos para la respuesta citogenética completa y la progresión de la enfermedad, mientras que solo hubo datos de supervivencia a corto plazo para dasatinib y nilotinib.

#### 12.2.7.2 Informes ponatinib

- *National Institute for Health and Care Excellence. Ponatinib for treating chronic myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia. Final Scope. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), London. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta451/documents/committee-papers>. Accessed 20 November 2017.*
- **Recomendaciones:** ponatinib se recomienda, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para tratar la LMC en FC, FA y CB en adultos cuando: -la enfermedad es resistente a dasatinib o nilotinib o no pueden tolerar dasatinib o nilotinib y para quienes el tratamiento posterior con imatinib no es clínicamente apropiado. -La mutación del gen T315I está presente.
- **Análisis NICE:** para la LMC en FC, los ICER para ponatinib fueron en comparación con la BST: £ 18.246 a £ 27.667 /AVAC ganado, en comparación con bosutinib: £ 19.680 a £ 37.381 / AVAC ganado, con el TMO: £ 18.279 a dominado (es decir, ponatinib fue a la vez menos efectivo y más costoso que el trasplante) por AVAC ganado.

Para la LMC FA, los ICER para ponatinib fueron: en comparación con BST: £ 7.123 a £ 17.625/ AVAC ganado, en comparación con bosutinib: generalmente ponatinib fue dominante (no se realizaron más análisis), en comparación con TMO: dominante (es decir, el trasplante fue menos efectivo y más costoso que el ponatinib) a £ 61.896 / AVAC ganado.

Para la LMC en CB, los ICER para ponatinib fueron: en BST: dominante, en comparación con bosutinib: £ 16.209 a £ 21.404 / AVAC ganado, en comparación con TMO: £ 5.033 por AVAC ganado a dominante. El comité señaló que los ICER para ponatinib en comparación TMO en FA y con bosutinib en CB en su mayoría se encontraban dentro de un rango generalmente considerado como un uso rentable de los recursos del NHS (es decir, £ 20.000 a £ 30.000 por AVAC ganado).

Para las LMC en FC, aunque algunos de los ICER en los análisis en comparación con bosutinib estaban por encima de £ 30.000 por AVAC ganado, los ICER estaban generalmente dentro del rango considerado como rentable. El comité concluyó que ponatinib era rentable en comparación con la mejor atención de apoyo y potencialmente rentable en comparación con bosutinib, por lo que recomendó ponatinib para la LMC en fase crónica como un uso rentable de los recursos del NHS.

#### 12.2.7.3 Informes bosutinib

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bosutinib for previously treated chronic myeloid leukaemia. Technology appraisal guidance [TA401]. London: NICE. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta401>. Accessed 23 November 2016.*
- **Recomendaciones:** bosutinib se recomienda como una opción, dentro de su autorización de comercialización, para la LMC FC, FA y CB en adultos, cuando: previamente han tenido 1 o más inhibidor de tirosina quinasa y además imatinib, nilotinib y dasatinib no son apropiados y la compañía proporciona bosutinib con el descuento acordado en el esquema de acceso de pacientes (PAS) (revisado en 2016).
- **Análisis del NICE:** Estimación de costo-efectividad más probable (dada como ICER) (TA299). Para la FC, el ICER más plausible disponible fue de £ 43.000 AVAC ganado, pero teniendo en cuenta el potencial limitado para el beneficio posterior al bosutinib y una proporción de personas que toman bosutinib después de la pérdida de la respuesta citogenética completa, un rango estimado de £ 40.000 a £ 50.000 por AVAC obtenido era más apropiado para la toma de decisiones. Para la FA y la CB, los ICER más plausibles fueron £ 58.000 AVAC ganado y £ 60.000 respectivamente.
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bosutinib for untreated chronic myeloid leukaemia (terminated appraisal). Technology appraisal [TA576] Published date: 17 April 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta576>.*
- **NICE** no puede hacer una recomendación sobre el uso en el NHS de bosutinib para la LMC en 1ª L porque Pfizer no proporcionó una presentación de evidencia. La compañía ha confirmado que no tiene la intención de presentar una solicitud para la evaluación porque es poco probable que se use en este punto de tratamiento.

#### 12.2.8 Análisis fármaco-económico con la discontinuación de ITCs como objetivo terapéutico

Un único estudio, recientemente publicado en una revista de alto impacto, analiza el tema de la discontinuación desde una perspectiva fármaco-económica.

*“Treatment value of second-generation BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors compared with imatinib*

*to achieve treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukaemia: a modelling study.” Ya-Chen Tina Shih, Jorge E Cortes, Hagop M Kantarjian. Lancet Haematol 2019 Aug;6(8):e398-e408.*

Antecedentes al tema. La remisión libre de tratamiento se ha convertido en un objetivo del tratamiento en la LMC. Los ITCs de 2º G ofrecen esta posibilidad a mayor número de pacientes y más rápidamente lo que está ampliamente demostrado. Sin embargo, la introducción en el mercado actual del imatinib genérico, con mayor disponibilidad y un menor costo, hacen dudar de la eficiencia de los ITCs de 2ºG como terapia de primera línea con este punto final de objetivo de tratamiento. El objetivo de este estudio fue evaluar el valor potencial de los ITCs 2ºG en 1ª L en pacientes con LMC en relación con la probabilidad de lograr respuestas moleculares profundas sostenidas en comparación con imatinib genérico, y el costo asociado a cada modalidad. Sin embargo, el precio sustancialmente más alto de estos nuevos agentes en comparación con el imatinib genérico plantea la cuestión de si la cantidad adicional de recursos necesarios para lograr un estado de respuesta molecular tan profundo, tal vez más rápido y en más pacientes que con imatinib, es justificable tanto clínica como financieramente como estrategia general. El propósito del análisis fue responder a esta pregunta comparando la relación costo-efectividad de dos estrategias de primera línea: imatinib genérico versus ITCs 2ºG. Para abordar esta pregunta de investigación, utilizaron un modelo analítico de decisión simple que captura los beneficios potenciales de los ITCs 2ºG.

Métodos del estudio. Se ha utilizado un modelo analítico de decisión considerando los diferentes ITCs desde la perspectiva del pagador. La proporción de pacientes que lograron una RMP y sostenida después de 5 años de tratamiento en FC se estimó en 26% con imatinib y 44% con ITCs 2ºG. También se modelizaron escenarios más favorables de la proporción de pacientes que logran dicha respuesta con ITCs 2ºG al 66%, 88% y una respuesta casi perfecta del 99%. Para cada escenario, se calculó el gasto en servicios de salud y el costo anual de los ITCs 2ºG (en los EE. UU) y diferentes escenarios de precios para imatinib genérico en los EE. UU. (precio promedio 35.000\$ por año), Europa (4.000 \$ por año) y países en desarrollo (2.100\$ por año). Se calcularon los ICER y se valoraron dos umbrales de disposición social a pagar: 50.000 \$ por AVAC en todos los mercados y 200.000 \$ por AVAC en los EE. UU. En el caso base obtuvieron un ICER de 22.765.208 \$, luego los ITCs 2ºG en 1ª L para lograr una respuesta molecular profunda y sostenida no fueron eficientes bajo ninguno de los umbrales de disposición social a pagar. Se realizó un análisis de sensibilidad variando respuestas y precios. En ninguno de los escenarios explorados el tratamiento con ITCs 2ºG mostró un valor potencial de eficiencia a los precios actuales en los EE. UU. o al precio de 30.000–40.000 \$ por año en otros lugares. Por ejemplo, considerando un escenario en los EE. UU. con ITCs 2ºG versus imatinib



(con un umbral de \$ 200.000 por AVAC, unas tasas de RMPPro de 66% para los ITCs 2ºG y una utilidad de la FC de 0-1), el costo de los ITCs 2ºG debería ser inferior a 25.000\$ por año para ser una opción eficiente. En las mismas condiciones en los países en desarrollo, con un precio de imatinib genérico de 2.100 \$ por año y una disposición a pagar de 50.000 \$ por AVAC, el precio anual de los ITCs 2ºG no debe exceder los 10.000 \$ por año de terapia.

#### Interpretación de los autores

Teniendo en cuenta los precios actuales de los ITCs 2ºG y del imatinib genérico bajo diferentes escenarios de precios en los EE. UU., Europa y los países en desarrollo, ITCs 2ºG a precios actuales no ofrecen una opción eficiente como terapia de 1ª L en la LMC para lograr una RMPPro sostenida y una remisión sin tratamiento.

#### Limitaciones del estudio:

- La incertidumbre sobre la incidencia de efectos secundarios a largo plazo y el costo del tratamiento de estos en diferentes áreas geográficas. Los ITCs 2ºG presentan diferentes tasas de toxicidades graves cuyo costo no se incluyó en el análisis ni tampoco las del imatinib.
- Otra limitación es que, al considerar únicamente el escenario en los EE. UU. variaciones en los precios de imatinib genéricos y de los ITCs 2ºG, los diferentes acuerdos entre gobiernos y compañías farmacéuticas, la aprobación potencial de los ITCs 2ºG genéricos y la variabilidad en los costos y la monitorización, pueden cambiar considerablemente los resultados y conclusiones. Sin embargo, para los autores es poco probable que tales variaciones alteren sustancialmente el mensaje clave: ITCs 2ºG son actualmente demasiado costosos para ser un enfoque general rentable para lograr un estado de remisión libre de tratamiento en la LMC.
- Se ha empleado un modelo analítico de decisión simple. Se podrían emplear modelos más sofisticados, como los modelos de Markov o los modelos de micro-simulación, para capturar con mayor precisión la progresión de la enfermedad anualmente, o incluso trimestralmente, siguiendo diferentes estrategias para manejar a los pacientes con LMC. Los autores creen que la ICER estimada a partir de estos modelos probablemente diferirá de la estimada en este estudio. Sin embargo, creen que estos modelos llegarían a conclusiones similares sobre la rentabilidad de los ITCs 2ºG en 1ªL a sus precios actuales debido a la amplia gama de valores explorados en el análisis de sensibilidad.

#### Aportaciones del estudio en nuestro contexto

Como para cada fármaco se debe considerar la rentabilidad de los ITCs 2ºG en base a los ICER. Como vimos previamente en términos simples, un ICER, cuantificado como AVAC, representa la cantidad adicional de dinero gastado en una nueva intervención

para ganar un año adicional vivido en perfecta salud. En el análisis económico el ICER se compara con un umbral de rentabilidad, también conocido como la disposición social a pagar, para determinar si la nueva intervención se considera eficiente. La disposición social a pagar refleja el umbral superior del pagador para cubrir nuevos tratamientos. En el Reino Unido y otros países de altos ingresos, la disposición social a pagar por nuevos tratamientos para la mayoría de las afecciones suele estar entre 30.000 a 40.000 € por AVAC (alrededor de 50.000 \$ por AVAC). En España no tenemos claramente publicado el umbral o disponibilidad a pagar, ni la necesidad de definirlo, pero la mayoría de los expertos lo definirían como similar o algo inferior al de los países de nuestro entorno.

En los EE. UU., se aceptan aceptar valores de ICER más altos de 50.000\$. Sin embargo, como hemos visto previamente en los análisis fármaco-económicos publicado, (Padula WV, J Natl Cancer Inst 2016; 108: djw003.) el uso de ITCs 2ºG como terapia de 1ªL en lugar de imatinib genérico supone un ICER en torno a 883.000 \$ por AVAC, que es considerablemente superior a los 50.000\$ por AVAC o incluso el umbral en EE. UU. de 100.000 \$ promovido en la literatura oncológica.

Sobre la base de este estudio, el imatinib genérico, que produce una supervivencia general similar a otros ITCs (aunque con estudios de baja calidad y corto seguimiento), sería el enfoque más eficiente para pacientes con LMC. Los estudios de mayor seguimiento han demostrado que los pacientes con LMC en FC que logran una RMPPro sostenida, la interrupción del tratamiento daría lugar a remisiones sin tratamiento a largo plazo en aproximadamente el 40-60% de los pacientes (EURO-SKI). Según este estudio la interrupción del tratamiento ahorraría unos 22 millones de euros en costos de medicamentos. No obstante, más del 90% de los pacientes en ese estudio recibieron imatinib como terapia de 1ª L; por lo tanto, el ahorro de costos sugerido en el análisis de los autores no es aplicable a una estrategia de tratamiento que usa ITCs 2ºG como terapia de 1ª L debido a las diferencias en los precios y la diferencia en la proporción de pacientes que logran una respuesta molecular profunda sostenida con ITCs 2ºG y con imatinib.

Conclusiones: para poder valorar este tipo de estudios en nuestro entorno debemos entender que todas son aproximaciones y modelos que no siempre reflejan exactamente nuestro entorno. Ni siquiera todos los países de la UE se pueden considerar similares, ni en gastos ni en resultados en salud. No disponemos de estudios recientes sobre resultados en vida real de los diferentes ITCs en los diferentes países, ni del coste de los efectos adversos ni mucho menos del precio de los fármacos. Además, los precios reales de los genéricos de imatinib en este momento en España son más parecidos a los de la India que a los comunicados por este artículo.

Para poder realizar un análisis real, deberíamos tener un estudio similar realizado en España con nuestro resultado en salud, nuestros precios, nuestros efectos adversos y nuestra calidad de vida, además realizado mediante un modelo más complejo (como el Markov) y desde una perspectiva del SNS español. Por tanto, debemos entender que este estudio publicado es un simple ejercicio de aproximación a una realidad confusa y de difícil valoración por no decir imposible análisis. Pero debemos entender sobre todo que dadas las increíbles virtudes del imatinib en la LMC alcanzadas en los últimos años y aunque los ITCs 2ºG hayan mejorado los resultados en salud, el precio del imatinib genérico (50 veces inferior al original en estos momentos) hacen imposible que su utilización sea eficiente en un contexto general. Esta eficiencia o rentabilidad hace referencia a que para mejorar tenemos que invertir más dinero y que los pagadores puedan no estar dispuestos a pagar esta mejora, no que los ITCs 2ºG no tengan ese valor de mejora en términos de salud. Además, estos modelos no son atemporales, se hacen en un momento en concreto y una reducción del precio de otro ITC o la aparición de otro genérico en el mercado invalida cualquier modelo anterior.

#### 12.2.9 Conclusiones

- La evaluación económica de tecnologías sanitarias es una herramienta que puede guiar una toma de decisiones de una forma racional, también en la LMC.
- Precisamos mejorar la calidad de los trabajos y unificar su metodología en nuestro contexto real de salud, pero a la vez debemos aprenderla para ser capaces de tener una opinión crítica.
- El imatinib genérico, con una reducción enorme en los costes directos de salud, ha reducido de forma drástica la eficiencia de cualquier tratamiento alternativo, independientemente de las mejoras de salud que obtenga.
- Debemos acostumbrarnos en los próximos años a diferentes modelos con nuevos genéricos que transformaran el enfoque de la LMC desde el punto de vista fármaco-económico.

# CAPÍTULO 13

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

### AUTORES

Luis Felipe Casado Montero  
Hospital Virgen de la Salud, Toledo

M<sup>a</sup> Teresa Gómez Casares  
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas

José Manuel Puerta Puerta  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Juan Francisco López Rodríguez  
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas

Valentín García Gutiérrez  
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

### 13.1 Objetivo de los registros en LMC y marco legal

#### 13.1.1 Definición de Registro Sanitario/ Epidemiológico

En epidemiología se aplica el término registro al conjunto de datos concernientes a todos los casos de una enfermedad particular o a otras condiciones relevantes de salud, en una población definida, de modo que los casos puedan ser relacionados con la población de base<sup>719</sup>. Los registros definidos así se consideran poblacionales. Por otro lado, se denominan registros hospitalarios o clínicos a aquellos restringidos al ámbito de uno o varios hospitales o sistemas de atención clínica. En los registros de enfermedades de base poblacional la información procede de todos aquellos centros, públicos y privados, en los que se diagnostican y/o tratan los pacientes con una determinada enfermedad. Su principal ventaja es la de disponer de un denominador poblacional, lo que permite calcular la incidencia de la enfermedad en su ámbito<sup>720</sup>. Si además se realiza seguimiento de los casos, también se podrá calcular la prevalencia y tasas de supervivencia. Es por esto que una de sus aportaciones básicas es la de proporcionar una visión de la magnitud o carga atribuible de la enfermedad en el área geográfica que abarcan<sup>721</sup>. Esta visión global constituye una exigencia para el control de los sesgos de selección en la realización de estudios epidemiológicos.

Sin embargo, la población de los registros hospitalarios se refiere a la propia institución, y su información está limitada a los casos atendidos en la misma, siendo su utilidad fundamentalmente clínica<sup>722</sup>. En ocasiones, los registros hospitalarios pueden estructurarse como una red, en torno a un determinado problema de salud, con la participación de diferentes hospitales que utilizan métodos de trabajo comunes. Es por esto que los casos no puedan considerarse representativos de una población, al carecer de un denominador poblacional. Pero existen excepciones a dicha norma ya que, en ocasiones, un sistema de información sanitaria (SIS) de instituciones sanitarias se puede catalogar como poblacional, como es el caso de los Registros de pacientes en tratamiento renal sustitutivo, de pacientes con SIDA o de pacientes afectados de LMC, porque en estas circunstancias se asume que todos los pacientes de la población son tratados en centros sanitarios y las estimaciones son poblacionales.

#### 13.1.2 Objetivos

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

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

La principal función de un registro es constituir un depósito de datos estructurados, previamente seleccionados y destinados a satisfacer diferentes necesidades de información. Su razón de ser fundamental está determinada por las preguntas que intenta responder dentro de un proyecto y por sus correspondientes objetivos a alcanzar, ya que el registro supone el más importante depósito de los datos de dicho proyecto<sup>723</sup>.

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

#### 13.1.3 Metodología de un Registro Sanitario. Marco ético y legal

Es fundamental que los registros estén bien diseñados, con objetivos claros y precisos, dispongan los recursos suficientes, evalúen sus resultados y permitan la comparación e integración con otros registros. El objetivo final es que generen información útil y no sean meras bases de datos inaccesibles o sin interés<sup>724,725</sup>.

En los registros epidemiológicos es necesaria la identificación de los sujetos participantes para permitir dicho seguimiento y evitar la duplicidad de información. Esto hace obligatorio la solicitud de un consentimiento informado específico a los sujetos cuyos datos van a ser recogidos, o a sus tutores legales, con lo que legitimar de forma ética y legal el registro<sup>726,727</sup>.

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

En cuanto a la normativa legal las normas fundamentales serían:

- Ley Orgánica 15/99, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
- Ley 41/2002, de 14 de Noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica.

- Instrumento de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), Oviedo, 4 de Abril de 1997.
- Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación biomédica.
- Declaración de Helsinki VI.
- Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.
- Directrices CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas) 2002.

## 13.2 Resultados de los Registros de LMC en España

### 13.2.1 El Registro Español de LMC

[www.relmc.org](http://www.relmc.org)

Comienza su andadura en el año 2000 con el objetivo de registrar los pacientes tratados únicamente con fármacos de una nueva categoría, los inhibidores de tirosina cinasa, no se incluyen otras modalidades de tratamiento como el trasplante. Su objetivo fundamental es el seguimiento global del tratamiento incluyéndose todos los fármacos que reciben los pacientes a lo largo de la enfermedad, valorando los cambios por intolerancia o por falta de respuesta. Este matiz dota al registro de una característica diferencial de los ensayos clínicos, donde se pierde la información de los pacientes que abandonan o son intolerantes. Otra peculiaridad del registro es que no existen directrices de tratamiento, si no que se registra la actividad real de los hematólogos que tratan esta enfermedad en España.

Participan un total de 15 centros a lo largo de varias regiones de España (Madrid, Castilla León, Castilla La Mancha, Aragón, Galicia y Cataluña), Cuenta con un cuaderno de recogida on-line con múltiples herramientas

de exportación y análisis. Los datos de monitorización y registro se han realizado "in situ" por parte de personal externo a los distintos servicios (data manager) lo que le otorga una mayor calidad de los resultados. En la última actualización más de 900 pacientes se han registrado en RELMC. De ellos 874 corresponden a pacientes en fase crónica de nuevo diagnóstico. De ellos 210 eran pacientes antiguos que habían recibido previamente otros tratamientos, la mayoría interferón alfa, 403 solo habían recibido imatinib como tratamiento, 175 han recibido más de un ITC después de imatinib y 96 han comenzado con nilotinib o dasatinib en primera línea.

A continuación, resumimos los mejores resultados obtenidos en pacientes de fase crónica con imatinib solo o imatinib y posteriormente con 2ºG ITCs (dasatinib, nilotinib, bosutinib o ponatinib) con una mediana de seguimiento de 73 meses y según el Sokal y el ELTS al diagnóstico. También aparecen las muertes relacionadas.

Es de destacar el bajo nivel de muertes relacionadas con la LMC lo que confirma la experiencia mundial de que en vida real los pacientes obtienen una supervivencia cercana a la de la población no enferma.

Durante estos años de andadura el RELMC ha realizado múltiples comunicaciones a congresos nacionales e internacionales y publicaciones especialmente<sup>206,728-741</sup> sobre el significado de la hipofosfatemia, los índices de riesgo, sobre la utilización de inhibidores de 2º generación como dasatinib y nilotinib en el tratamiento de rescate en pacientes con fallo o respuesta subóptima a imatinib, sobre la importancia de la respuesta temprana (menos de 10% de ratio a los 3 meses), sobre la importancia de la secuencia final de los distintos tratamiento en la respuesta profunda, sobre la importancia del seguimiento de las guías ELN en tratamiento y monitorización, sobre la toxicidad hematológica en los primeros meses y sobre la supervivencia y causas de muerte en todos los grupos de edad. Es en este momento el grupo europeo con un

Características de los pacientes de nuevo diagnóstico en fase crónica del estudio RELMC			
<b>N</b>	874		
<b>SEXO (H/M)</b>	525 (60%) / 349 (40%)		
<b>Mediana edad (años)</b>	52 a (14-94)		
<b>Tratamiento</b>	Imatinib	46% ; seguimiento 73m	
	Imatinib+2ºGITK	20% ; seguimiento 70 m	
	IFN→TKS	24% ;seguimiento 149 m	
	2ºGITKs	11% ; seguimiento 31 m	
<b>SOKAL</b>	BAJO	INTER	ALTO
<b>N (%)</b>	310 (49%)	242 (38%)	84 (13%)
<b>ELTS</b>	BAJO	INTER	ALTO
<b>N (%)</b>	428 (68%)	158 (25%)	47 (7%)

Tabla 65. Características de los pacientes de nuevo diagnóstico en fase crónica.

Resumen de los mejores resultados obtenidos en pacientes de fase crónica con imatinib solo o imatinib y posteriormente con 2ºG ITCs del estudio RELMC			
Grupos	Total		
<b>N</b>	874		
<b>RMM</b>	453 (52%)		
<b>RMC</b>	404 (46%)		
<b>Muertes</b>	118 (14%)		
<b>Muertes relacionadas LMC</b>	42 (4,6%)		
<b>SOKAL</b>	BAJO	INTER	ALTO
<b>%</b>	310 (49%)	242 (38%)	4 (13%)
<b>RMM</b>	156 (50%)	107 (44%)	7 (44%)
<b>RMC</b>	140 (45%)	98 (40%)	2 (38%)
<b>Muertes relacionadas</b>	7	12	8
<b>ELTS</b>	BAJO	INTER	ALTO
<b>%</b>	428 (68%)	158 (25%)	7 (7%)
<b>RMM</b>	216 (50%)	66 (41%)	7 (36%)
<b>RMC</b>	197 (46%)	58 (36%)	4 (30%)
<b>Muertes relacionadas LMC</b>	8	10	9

Tabla 66. Resumen de los mejores resultados obtenidos en pacientes de fase crónica con imatinib solo o imatinib y posteriormente con 2ºG ITCs (dasatinib, nilotinib, bosutinib o ponatinib).

seguimiento más prolongado y con mayor número de tratamientos recogidos en vida real.

Actualmente disponemos de otros dos registros en marcha el CMRegistry que intenta encontrar evidencias y variables predictivas en vida real que culminen con la respuesta molecular profunda y el RELMC-Nova que investiga en vida real la importancia de la cinética de la respuesta molecular profunda en los primeros meses de tratamiento.

### 13.2.2 El Registro Andaluz de LMC

[www.registroandaluzlmc.es](http://www.registroandaluzlmc.es)

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

Cuenta con un cuaderno de recogida de datos on-line, coordinado por un hematólogo encargado de su correcto y seguro funcionamiento. El número total de nuevos diagnósticos en población mayor de 20 años, reportados desde 1 de Enero de 2005 hasta 31 de Enero de 2011, fue de 388, de los cuales 220 eran varones y

168 mujeres. Entre un 36-42% es el riesgo de incidencia de LMC en varones frente a mujeres en este estudio. Conocemos que son las provincias de Granada, Málaga y Jaén las que reportaron prácticamente la totalidad de todos los pacientes diagnosticados entre 1 de enero de 2005 y 31 de diciembre de 2011, salvo los pacientes del sistema sanitario privado de estas provincias. A pesar de esto, la tasa bruta de incidencia acumulada reportada con la suma de nuevos diagnósticos de estas tres provincias (198) es de 0.98 casos por 100.000 habitantes/año (0.97 casos ajustada a población europea estándar), por lo que podríamos estimar la tasa de incidencia acumulada bruta y ajustada a población europea estándar en Andalucía, muy próxima a 1 caso por 100.000 habitantes/año.

La última actualización del registro, a 31 de diciembre de 2016 analizó 505 pacientes diagnosticados de LMC FC de los cuales 279 eran varones (55.2%) y 226 mujeres (44.8%). La mediana de edad al diagnóstico fue de 55 años, con un rango de 16 a 90 años. 104 (20,6%) pacientes de la serie eran mayores de 70 años.

La mediana de seguimiento global de la serie ha sido de 86 meses (11-194); la mediana de seguimiento de los pacientes tratados con imatinib en primera línea ha sido de 97 meses (11-194) y los pacientes tratados con ITC 2G en primera línea ha sido de 42 meses (11-69).

En cuanto a los índices pronósticos de la población de estudio, 275 pacientes (54,5%) presentaban Sokal de bajo riesgo, 166 (32,9%) de riesgo intermedio, y 63 (12,5%) de alto riesgo; índice pronóstico de Hasford (Euro Score) bajo en 248 pacientes (49,1%), intermedio

184 (36,4%), alto 54 (10,7%) y 19 desconocidos (3,8%) e índice pronóstico EUTOS bajo en 383 (75,8%) pacientes, alto en 103 (20,4%) y 19 desconocidos (3,8%).

Respecto al uso de tratamientos en primera línea, 427 pacientes (84,6%) comenzaron tratamiento con imatinib, 78 pacientes (15,4%) iniciaron tratamiento con un ITC 2G; 46 (9,1%) con nilotinib y 32 (6,3%) iniciaron la terapia ITC con dasatinib.

De los 505 pacientes que iniciaron tratamiento ITC en nuestra población de estudio, 142 pacientes (28,1%) tuvieron que cambiar su tratamiento inicial. De estos 90 pacientes (17,8%) cambiaron su tratamiento inicial por ineficacia y 52 (10,3%) lo hicieron por intolerancia.

En cuanto al cambio de tratamiento específico por ITC, 131 (30,7%) pacientes de los 427 que comenzaron tratamiento con imatinib cambiaron de terapia: 46 (10,8%) por intolerancia y 85 (19,9%) por ineficacia. Solamente 11 (14,1%) pacientes de los 78 que comenzaron tratamiento con un ITC 2G cambiaron de línea: 6 (7,7%) por intolerancia y 5 (6,4%) por resistencia o ineficacia terapéutica.

Si atendemos al tipo de ITC 2G, el cambio de tratamiento es muy similar en los pacientes tratados con nilotinib y dasatinib en primera línea. De 46 que iniciaron tratamiento con nilotinib, 6 (13%) cambiaron su tratamiento inicial: 3 (6,5%) por intolerancia y otros 3, lo hicieron por resistencia o ineficacia. De los que iniciaron con dasatinib 5 (15,6%) tuvieron que cambiar de línea terapéutica: 3 (9,4%) por intolerancia y 2 (6,2%) por resistencia o fracaso terapéutico al ITC.

Un primer evento ocurrió en 190 pacientes (37,6%). De estos, 3 (0,6%) fueron considerados progresiones a fases avanzadas de la enfermedad, 53 (10,5%) cambios de tratamientos por intolerancia, 87 (17,2%) cambios de tratamientos por ineficacia y 47 (9,3%) exitus.

Progresión a fases avanzadas de la enfermedad ocurrió en 21 pacientes (4,2%), de ellos, 14 (2,8%) a CB y 7 (1,4%) a FA.

Solamente se han reportado 3 casos de pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en nuestra serie, lo que corresponde a un 0,6% de la misma.

Un total de 63 (12,5%) pacientes fallecieron a lo largo del seguimiento. 15 de ellos (23,8%) por causa atribuible a la LMC y 48 (76,2%) por causas no directamente asociadas a la hemopatía. Esto supone que solo un 3% de la serie total de pacientes de este estudio fallecieron por una causa directamente relacionada con la LMC según el investigador.

De los 104 pacientes mayores de 70 años del RALMC, 49 (47,1%) fallecieron a lo largo del seguimiento: 41 pacientes (39,4%) por causas no relacionadas con la LMC y 8 (7,7%) fallecieron por causas relacionadas directamente por la LMC.

En la tabla siguiente (Tabla 67) se resumen las características de la población de estudio del RALMC.

En cuanto al estudio de supervivencias, la SG a los 10 años fue del 85,4%, 97,2% si se determina la SG relacionada directamente con la LMC. SLP a FA/CB del 82,9% a 10 años, y SLE del 57,6% a 10 años.

Se han realizado diversas comunicaciones del RALMC<sup>742-748</sup>. Entre ellas se encuentran un estudio sobre 30 pacientes tratados con ITC 2G en primera línea fuera de ensayo clínico, con una mediana de seguimiento de 12 meses y 100 % de tasas de *BCR-ABL* < 10 % en el mes 3 de tratamiento (EHA meeting 2013). Otro estudio sobre 142 pacientes tratados con imatinib en primera línea y monitorizados según las guías ELN 2009, con un 74,6 % de respuestas óptimas, un 7 % de respuestas

subóptimas y un 10 % de intolerantes al tratamiento (ELN meeting 2012).

Necesitamos aumentar la implicación de los investigadores en el proyecto RALMC para futuros estudios, centrándonos en mejorar el registro de monitorización molecular, con lo que estudiar marcadores subrogados o factores pronósticos de supervivencia, así como seleccionar pacientes subsidiarios de iniciar estudios o protocolos de discontinuación del tratamiento ITC.

### 13.2.3 El Registro Canario de LMC

[www.registrocanariolmc.com](http://www.registrocanariolmc.com)

Comenzó a funcionar en el año 2009 como registro autonómico multicéntrico y observacional. Su ámbito de estudio engloba todos los pacientes diagnosticados de LMC vivos en el momento de apertura del registro y que han autorizado mediante firma del consentimiento informado específico. Cuenta con un cuaderno de recogida de datos online coordinado por un hematólogo encargado del correcto y seguro funcionamiento de este. Actualmente participan en el RCLMC, 10 hospitales. Se han incluido hasta la fecha 262 pacientes con las siguientes características (ver Tabla 68).

#### Los registros nacionales en la LMC

Los registros son la principal fuente de información para conocer la realidad asistencial de la LMC en nuestro medio. Los registros permiten conocer muchos aspectos que quedan fuera de los ensayos clínicos como efectividad de los tratamientos en el mundo real, la aplicación de las recomendaciones sobre el seguimiento y tratamiento, o la prevalencia de efectos adversos inusuales.

Sería deseable que todos los pacientes con LMC fueran incluidos en algún registro.

Características basales y eventos de la población de estudio del RALMC (n=505 pacientes)																
	Sex		Edad		Sokal			Hasford Euro score			EUTOS			Tratamiento 1ºL		
	V	M <sub>e</sub>	>70	B	1/2	A	B	1/2	A	NC	B	A	NC	Im	Nil	Das
n	279	55	104	275	167	63	248	184	54	19	383	103	19	427	46	32
(%)	55,2		20,6	54,5	33	12,5	49,1	34,6	10,7	3,8	75,8	20,4	3,8	84,6	9,1	6,3
1er evento a lo largo del seguimiento, n=190 (37,6%)				Progresiones a lo largo del seguimiento, n=21 (4,2%)				Exitus a lo largo del seguimiento, n=63 (12,5%)								
Int	Inef	Exit	Prog	FA	CB	LMC	No relacionado con la LMC									
53	87	47	3	7	14	15	48									
10,5%	17,2%	9,3%	0,6%	1,4%	2,8%	3%	9,5%									

**Tabla 67.** V: varones; M<sub>e</sub>: mediana de edad al diagnóstico; B: bajo riesgo; 1/2: riesgo intermedio; A: alto riesgo; NC: no conocido; Im: imatinib, Nil: nilotinib; Das: dasatinib.

Int: cambio de tratamiento por intolerancia inaceptable; Inef: cambio de tratamiento por ineficacia; Exit: *exitus*; Prog: progresión; FA: fase acelerada; CB: crisis blástica.

Características de los pacientes del RCLMC <sup>737</sup>	
<b>Número de pacientes (n)</b>	286
<b>Hombre/Mujer</b>	148 (53,2) / 130 (46,8)
<b>Edad mediana</b>	54 (43-67,5)
<b>Índice Sokal mediana</b>	0,83 (0,69-1)
<b>Grupo pronóstico</b>	
Bajo	126 (47,0)
Medio	110 (41,0)
Alto	32 (12)
<b>Primer tratamiento, N=265</b>	
Imatinib	193 (69,9)
Nilotinib	50 (18,1)
Dasatinib	22 (7,9)
Ninguno de los tres tratamientos	11 (3,9)
<b>Alguna vez en tratamiento con</b>	
Imatinib	203 (73,5)
Nilotinib	109 (39,5)
Dasatinib	59 (21,3)
<b>Fase de la enfermedad, N=264</b>	
Crónica	259 (98,1)
Acelerada	5 (1,9)
<b>Tratamientos previos</b>	
INF	23 (8,0)
Hidroxiurea	35 (12,2)
IFN+AraC	12 (4,2)
Otros	3 (1,0)
<b>Mantuvieron tratamiento INICIAL</b>	
Mantuvieron imatinib, N=193	130 (67,3)
Mantuvieron nilotinib, N=50	40 (80,0)
Mantuvieron dasatinib, N=22	17 (77,2)
<b>Progresión de la enfermedad, N=268</b>	
	11 (4,1)
<b>Exitus, N=274</b>	
Total de exitus relacionados con LMC, N=13	4 (1,4)
<b>Tratamiento actual, N=275</b>	
Imatinib	108 (39,2)
Nilotinib	73 (26,5)
Dasatinib	38 (13,8)
Hidroxiurea	3 (1,0)
Paliativo	1 (0,3)
Discontinuación	44 (16)
Otros	8 (2,9)

Tabla 68. Características de los pacientes del RCLMC<sup>737</sup>.

# CAPÍTULO 14

## Discontinuación del tratamiento

### AUTORES

Valentín García Gutiérrez  
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Juan Francisco López Rodríguez  
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas

Alejandro Luna De Abia  
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

M<sup>a</sup> Teresa Gómez Casares  
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas

Fermín Sánchez-Guijo Martín  
IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca. Departamento de Medicina y Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca, Salamanca

### 14.1 Estado actual de la discontinuación de tratamiento

Recientemente un nuevo hito ha marcado el manejo de los pacientes con LMC que sin duda traerá importantes repercusiones para los pacientes. Así, en una enfermedad en la que las recomendaciones eran continuar el tratamiento de forma indefinida, hemos conocido como un importante número de pacientes podrían discontinuar el tratamiento de forma relativamente segura (si bien es cierto que se han publicado casos aislados de progresiones de la enfermedad tras la discontinuación de tratamiento). El primer ensayo clínico que mostró la posibilidad de discontinuación de tratamiento fue el ensayo del grupo francés STIM. Este estudio interrumpió el tratamiento en 100 pacientes que habían alcanzado una respuesta molecular profunda (RMP) mantenida durante al menos 2 años, mostrando como aproximadamente el 50% de estos pacientes pudo discontinuar el tratamiento. Es importante reseñar que la inmensa mayoría de los pacientes que experimentaron una pérdida de respuesta alcanzaron la respuesta previa tras la reintroducción del tratamiento (Etienne *et al.* 2017).

Tras conocerse los datos del estudio STIM, y con la vista puesta en el tremendo beneficio que podría aportar a los pacientes con LMC, se realizaron un buen número de ensayos clínicos para confirmar la posibilidad de la discontinuación de tratamiento (Tabla 67). En general, estos ensayos confirmaron datos muy sólidos que podemos resumir en: 1) se confirma que aproximadamente el 50% de los pacientes que alcanzan y mantienen una RMP pueden discontinuar el tratamiento, 2) la gran mayoría de pacientes que pierden la respuesta lo hacen en los primeros 6 meses tras la discontinuación, 3) la probabilidad de discontinuación de tratamiento está en relación con el tiempo de exposición previa al tratamiento (siendo la mediana de exposición de 6 años aproximadamente). Gracias a los datos generados se han elaborado recomendaciones para la discontinuación en práctica clínica habitual (Tabla 70). Siguiendo dichas recomendaciones, distintos grupos han publicado como la posibilidad de discontinuación en práctica clínica habitual es factible (Tabla 71), siendo los resultados incluso superiores a los publicados en ensayos clínicos (estando esta comparación probablemente condicionada por una mejor selección de los pacientes en los estudios de práctica clínica habitual) (Hernández-Boluda *et al.* 2018; Fava *et al.* 2019; Chamoun *et al.* 2019).

Con todos estos datos, la posibilidad de discontinuación del tratamiento es hoy en día un objetivo en un porcentaje importante de pacientes con LMC. Sin embargo, desafortunadamente, el número estimado de pacientes que podrán discontinuar finalmente el tratamiento se estima que sea únicamente del 20-30% de los pacientes que inician tratamiento con imatinib. Con la finalidad de poder aumentar el número total de pacientes que puedan

discontinuar el tratamiento, se han realizado distintos ensayos con los denominados ITC2G. Si bien los ITC2G no se han comparado directamente frente a imatinib en el contexto de la discontinuación, conocemos como el número total de pacientes que potencialmente podrían discontinuar sería mayor, puesto que la probabilidad de alcanzar una RMP (requisito imprescindible para la discontinuación) es superior con el uso de ITC2G frente a imatinib (Baccarani 2017). De igual forma, el ensayo clínico ENESTfreedom sugiere como el tiempo de exposición al fármaco necesario para la discontinuación sería inferior al necesitado en caso de tratamiento con imatinib. Incluso, los ITC2G han demostrado como la discontinuación podría ser factible en pacientes que no respondieron de forma adecuada a imatinib en primera línea y tras ser tratados con ITC2G alcanzarían una RMP (Mahon *et al.* 2018). Recientemente, tras la realización de distintos ensayos clínicos que han involucrado a más de 500 pacientes, ha sido introducida la posibilidad de interrupción del tratamiento en la ficha técnica de nilotinib, siendo en la actualidad el único fármaco que incluye esta indicación (Ritchie 2019).

### 14.2 Cuestiones pendientes en la discontinuación de tratamiento

A pesar de todos los datos generados en los distintos ensayos clínicos, aún quedan pendientes importantes puntos que desconocemos y están siendo evaluados:

- **Acerca del grado de respuesta previa a la discontinuación**

a) Los estudios iniciales que valoraron la discontinuación de tratamiento lo hicieron en pacientes con RM<sup>4.5</sup> mantenida. Sin embargo, estudios más recientes han mostrado como una RM<sup>4</sup> podría ser suficiente para la discontinuación de tratamiento (Tabla 69).

b) El impacto de la profundidad de la respuesta con respecto al éxito de la discontinuación es controvertido (Saussele *et al.* 2018) (Chen *et al.* 2019). Incluso, un estudio reciente ha mostrado como pacientes que “tan solo” habían alcanzado una respuesta molecular mayor (BCR-ABL1 >0,1%) podrían también interrumpir el tratamiento de forma segura (Clark *et al.* 2019), si bien estos datos precisan ser confirmados.

c) Nuestra recomendación es que la respuesta deseada previa a la discontinuación sea la RM<sup>4.5</sup>. Sin embargo, aquellos pacientes que hayan alcanzado una RM<sup>4</sup> estable y en los que un mayor tiempo de exposición al fármaco no pareciera que mejorara la respuesta podrían ser candidatos a la discontinuación siempre y cuando cumplan el resto de criterios.

- **Acerca del tiempo de tratamiento previo a la discontinuación**

a) El análisis del estudio Euro-Ski, así como de otros ensayos clínicos que han evaluado la discontinuación tras tratamiento con imatinib, sugieren un tiempo aproximado de 6 años de tratamiento previo a la

interrupción como la opción más adecuada (Saussele *et al.* 2018; Ross *et al.* 2018). El ensayo clínico ENESTFreedom mostró como pacientes tratados con nilotinib en primera línea pueden obtener resultados de discontinuación similar los observados con imatinib tras un tiempo de tratamiento de tres años y medio aproximadamente.

b) Nuestra recomendación es la de tratamiento durante 6 años previo a la discontinuación en pacientes tratados con imatinib y de 4 años en pacientes tratados inicialmente con nilotinib.

- **Acerca de la definición de pérdida de respuesta**

a) En los primeros ensayos clínicos de discontinuación la pérdida de RM<sup>4.5</sup> fue el punto de corte utilizado para la definición de pérdida de respuesta y por tanto como criterio de reintroducción del tratamiento. Sin embargo, estudios posteriores mostraron como algunos pacientes pueden presentar fluctuaciones en la respuesta molecular sin pérdida de RMM a pesar de mantenerse sin tratamiento (Rousselot *et al.* 2014). Dicha estrategia aumentaría el porcentaje de pacientes en los que se podría discontinuar el tratamiento.

b) Nuestra recomendación es la de reintroducir el tratamiento en caso de pérdida de RM<sup>4</sup> confirmada o pérdida de RMM.

- **Acerca de la necesidad de monitorización**

a) La monitorización debe ser mensual durante al menos los primeros 6 meses de tratamiento. La pérdida de RM<sup>4</sup> en el primer trimestre tras la discontinuación se ha correlacionado con pérdida posterior de RMM, siendo inusual la pérdida de respuesta en pacientes que mantienen una RMP estable tras la discontinuación.

b) Nuestra recomendación es la de realizar la discontinuación del tratamiento únicamente en centros con acceso a una monitorización mensual de transcritos *BCR-ABL1* mediante QRT-PCR en un laboratorio estandarizado que pueda dar los resultados en un periodo no superior a 2 semanas. Nuestra recomendación es que la monitorización se realice de forma mensual durante los primeros 12 meses tras la suspensión del ITC, pudiendo posteriormente espaciarse (bimensual durante los siguientes 6 meses y trimestral posteriormente en pacientes con RMP estable. En aquellos pacientes en los que se objeive una pérdida de RM<sup>4</sup> la monitorización continuará de forma mensual.

- **Acerca de la posibilidad de discontinuación en pacientes que alcanzan la RMP en segunda línea de tratamiento**

a) El primer ensayo clínico que valoró la posibilidad de discontinuación en pacientes en segunda línea de tratamiento fue el estudio francés STOP-2GTKI. Dicho estudio mostró tasas globales de remisión libre de tratamiento similares a las de la primera

línea. Sin embargo, dicho estudio mostró tasas de discontinuación diferentes en los pacientes que fueron tratados con ITC2G por intolerancia frente a resistencia. Sin embargo, el estudio ENESTop mostró que las tasas de remisión libre de tratamiento en pacientes tratados con nilotinib en segunda línea fueron similares a los resultados en pacientes tratados con primera línea, no mostrando diferencias en pacientes que recibieron nilotinib por intolerancia o resistencia. Es importante señalar que en este estudio el tiempo de exposición a ITC fue superior al de muchos de los estudios en primera línea.

b) Nuestra recomendación es que la discontinuación puede realizarse en pacientes que alcanzaran una RMP en segunda línea de tratamiento, siempre y cuando cumplan el resto de criterios, siendo aconsejable un mayor tiempo de tratamiento.

- **Acerca de la posibilidad de segundo intento de discontinuación**

a) Tras la pérdida de respuesta en un primer intento de discontinuación, los pacientes deben reintroducir el tratamiento. La inmensa mayoría de pacientes volverán a alcanzar una RMP. El estudio francés RE-STIM valoró la posibilidad de un segundo intento de discontinuación. Si bien esta estrategia parece segura, la posibilidad de éxito de la discontinuación es marcadamente inferior a la de un primer intento de discontinuación. Estos datos hablan a favor de la seguridad de una segunda discontinuación, no obstante, aunque existen nuevos estudios en marcha que tratan de abordar la segunda discontinuación, los resultados de los que disponemos son aún limitados como para mostrar conclusiones fehacientes al respecto. De igual manera, hasta ahora no se han podido identificar los factores que sean capaces de predecir el éxito o el fracaso de esta segunda discontinuación.

b) Nuestra recomendación es la de mantener el tratamiento de forma indefinida en pacientes con pérdida de RM tras un primer intento de discontinuación. En caso de especial motivación para la discontinuación podría valorarse el cambio de tratamiento a un ITC de mayor potencia previo a un segundo intento de discontinuación, si bien esta estrategia está siendo valorada actualmente en ensayos clínicos.

- **Acerca del cambio de tratamiento en pacientes que no hayan alcanzado una RMP**

a) Distintos estudios han demostrado como pacientes tratados con imatinib que alcanzaran respuesta óptima (RMM) pero sin RMP podrían ser candidatos a una discontinuación tras cambio a un ITC2G. Sin embargo, desconocemos el porcentaje total de pacientes que finalmente podrían discontinuar el tratamiento y por tanto beneficiarse del cambio de tratamiento.

b) Nuestra recomendación es la de proceder al cambio

de tratamiento en pacientes con especial motivación para la discontinuación. En caso de cambio a nilotinib la dosis de 300mg BID es la recomendada.

- **Desconocemos los motivos que pudieran justificar por qué pacientes a priori similares se comportan de forma diferente tras la discontinuación**

a) Se han identificado como factores de éxito de discontinuación, añadido al ya mencionado tiempo de tratamiento, una mayor edad de los pacientes y/o el tipo de transcrito identificado. Distintos grupos están valorando en la actualidad parámetros biológicos que pudieran aportar información sobre grupos de pacientes con mayor probabilidad de discontinuación.

b) En este sentido, tanto el porcentaje total de células NK así como su perfil de citotoxicidad parece que pudiera jugar un papel relevante. Otras variables relacionadas con la respuesta inmune están siendo evaluadas en la actualidad.

- **Aproximadamente el 30% de los pacientes que interrumpen el tratamiento sufren efectos secundarios que se han denominado “síndrome de discontinuación”.**

Consistente en un cuadro pseudogripal, que si bien es autolimitado en la mayoría de pacientes en casos esporádicos han llegado a ser invalidante (Kota *and* Atallah 2019). Es importante comunicar al paciente previo a la discontinuación la posibilidad de sufrir esta sintomatología.

- **Por último, no debemos olvidar el punto de vista del paciente.**

Si bien es obvio que la discontinuación de tratamiento traería importantes beneficios a los pacientes, es importante considerar las inquietudes y situaciones personales de éstos. Hasta el momento no existen datos que haya demostrado un beneficio en la calidad de vida de los pacientes que discontinúan el tratamiento, a pesar que existen distintos motivos por los que el paciente se beneficiaría. Los motivos por los que los pacientes verán positivamente una eventual discontinuación son la sensación de sentirse curado, mejoría de los efectos secundarios relacionados con la medicación, interacciones farmacológicas con otros fármacos o el deseo de gestación. Sin embargo, distintos trabajos han mostrado como aproximadamente un tercio de los pacientes con LMC no están interesados en la discontinuación del tratamiento, siendo los motivos más frecuentes el miedo a sufrir una progresión o la necesidad de una monitorización más estrecha (Saglio *et al.* 2018). Por tanto, la estrategia de la discontinuación a día de hoy debe ser una decisión consensuada con el paciente después de que este haya recibido información sobre los pros y contras de la misma. El médico responsable del paciente no deberá inducir a la discontinuación.

## 14.3 Conclusiones y recomendaciones del GELMC

En conclusión, la posibilidad de interrupción del tratamiento es una realidad en los pacientes con LMC, y debe ser considerada como un nuevo objetivo en un grupo de pacientes seleccionados. Necesitamos de nuevos estudios que nos ayuden a comprender los motivos por los que falla en algunos pacientes, la discontinuación y así elaborar nuevas estrategias que incrementen el éxito de la interrupción del tratamiento. Recomendamos la discontinuación dentro de ensayo clínico. Si no es posible puede realizarse en práctica clínica habitual para lo cual nuestras recomendaciones son:

- El paciente debe estar comprometido y aceptar la discontinuación de tratamiento. El médico tratante no deberá insistir al paciente en la discontinuación.
- Únicamente serán candidatos aquellos pacientes que siempre hayan estado en una fase crónica de la enfermedad, con transcrito “típico” y sin presencia de mutaciones que confieran resistencia a ITC
- El tiempo de exposición al ITC previo a la discontinuación será de 6 años para imatinib y 4 años para ITC2G con un tiempo mínimo de RMP de 2 años.
- El grado ideal de respuesta previo a la discontinuación será la de RM<sup>4.5</sup>, si bien la RM<sup>4</sup> puede ser suficiente en pacientes motivados para la discontinuación
- El criterio para la reintroducción será la pérdida confirmada de RM<sup>4</sup> o la pérdida de RMM
- La discontinuación en pacientes que alcanzan RMP tras tratamiento de segunda línea es posible, si bien es recomendable un mayor tiempo de exposición al tratamiento.
- Se recomienda monitorización mensual durante los primeros 12 meses de discontinuación, pudiendo espaciarse en caso de mantener una RMP estable durante este tiempo.
- El cambio de ITC en pacientes que no hayan alcanzado RMP con el objetivo de discontinuación sería recomendable en pacientes especialmente motivados para la discontinuación.
- En general, en práctica habitual, no recomendamos un segundo intento de discontinuación, si bien podría considerarse en pacientes especialmente motivados.

Estudio	Tratamiento previo a discontinuación	n	Respuesta pre-discontinuación	Definición de fracaso	Mediana de seguimiento	Porcentaje de remisión libre de tratamiento
<b>STIM1</b>	Imatinib con/sin interferon	100	MR5.0 durante al menos 2 años	Pérdida de MR5.0	77 meses	38% a los 60 meses
<b>TWISTER</b>	Imatinib con/sin interferon	40	MR4.5 durante al menos 2 años	Pérdida de MR5.0	42 meses	47% a los 24 meses
<b>HOVON</b>	Imatinib y citarabina	15	MR4.5 durante al menos 2 años	Pérdida de MR4.5	36 meses	33% a los 24 meses
<b>A-STIM</b>	Imatinib con/sin interferon	80	MR5.0 durante al menos 2 años	Pérdida de MMR	31 meses	61% a los 36 meses
<b>ISAV study</b>	Imatinib tras fracaso de interferon o hidroxiurea	108	MMR al menos 18 meses	Pérdida de MMR	36 meses	52% a los 36 meses
<b>KID study</b>	Imatinib con/sin interferon	90	MR4.5 durante al menos 2 años	Pérdida de MMR	27 meses	59% a los 24 meses
<b>Stop 2G-TKI</b>	Dasatinib/Nilotinib en primera o segunda línea	60	MR4.5 durante al menos 2 años	Pérdida de MMR	47 meses	54% a los 48 meses
<b>ENEST-Freedom</b>	Nilotinib en primera línea	190	MR4.5 durante 12 meses	Pérdida de MMR	96 semanas	49% a las 96 semanas
<b>ENESTop</b>	Nilotinib en segunda línea	126	MR4.5 durante 12 meses	Pérdida de MMR	96 semanas	38% a los 60 meses
<b>DADI</b>	Dasatinib en segunda línea	63	MR4.0 al menos 12 meses	Pérdida de MR4.0	44 meses	44% a los 36 meses
<b>EURO-SKI</b>	Cualquier ITK	758	MR4.0 durante al menos 1 año	Pérdida de MMR	27 meses	59% a los 24 meses

**Tabla 69.** Estudios prospectivos relacionados con discontinuación de ITK en pacientes con LMC.

	Hughes 2016	ESMO 2017	NCCN 2020	ELN2020
Evolución de LMC	Solo CP	Solo CP	Solo CP	Solo CP
Riesgo (Sokal)	No alto	No alto		
Respuesta a ITK	Óptima	Óptima	No resistencia	Sin fracaso previo
Tránsito <i>BCR-ABL1</i>	Típico	Medible	Medible	Típico
<b>Duración del tratamiento</b>	<b>≥8 años</b>	<b>≥5 años</b>	<b>≥3 años</b>	<b>≥5 años (≥4 años si ITK2G)</b>
<b>Respuesta molecular</b>	<b>≥RM4.5</b>	<b>≥RM4.5</b>	<b>≥RM4.0</b>	<b>≥RM4.0</b>
<b>Duración de respuesta</b>	<b>≥2 años</b>	<b>≥2 años</b>	<b>≥2 años</b>	<b>≥2 años</b>
Reinicio de ITK			Pérdida de RMM	Pérdida de RMM
Sensibilidad de RT-qPCR	≤ RM4.5	≤ RM4.5		
Frecuencia de seguimiento	Mensual los primeros 6 meses, posteriormente cada 2-3 meses	Mensual los primeros 6 meses, cada 6 semanas hasta el año, posteriormente trimestral	Mensual el primer año, cada 2 meses hasta el segundo año, posteriormente cada 3 meses	Mensual los primeros 6 meses, cada 2 meses hasta el año, posteriormente cada tres meses
Tiempo de resultado de RT-qPCR	≤4 semanas		≤2 semanas	

**Tabla 70.** Comparación entre recomendaciones actualizadas de distintos grupos para discontinuación de tratamiento.

En negrita, las tres variables que apoyan la discontinuación con mayor evidencia.

En blanco, campos sin definir en la guía de recomendación.

Hughes (recomendación de expertos), NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*. ESMO: *European Society for Medical Oncology*.

ELN: *European Leukemia Net*. CP: *Chronic Phase*. RMM: respuesta molecular mayor.

ITK: inhibidor de tirosin-kinasa. RT-qPCR: reverse transcription quantitative polymerase chain reaction.

Autor	Nº pacientes	ITC al inicio de la discontinuación	Porcentaje de RLT	Recuperación de RM profunda	Seguimiento
<b>Hernandez-Boluda<sup>1</sup></b>	236	Imatinib 75% Nilotinib 17,5% Dasatinib 7% Ponatinib 1% Bosutinib 0,5%	64 % a los 4 años	78%	21,5 meses
<b>Fava<sup>2</sup></b>	293	Imatinib 72% Nilotinib 19,5% Dasatinib 8% Bosutinib 0,5%	62 % a los 34 meses	82%	34 meses
<b>Chamon<sup>3</sup></b>	100	Imatinib 47% Dasatinib 35% Nilotinib 14% Bosutinib 2% Ponatinib 2%	70 % a los 2 años	93%	30 meses

**Tabla 71.** Principales estudios de discontinuación en la práctica clínica.

ITC: inhibidores de la tirosina cinasa; RLT: respuesta libre de tratamiento; RM: respuesta molecular.



# CAPÍTULO 15

## Nuevos fármacos y perspectivas terapéuticas futuras en la leucemia mieloide crónica

### AUTORES

Fermín Sánchez-Guijo Martín  
IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca. Departamento de Medicina y Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca, Salamanca

Juan Luis Steegmann Olmedillas  
Instituto de Investigación Sanitaria ( IIS-IP)  
Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

En el presente capítulo del Manual se pretende proporcionar una visión global de los nuevos medicamentos que están en desarrollo y que tienen una potencial utilidad en el tratamiento futuro de la LMC. Dado que de entre todos ellos es asciminib (ABL001), un inhibidor alostérico de *BCR-ABL*, el que está en una fase más avanzada de su desarrollo y el primero que probablemente esté disponible a medio plazo, se le ha dedicado un apartado propio y más extenso. En la segunda parte del capítulo se describirán brevemente algunos fármacos que se están evaluando en la actualidad por ser potencialmente útiles para el tratamiento de la enfermedad al actuar específicamente sobre la LSC y sus vías de señalización o bien sobre las interacciones entre la LSC y el estroma que la mantiene.

### 15.1 Inhibidores alostéricos de *BCR-ABL*: asciminib

#### 15.1.1 Desarrollo y estudios preclínicos

Comprenderemos su mecanismo de acción si sabemos que una de las razones por las que la *BCR-ABL1* está constantemente activada, es porque la fusión con *BCR* hace desaparecer un mecanismo de autoinhibición del *ABL1*<sup>84</sup>. El mecanismo es sencillo, pero pocas cinasas lo tienen. Simplemente se basa en la unión de un sitio de miristilación en la parte N terminal de *ABL1*, con un miristato en el lóbulo C de la cinasa, lo que hace que la cinasa se cierre (inactiva). La fusión con *BCR-ABL1* hace perder el miristato, y la cinasa queda abierta (activa). Asciminib es una fenil-piridina carboxamida con un peso molecular de 449,84 Kd. Es un inhibidor alostérico de la enzima *BCR-ABL*, y lo hace mimetizando el miristato, de modo que la cinasa se vuelve a cerrar, quedando inactiva<sup>86</sup>. La IC50 sobre *ABL1* es 1,2±0,8 nM.

Asciminib es activo frente a *BCR-ABL1* y a todas las mutaciones generadas contra inhibidores competitivos del ATP, a una IC50 en el rango de 1-12nM incluyendo la mutación T315I (Tabla 70). Dado que pocas cinasas tienen este mecanismo autoinhibitorio, se entiende perfectamente que el asciminib sea el inhibidor más específico de *BCR-ABL* que se conoce. Asciminib se mostró muy eficaz en xenoinjertos en ratones de líneas leucémicas. Sin embargo, las células leucémicas son capaces de desarrollar mutaciones contra asciminib (A337V, P465S, V468F, I502L), que, por el contrario, son sensibles a los ITC clásicos. Pero la buena noticia es que esta interacción del asciminib es compatible con la interacción, en la misma molécula, de cualquier inhibidor clásico de *BCR-ABL1*.

Esto explica el efecto aditivo con otros ITC. Por ejemplo, la combinación de nilotinib y asciminib curó la leucemia injertada KCL-22 en ratones, bien tras desarrollar mutaciones a nilotinib (T315I), bien tras desarrollar mutaciones con asciminib (A337V/P223S). Además, el uso simultáneo impidió la aparición de la leucemia y frenó la aparición de mutaciones<sup>15</sup>.

En ratas, la toxicidad se manifestó como disminución de Hb, aumento de neutrófilos y monocitos, y hematopoyesis extramedular esplénica. Además, en perros hubo toxicidad pancreática, con lesión acinar. En monos la toxicidad pancreática fue menor. El asciminib no es mutagénico, clastogénico o aneugénico. Sin embargo, los estudios de desarrollo embrionario y fetal mostraron que causaba malformaciones.

#### 15.1.2 Resultados del ensayo en fase I CABL001X2101: Núcleo del ensayo

Asciminib se administra oralmente. En la Tabla 73 se resumen sus características farmacocinéticas. Se absorbe rápido, pero es mejor tomarlo con estómago vacío, porque la comida disminuye su absorción. Para comprobar la seguridad y decidir la dosis en humanos, se comenzó un ensayo fase 1, en pacientes de al menos 18 años, con LMC en FC, FA o CB, que fueran refractarios o estuvieran en recaída tras al menos 2 ITCs o intolerantes<sup>87</sup>. Los que tenían T315I podían entrar con sólo 1 ITC previo. Los criterios de exclusión eran poco restrictivos. Se ensayaron dos regímenes, uno cada 12 horas, y otro diario, siendo las dosis para uno y otro: 10,20, 40,80,150, 160 y 200 para el primero, y de 80, 120 y 200 mg para el segundo. Las características demográficas de los 123 pacientes se aprecian en la tabla 72a. Es de destacar que un 65% de los pacientes habían recibido al menos 3 ITCs. Un 61% de los pacientes eran resistentes al último ITC recibido. De los pacientes que fueron evaluables para mutaciones, un 40% las tenían. La mediana de tiempo de tratamiento fue de 37 semanas, y un 85% de los pacientes continúan en ensayo. Un 15% discontinuaron. En total, un 6% pararon por efectos adversos, un 4% por progresión, y un 1% falleció. Los efectos adversos se describen en la tabla 72b. Ningún efecto adverso parece específico de asciminib, aunque la toxicidad pancreática fue la más frecuente. Hubo 5 toxicidades limitantes de dosis (DLT): 3 por hiperlipasemia, 1 por artromialgia, 1 por coronariopatía, y 1 por broncospasmo. 1 paciente falleció tras cuadro de fallo multiorgánico. No se alcanzó la dosis máxima tolerada, y se declaró la dosis de 40 mg cada 12 horas como dosis recomendada en monoterapia.

Con respecto a la eficacia, de los pacientes sin RHC basal, un 88% la lograron con asciminib. De los pacientes sin respuesta citogenética mayor basal, un 75% obtuvieron RCC. En los 12 meses primeros, de los pacientes que partían de una ratio mayor del 0,1%, un 42% lograron una RMM. Si consideramos sólo los pacientes que eran resistentes al último ITC, un 43% obtuvieron al menos una reducción de 1 log, y un 37%, RMM.

#### 15.1.3 Resultados del ensayo en fase I CABL001X2101: pacientes en fase crónica, sin T315I

Igualmente se han comunicado los resultados en 113 pacientes en Fase crónica, y sin T315I4. Un 70 % de

los pacientes habían recibido al menos 3 ITCs. En este subgrupo de pacientes, tenían mutaciones un 15% de los que fueron evaluados. En la Tabla 73 se observa que 3 de cada 4 pacientes habían sido tratados con imatinib y nilotinib y dasatinib. Un 29% habían recibido ponatinib. La mediana de tiempo de tratamiento fue de 72 semanas, y un 78% de los pacientes continúan en ensayo. En total, un 6% pararon por efectos adversos, un 8% por progresión, y un 1% falleció. Los efectos adversos fueron idénticos a las cohortes anteriores.

Con respecto a la eficacia de asciminib en este contexto, de los pacientes sin RHC basal, un 92% la lograron con asciminib. De los pacientes sin respuesta citogenética mayor basal, un 48% obtuvieron RCC, con un tiempo mediano de 20 semanas (8-85). De los pacientes que partían de una ratio mayor del 1%, un 27% lograron una RMM en el primer año (y si la ratio era  $\leq 1\%$ , un 77%). El tiempo para la obtención de RMM fue de 20 semanas (2-120). De los 99 pacientes con RMM, 95 tenían una RMM estable, con un seguimiento de 59 semanas (4-154). De los 4 que la perdieron, 2 seguían en RCC.

#### 15.1.4 Resultados del ensayo en fase I CABL001X2101: Cohorte T315I tratada con 200 mg cada 12 horas

La razón por la que se escogió esta dosis es que la GI50 mediana para células BA/F3 con esta mutación es de 7,6 nM, y la concentración valle con esta dosificación es era 10 veces superior. Se presentaron 32 pacientes (30 FC) con una mediana de exposición de 28 semanas (1-85). Un 91% seguían en tratamiento en la fecha de corte<sup>87</sup>. En la tabla 74 se aprecia que un 56% de los pacientes habían recibido al menos 2 ITCs, 19 (59%) habían recibido ponatinib y de estos, 12 eran resistentes a ponatinib. Al cribado, un 69% no tenían RCC, y un 94% no tenían RMM. Seis de los 28 pacientes tenían otra mutación aparte de la T315I.

Los resultados en cuanto a toxicidad no difieren de los del grupo general, a pesar de que la dosis es mayor. Si consideramos eficacia, a las 48 semanas, 6 de 9 pacientes sin RCM obtuvieron RCC, y en cuanto a RMM, la obtuvieron un 61% de los pacientes sin tratamiento previo con ponatinib (y un 17% de los sin ponatinib previo) (Figura 21). El tiempo mediano para obtener la RMM fue de 14 semanas<sup>87</sup>.

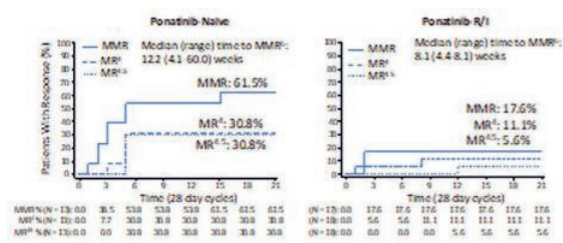


Figura 21. Probabilidad de RMM con asciminib en pacientes con T315I. Pacientes sin ponatinib previo (izquierda) y con ponatinib previo (derecha).

En conclusión, asciminib, que es el primer inhibidor alostérico de *BCR-ABL1* en desarrollo clínico, muestra el espectro de seguridad más leve de todos los ITCs, y tiene eficacia sustancial en pacientes que han fallado a varias líneas de tratamiento, incluso en pacientes con la mutación T315I. En el momento en el que se escriben estas líneas, esperamos resultados de los ensayos de combinación con los ITCs competitivos de ATP tanto en pacientes con resistencia como en pacientes que no han logrado la RMPPro.

### 15.2 Nuevas dianas terapéuticas

Como se ha mencionado en diversas ocasiones a lo largo del Manual, la LSC en la mayor parte de los pacientes es capaz de evadir la acción de los ITC a pesar de un bloqueo de la actividad de *BCR-ABL1*. Esto es en parte por la acción protectora del nicho medular leucémico, que contribuye a la activación de diversas vías de señalización independientes de *BCR-ABL1* bien mediante factores solubles y por las interacciones con la matriz extracelular o bien mediante el contacto con las propias células del estroma. Entre estas rutas de señalización se encuentran JAK-STAT, Hedgehog, Wnt/ $\beta$ -catenina, PP2A o PI3K/AKT/mTOR, entre otras. Veremos a continuación cómo estas vías y otros mecanismos (autofagia, eje CXCL12/CXCR4, 5-Alox5 o proteína PML) pueden ser nuevas dianas terapéuticas en LMC. A continuación, describiremos de forma somera las bases o evidencias de la implicación de estas nuevas dianas en LMC. Un esquema de las vías de señalización y dianas potenciales en LMC se indica en la Figura 22.

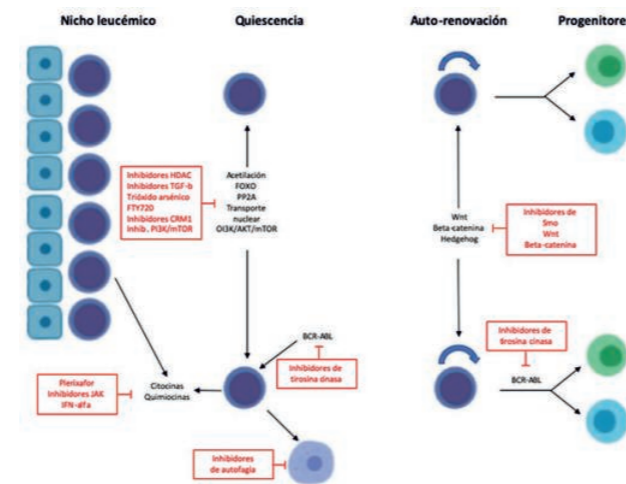


Figura 22. Potenciales dianas terapéuticas en LMC. Modificada de Sinclair *et al*<sup>766</sup>, con permiso.

#### 15.2.1 JAK-STAT

Esta vía, que es la principal ruta de señalización para numerosas citocinas y factores de crecimiento<sup>759,760</sup> se encuentra activada en la LMC. Más concretamente, JAK2 está fosforilado en células *BCR-ABL1*+ y su bloqueo en células resistentes a imatinib disminuye in vitro su capacidad clonogénica<sup>761,762</sup>. JAK-2 y otros componentes downstream de la vía como STAT3 y STAT5 están

incrementados en líneas celulares Ph que están en contacto con el estroma y son resistentes a ITC. El bloqueo de JAK2, STAT3 y STAT5 reduce el efecto antiapoptótico de la activación de estas vías, y es potencialmente útil en el tratamiento de la LMC<sup>763,764</sup>.

Se están desarrollando diversos ensayos clínicos que evalúan el papel de ruxolitinib (uno de los inhibidores de JAK2 ya aprobado en mielofibrosis) junto a ITC (fundamentalmente nilotinib) en el tratamiento de la LMC<sup>765</sup>. Existen otros inhibidores de JAK2 (AG490, TG101209, ONO44580) e inhibidores de STAT3 (OPB51602) potencialmente útiles en LMC<sup>766,767</sup>.

#### 15.2.2 Hedgehog (Hh)

Esta ruta participa activamente en la proliferación, migración y diferenciación de células progenitoras embrionarias<sup>768</sup>. Diversos estudios han demostrado que la ruta Hh es esencial para el mantenimiento de la LSC en LMC y que *smoothened* (Smo), una de las moléculas activadas tras la unión de los ligandos de Hh con el receptor *patched*, puede ser una nueva diana potencialmente útil en LMC. Smo está sobreexpresado en LSC y su inhibición produce depleción de los progenitores y dificultad para el desarrollo de la enfermedad en modelos murinos<sup>769</sup>. Existen diversos ensayos en marcha con inhibidores de Smo (p.e. LDE225, actualmente sonidegib) junto a ITC, pues el tratamiento combinado (igualmente con nilotinib) se ha mostrado eficaz en modelos preclínicos<sup>770,771</sup>. Este último está aprobado para el tratamiento del carcinoma basocelular localmente avanzado<sup>772</sup> y se ha realizado un ensayo fase I con nilotinib en pacientes con LMC resistente al tratamiento cuyos resultados no han sido publicados. Igualmente, se ha evaluado en ensayos clínicos la combinación de inhibidores de Smo (BMS-833923) con dasatinib, pero los resultados no han sido satisfactorios y BMS ha abandonado esta línea de desarrollo<sup>773</sup>.

#### 15.2.3 Wnt/ $\beta$ -catenina

En la hematopoyesis normal esta vía de señalización está implicada en diferentes procesos que incluyen la proliferación y la auto-renovación<sup>774</sup>. *BCR-ABL1* activa directamente la vía de Wnt y la molécula efectora de la vía canónica de Wnt, que es  $\beta$ -catenina. Las células progenitoras de pacientes con LMC resistentes a imatinib y de aquellos que están en fases avanzadas de la enfermedad presentan sobreexpresión de  $\beta$ -catenina<sup>543</sup>. Recientemente se ha observado que los inhibidores de Wnt/ $\beta$ -catenina y los ITC tienen una acción sinérgica en modelos preclínicos, y que bloqueando el metabolismo de las prostaglandinas con inhibidores de COX (p.e. indometacina) se disminuyen los niveles de  $\beta$ -catenina y se produce una reducción de LSC, lo que abre nuevas opciones terapéuticas<sup>775</sup>. Además, se están desarrollando diversos inhibidores directos de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina, como AV65 o PRI-724 que podrían ser útiles<sup>776-778</sup>.

#### 15.2.4 PP2A

La proteína fosfatasa 2A (PP2A), una proteína supresora tumoral, está infraexpresada en las LSC de pacientes con LMC<sup>521</sup>. Los activadores de PP2A por tanto podrían ser efectivos en LMC. Así, FTY720 (fingolimod), un potente activador de esta proteína produce apoptosis y altera la capacidad clonogénica de las LSC de LMC tanto in vitro como en modelos preclínicos<sup>779</sup>. Este fármaco ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la esclerosis múltiple por sus efectos sobre el tráfico linfocitario, por lo que tiene diversos mecanismos de acción diferentes, que incluye también la inhibición de la esfingosina 1 fosfatasa (S1P), un lípido bioactivo que interviene en supervivencia, migración y proliferación celular<sup>780</sup>. Aunque fingolimod no se está evaluando en LMC, podría ser un fármaco potencialmente atractivo. Igualmente, otros inhibidores de PP2A, como LB100 y LB102 han mostrado in vitro su capacidad para sensibilizar a la célula stem leucémica frente a los ITC, y podrían ser potencialmente útiles en combinación<sup>781</sup>.

#### 15.2.5 PI3K/AKT/mTOR

Este eje está implicado funcionalmente en supervivencia celular y está mutado en numerosos tumores y hemopatías<sup>782</sup>. En LMC se ha demostrado que está disregulado por la activación de *BCR-ABL1* y que se modifica con el tratamiento con ITC<sup>783</sup>. Rapamicina es el representante inicial de este grupo de agentes, e in vitro puede disminuir la viabilidad de células Ph K562<sup>784</sup>. En un estudio piloto en 6 pacientes resistentes a ITC se utilizó la rapamicina y se observó una disminución del número de transcritos, pero sin obtenerse respuestas profundas<sup>785</sup>. También es potencialmente útil everolimus<sup>786</sup>. Se ha demostrado a nivel preclínico que otros inhibidores de la ruta como inhibidores de PI3K (GDC0941) o inhibidores duales de mTORC1/2 (KU-006394) pueden ser potencialmente útiles<sup>787</sup>. Existen también inhibidores que bloquean de forma combinada tanto PI3K como mTORC1/2 y que han mostrado actividad in vitro y en modelos murinos de LMC, siendo el fármaco más destacado de este grupo NVP-BEZ235<sup>788</sup>.

#### 15.2.6 Inhibidores de autofagia

La autofagia es un proceso fisiológico que ocurre a pequeña escala en células normales y que consiste en la formación de estructuras vesiculares intracelulares de doble membrana que contienen restos de organelas citoplasmáticas deterioradas (fagolisosomas) para favorecer la supervivencia celular en condiciones de estrés<sup>789</sup>. La autofagia está aumentada en muchos tipos de tumores para evitar la apoptosis. En respuesta al tratamiento con ITC, las LSC de pacientes con LMC aumentan su autofagia como uno de sus mecanismos de supervivencia. Por este motivo, la adición al tratamiento estándar de fármacos que bloquean la autofagia es potencialmente atractivo en este contexto<sup>790,791</sup>. Entre los fármacos que inhiben la autofagia destaca la hidroxicloquina, un conocido fármaco antipalúdico y anti-reumático. En la actualidad hay diversos ensayos

que están evaluando el tratamiento combinado de ITC con hidroxiquina en pacientes con enfermedad residual, por el potencial papel de éste último para eliminar las LSC<sup>792</sup>. En el recientemente publicado ensayo CHOICES<sup>132</sup>, la combinación de hidroxiquina e imatinib produce una RMM superior a imatinib a los 24 meses que está cerca de la significación estadística, y está por ver si esta diferencia aumenta o no con mayor seguimiento. También se están desarrollando otras moléculas (inhibidores de autofagia de segunda generación) que tienen potencial utilidad en LMC<sup>793</sup>.

### 15.2.7 Eje CXCR4/CXCL12

El receptor CXCR4, expresado en células hematopoyéticas, y su ligando CXCL12 (también denominado SDF-1) son claves para la movilización y el anidamiento de los progenitores hematopoyéticos en el nicho medular<sup>794</sup>. Se ha demostrado que el tratamiento con imatinib aumenta la expresión de CXCR4 en los progenitores hematopoyéticos lo que provoca una mayor adhesión de estos al estroma medular, y por tanto una mayor protección de las LSC<sup>795,796</sup>. En modelos preclínicos de LMC se ha demostrado cómo la adición de un inhibidor de CXCR4 (plerixafor, que está aprobado como agente movilizador hematopoyético) aumenta la sensibilidad al tratamiento con ITC<sup>797,798</sup>. A pesar de la potencial utilidad de la combinación de inhibidores de CXCR4 (plerixafor, BL-8040, etc.) con ITC, no se están desarrollando ensayos clínicos en la actualidad.

### 15.2.8 Proteína PML

La proteína PML (*Promyelocytic Leukemia*), clave para el mantenimiento de la LSC, controla procesos de apoptosis, proliferación celular y senescencia, y está sobreexpresada en pacientes con LMC, y esta sobreexpresión se correlaciona con una peor respuesta al tratamiento<sup>799</sup>.

Como es bien conocido, el trióxido de arsénico (ATO) es capaz de degradar la proteína PML y por tanto tiene potencial terapéutico no sólo en la leucemia promielocítica si no también en LMC<sup>800</sup>. La eficacia de ATO en combinación con IFN o cisplatino en modelos preclínicos ha sido recientemente publicada<sup>801,802</sup>.

### 15.2.9 Otras dianas potenciales

Existen otras muchas dianas que podrían resultar potencialmente útiles en LMC, algunas de las cuales ya se han evaluado junto al tratamiento con ITC, como los inhibidores de histona deacetilasa<sup>513</sup> vorinostat y panobinostat, cuyos resultados aún no han sido publicados. Otros fármacos potencialmente útiles son los inhibidores de HSP90<sup>803</sup> o los inhibidores de CRM1<sup>804</sup>, una carioferina que controla la exportación nuclear de ribonucleoproteínas.

### 15.2.10 Nuevos agentes que favorecen el control inmune

El ejemplo más evidente de que un adecuado control

inmunitario es capaz de mantener o erradicar a las LSC en pacientes con LMC son los resultados del alotrasplante de progenitores hematopoyéticos. En los últimos años se han desarrollado diversas estrategias de inmunoterapia celular basadas en la existencia de diversos péptidos altamente expresados en células Ph como el péptido WT1 (Wilms' tumor antigen 1), PRAME y survivina, y se han realizado estudios preliminares de vacunación con células dendríticas pulsadas con estos antígenos<sup>805</sup>. Obviamente han continuado en estos años los ensayos clínicos que evalúan el papel de IFN-alfa como mantenimiento o en tratamiento combinado con ITC para mejorar la respuesta molecular con vistas a una posterior discontinuación del tratamiento. Sin embargo, aparte de la limitación que supone la toxicidad añadida, las dificultades para disponer de IFN-alfa van a limitar su potencial interés futuro<sup>120,151,805</sup>.

Sin embargo, los datos de mayor interés han surgido a partir del desarrollo de diversos anticuerpos monoclonales cuya función es incrementar la respuesta inmune en cáncer. Alguno de estos anticuerpos tiene acción anti-CTLA4 y otros bloquean la unión PD-1 con su ligando PDL-1<sup>806</sup>. Estos fármacos están ya aprobados en diversos tumores sólidos y en el linfoma de Hodgkin, y son potencialmente útiles en LMC<sup>807</sup>. Los inhibidores de puntos de control inhibitorio del sistema inmune ("checkpoint inhibitors") se están evaluando en ensayos clínicos en LMC y ha se han comunicado algún caso de su potencial utilidad<sup>808</sup>.

### 15.3 Conclusión

Entre todos los fármacos actualmente no aprobados para el tratamiento de la LMC destaca sobremanera asciminib, el primero de los inhibidores alostéricos desarrollados. Es un fármaco que tiene actividad en monoterapia, pero también es potencialmente útil en combinación, y que tiene un perfil de toxicidad favorable respecto a otros ITC.

Para el control de la enfermedad a largo plazo o bien para que la discontinuación pueda ser una realidad para un número mayor de pacientes que los que se prevé en la actualidad, seguramente sea necesario la combinación de ITC con otros tratamientos que actúen sobre la células progenitoras leucémicas y sus mecanismos de auto-renovación y quiescencia, además de las interacciones con otras células del microambiente medular y del sistema inmune, que son claves para el mantenimiento de las células clonogénicas a largo plazo.

G150 sobre proliferación BAF3	
<b>BCR-ABL nativo</b>	<b>0,61 ± 0,21</b>
G250H	0,74 ± 0,27
Q252H	10,9 ± 3,53
Y253H	1,71 ± 0,75
E255K	2,35 ± 0,71
E255V	1,17 ± 0,54
<b>T315I</b>	<b>7,64 ± 3,22</b>
E355G	9,33 ± 2,14
F359V	11,5 ± 4,87
E459K	3,01 ± 1,37

Tabla 72. Farmacodinamia de asciminib.

Absorción oral rápida. Tiempo máximo: 2-3 horas, independiente de la dosis.

La comida disminuye la absorción.

Poca grasa: ▼ biodisponibilidad en un 35%.

Mucha grasa: ▼ biodisponibilidad en un 65%.

La Cmax y la AUC aumentan casi proporcionalmente a la dosis.

Metabolismo en hepatocito.

Biotransformación primaria:

- Glucuronidación (UGT)
- Oxidación (CYP3A4/5 >>CYP2C8, CYP4F12)

ABL001 es la forma predominante en circulación. Se distribuye por la mayoría de los tejidos, salvo SNC y gónadas.

ABL001 inhibe reversiblemente CYP3A4/5, CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6.

ABL001 inhibe BCRP, pGp, y débilmente, OCT1.

La excreción biliar es la principal ruta de eliminación. En orina, menos de 3%. La vida media es de 7-15 horas.

En humanos el estado de estabilidad se alcanza en el día 15 del 1º ciclo.

El acúmulo con dosis repetidas es de 2 veces.

Tabla 73. Farmacocinética de asciminib.

N = 123	
Edad mediana (intervalo), años	55 (23-79)
M/F, %	61 / 39
ECOG 0/1 o 2, %	72 / 28
Previas líneas de ITK, mediana (intervalo)	3 (1-5)
1 TKI, %	5
2 TKIs, %	30
≥ 3 TKIs, %	65
FC/FA/CB/LAL, %	88 / 4 / 2 / 6
No-mutado/Mutado/no evaluable, %	46 / 30 <sup>a</sup> / 24

Tabla 74a. Características demográficas de los pacientes tratados con asciminib.  
\*T315I (17), E255K (3), F317L (3), G250E (3), M244V (2), V299L (2) Y253H (2), E279K (1), L248V/G250E/V299L (1), T315I/F359V (1), T315I/M351T (1), T315I/Y253H (1).

N = 113	
Edad mediana (intervalo), años	56 (25-88)
M/F, %	51 / 49
ECOG 0/1 o 2, %	73 / 27 / 1
Previas líneas de ITK	3 (1-5)
1 TKI, %	4
2 TKIs, %	25
≥ 3 TKIs, %	70
Previo imatinib/nilotinib/radotinib (%)	73 / 75 / 5
Previo dasatinib / bosutinib (%)	85 / 36
Previo ponatinib (%)	29
No-mutado/mutado <sup>a</sup> /no evaluable, %	61 / 11 <sup>a</sup> / 28

**Tabla 74b.** Características demográficas de los pacientes tratados en FC.  
<sup>a</sup>F317L (3), E255K (2), G250E (1), M244V (1), V299L (1) Y253H (1), E279K (1), L248V/G250E/V299L (1), M244V/G250E:1.

Efecto adverso	Todos los grados, n (%)	Grados 3/4, n (%)
Hiperlipasemia	26 (21)	12 (10)
Exantema	19 (15)	0
Trombocitopenia	16 (13)	7 (6)
Fatiga	15 (12)	1 (1)
Nausea	14 (11)	0
Artralgia	13 (11)	0
Hiperamilasemia	12 (10)	1 (1)
Cefalea	12 (10)	0
Prurito	11 (9)	1 (1)
Anemia	9 (7)	5 (4)
Diarrea	9 (7)	0
Mialgia	9 (7)	1 (1)
Vómitos	9 (7)	0
Hipofosfatemia	7 (6)	1 (1)
Neutropenia	7 (6)	5 (4)

**Tabla 75.** Eventos adversos con asciminib.

Demografía, terapia previa		N=32
Edad, mediana, años (intervalo)		54,0 (29-77)
M/F, n (%)		25 (78,1) / 7 (21,9)
ECOG, n (%)		
0		26 (81,3)
1		6 (18,8)
Número de ITKs previos, n (%)		
1		3 (9,4)
2		11 (34,4)
3		11 (34,4)
≥ 4		7 (21,9)
Tratamiento previo con ponatinib, n (%)		19 (59,4)
Resistentes a ponatinib <sup>a</sup>		12 (37,5)
Intolerantes a ponatinib <sup>b</sup>		7 (21,9)
Características de la enfermedad al cribado		
Fase de la enfermedad, n (%)		
LMC-FC		30 (93,8)
LMC-FA		2 (6,3)
RHC en el cribado, n (%)		
No		15 (46,9)
Sí		17 (53,1)
RCC en el cribado, n (%)		
No		22 (68,8)
Sí		7 (21,9)
Pocas metafases		3 (9,4)
RMM en el cribado, n (%)		
No		30 (93,8)
Sí		1 (3,1)

**Tabla 76.** Pacientes con mutación T315I, tratados con asciminib 200 mg cada 12 horas.

# Bibliografía

1. Neumann E. Ein Fall von Leukämie mit Erkrankungen des Knochenmarkes. Arch Heilkd. 1870.
2. Nowell P, Hungerford D. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukaemia. Science (80-). 1960;32:1497-1501.
3. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. Nature. 1973;243(5405):290-293. doi:10.1038/243290a0.
4. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. Cell. 1984;36(1):93-99. doi:10.1016/0092-8674(84)90077-1.
5. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210 bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. Science (80- ). 1990;247(4944):824-830. doi:10.1126/science.2406902.
6. Forkner CE. Leukemia and Allied Disorders. Am J Med Sci. 1938. doi:10.1097/00000441-193811000-00020
7. Galton DAG. Myleran in Chronic Myeloid Leukæmia Results of Treatment. Lancet. 1953;261(6753):208-213. doi:10.1016/S0140-6736(53)90885-X.
8. Goldman JM, Apperley JF, Jones L, et al. Bone marrow transplantation for patients with chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 1986;314(4):202-207. doi:10.1056/NEJM198601233140403.
9. Talpaz M, McCredie KB, Mavligit GM, Gutterman JU. Leukocyte interferon-induced myeloid cyto-reduction in chronic myelogenous leukemia. Blood. 1983. doi:10.1182/blood.v62.3.689.bloodjournal623689.
10. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of a selective inhibitor of the Ab1 tyrosine kinase on the growth of Bcr-Ab1 positive cells. Nat Med. 1996;2:561-566. doi:10.1038/nm0596-561.
11. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 1999;340:1330-1338. doi:10.1056/NEJM199904293401706.
12. Goldman JM. Tyrosine-kinase inhibition in treatment of chronic myeloid leukaemia. Lancet (London, England). 2000;355(9209):1031-1032. doi:10.1016/S0140-6736(00)02029-8.
13. Gorre ME, Ellwood-Yen K, Chiosis G, Rosen N, Sawyers CL. BCR-ABL point mutants isolated from patients with imatinib mesylate-resistant chronic myeloid leukemia remain sensitive to inhibitors of the BCR-ABL chaperone heat shock protein 90. Blood. 2002;100:3041-3044. doi:10.1182/blood-2002-05-1361.
14. Mahon FX. Discontinuation of TKI therapy and 'functional' cure for CML. Best Pract Res Clin Haematol. 2016;29:308-313. doi:10.1016/j.beha.2016.10.014.
15. Schoepfer J, Jahnke W, Berellini G, et al. Discovery of Asciminib (ABL001), an Allosteric Inhibitor of the Tyrosine Kinase Activity of BCR-ABL1. J Med Chem. 2018;61:8120-8135. doi:10.1021/acs.jmedchem.8b01040.
16. Deng F. Chronic myelogenous leukaemia, BCR-ABL1 positive. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France. 4th Ed Rev Lyon, Fr Int Agency Res Cancer (World Heal Organ Calssification Tumours Haematop Lymphoid Tissue). 2017:32-37. Doi:10.10.
17. Jabbour E, Kantarjian H. Introduction: chronic myelogenous leukemia (CML). Semin Hematol. 2007;44(1 Suppl 1):S1-3. doi:10.1053/j.seminhematol.2006.12.001.
18. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020;34(4):966-984. doi:10.1038/s41375-020-0776-2.
19. Marzocchi G, Castagnetti F, Luatti S, et al. Variant Philadelphia translocations: Molecular-cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA working party on CML analysis. Blood. 2011;117:6793-6800. doi:10.1182/blood-2011-01-328294.
20. Mitelman F, Johansson B, Mertens F. Database of Chromosome Aberrations in Cancer. Updated May 23, 2019. <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/>. Accessed July 31, 2019.
21. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood. 2013;122(6):872-884. doi:10.1182/blood-2013-05-501569.
22. Gotlib J, Maxson JE, George TI, Tyner JW. The new genetics of chronic neutrophilic leukemia and atypical CML: Implications for diagnosis and treatment. Blood. 2013;122:1707-1711. doi:10.1182/blood-2013-05-500959.
23. Zhang H, Wilmot B, Bottomly D, et al. Genomic landscape of neutrophilic leukemias of ambiguous diagnosis. Blood. 2019. doi:10.1182/blood.2019000611.
24. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. Blood. 1984;63:789-799. doi:10.1182/blood.v63.4.789.bloodjournal634789.
25. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A New Prognostic Score for Survival of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Treated With Interferon Alfa Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. JNCI J Natl Cancer Inst. 1998;90(11):850-858. doi:10.1093/jnci/90.11.850.
26. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: The EUTOS score. Blood. 2011;118:686-692. doi:10.1182/blood-2010-12-319038.
27. Pfirrmann M, Baccarani M, Saussele S, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2016;30:48-56. doi:10.1038/leu.2015.261.
28. Hoffmann VS, Baccarani M, Lindoerfer D, et al. The EUTOS prognostic score: Review and validation in 1288 patients with CML treated frontline with imatinib. Leukemia. 2013;1-7. doi:10.1038/leu.2013.171.

29. Wang W, Cortes JE, Tang G, *et al.* Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood*. 2016;127(22):2742–2750. doi:10.1182/blood-2016-01-690230.
30. Alhurajji A, Kantarjian H, Boddu P, *et al.* Prognostic significance of additional chromosomal abnormalities at the time of diagnosis in patients with chronic myeloid leukemia treated with frontline tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*. 2018;93(1):84-90. doi:10.1002/ajh.24943.
31. Ercaliskan A, Eskazan AE. The impact of BCR-ABL1 transcript type on tyrosine kinase inhibitor responses and outcomes in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2018;124:3806-3818. doi:10.1002/cncr.31408
32. Jabbour E, Cortes J, Nazha A, *et al.* EUTOS score is not predictive for survival and outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: A single institution experience. *Blood*. 2012;119:4524. doi:10.1182/blood-2011-10-388967.
33. Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, *et al.* The Use of EUTOS Long-Term Survival Score Instead of Sokal Score Is Strongly Advised in Elderly Chronic Myeloid Leukemia Patients. *Blood*. 2018;132:44. doi:10.1182/blood-2018-99-117409.
34. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, *et al.* Treatment and outcome of 2904 CML patients from the EUTOS population-based registry. *Leukemia*. 2017;31:593–601. doi:10.1038/leu.2016.246.
35. Jabbour E. Chronic myeloid leukemia: First-line drug of choice. *Am J Hematol*. 2016;91(1):59-66. doi:10.1002/ajh.24249.
36. McGowan-Jordan J L, Simons A, Schmid M. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Karger Med Sci Publ. 2016.
37. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, *et al.* Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: Long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood*. 2011;118(26):6760-6768. doi:10.1182/blood-2011-08-373902.
38. Wang L, Pearson K, Pillitteri L, Ferguson JE, Clark RE. Serial monitoring of BCR-ABL by peripheral blood real-time polymerase chain reaction predicts the marrow cytogenetic response to imatinib mesylate in chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2002;118(3):771-777. doi:10.1046/j.1365-2141.2002.03705.x.
39. Testoni N, Marzocchi G, Luatti S, *et al.* Chronic myeloid leukemia: A prospective comparison of interphase fluorescence in situ hybridization and chromosome banding analysis for the definition of complete cytogenetic response: A study of the GIMEMACMLWP. *Blood*. 2009;114(24):4939-4943. doi:10.1182/blood-2009-07-229864.
40. Sugawara E, Nikaido H. Properties of AdeABC and AdeIJK efflux systems of *Acinetobacter baumannii* compared with those of the AcrAB-TolC system of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(12):7250-7257. doi:10.1128/AAC.03728-14.
41. Deininger MWN, Cortes J, Paquette R, *et al.* The prognosis for patients with chronic myeloid leukemia who have clonal cytogenetic abnormalities in Philadelphia chromosome-negative cells. *Cancer*. 2007;110(7):1509-1519. doi:10.1002/cncr.22936.
42. Buño I, Wyatt WA, Zinsmeister AR, Dietz-Band J, Silver RT, Dewald GW. A special fluorescent in situ hybridization technique to study peripheral blood and assess the effectiveness of interferon therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 1998;92(7):2315-2321. doi:10.1182/blood.v92.7.2315.
43. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, *et al.* Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: Review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*. 2006;108(1):28-37. doi:10.1182/blood-2006-01-0092.
44. Van Dongen JJM, Macintyre EA, Gabert JA, *et al.* Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: Investigation of minimal residual disease in acute leukemia. *Leukemia*. 1999;13(12):1901-1928. doi:10.1038/sj.leu.2401592.
45. Gabert J, Beillard E, van der Velden VHJ, *et al.* Standardization and quality control studies of “real time” quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia - A Europe Against Cancer Program. *Leukemia*. 2003;17(12):2318-2357. doi:10.1038/sj.leu.2403135.
46. White HE, Matejtschuk P, Rigsby P, *et al.* Establishment of the first World Health Organization International Genetic Reference Panel for quantitation of BCR-ABL mRNA. *Blood*. 2010;116(22):e111-7. doi:10.1182/blood-2010-06-291641.
47. Cross NCP, White HE, Colomer D, *et al.* Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2015;29(5):999-1003. doi:10.1038/leu.2015.29
48. Winn-Deen ES, Helton B, Van Atta R, *et al.* Development of an integrated assay for detection of BCR-ABL RNA. *Clin Chem*. 2007;53(9):1593-1600. doi:10.1373/clinchem.2007.085472.
49. López-Jorge CE, Gómez-Casares MT, Jiménez-Velasco A, *et al.* Comparative study of BCR-ABL1 quantification: Xpert assay, a feasible solution to standardization concerns. *Ann Hematol*. 2012;91(8):1245-1250. doi:10.1007/s00277-012-1468-4.
50. Cayuela JM, Macintyre E, Darlington M, *et al.* Cartridge-based automated BCR-ABL1 mRNA quantification: Solving the issues of standardization, at what cost? *Haematologica*. 2011;96:664–671. doi:10.3324/haematol.2010.034389.
51. Burmeister T, Reinhardt R. A multiplex PCR for improved detection of typical and atypical BCR-ABL fusion transcripts. *Leuk Res*. 2008;32(4):579-585. doi:10.1016/j.leukres.2007.08.017.
52. Dessars B, El Housni H, Lambert F, Kentos A, Heimann P. Rational use of the EAC real-time quantitative PCR protocol in chronic myelogenous leukemia: Report of three false-negative cases at diagnosis [5]. *Leukemia*. 2006;20(5):886-888. doi:10.1038/sj.leu.2404174.
53. Verma D, Kantarjian HM, Jones D, *et al.* Chronic myeloid leukemia (CML) with P190BCR-ABL: Analysis of characteristics, outcomes, and prognostic significance. *Blood*. 2009;114:2232-2235. doi:10.1182/blood-2009-02-204693.
54. Radojkovic M, Ristic S, Pavlovic S, Colovic M. Molecular response to imatinib in patient with Ph negative p190 BCR-ABL transcript positive chronic myeloid leukemia with cyclic leukocytosis. *Leuk Res*. 2009;33(6):e10-2. doi:10.1016/j.leukres.2008.10.028.
55. Andrikovics H, Nahajevszky S, Szilvási A, *et al.* First and second line imatinib treatment in chronic myelogenous leukemia patients expressing rare e1a2 or e19a2 BCR-ABL transcripts. *Hematol Oncol*. 2007;25(3):143-147. doi:10.1002/hon.822.
56. Real Decreto 1093/2010, de 3 de septiembre, por el que se aprueba el conjunto mínimo de datos de los informes clínicos en el Sistema Nacional de Salud. BOE. 2010;225(Sec. 1):78742-78767.
57. Jabbour E, Soverini S. Understanding the Role of Mutations in Therapeutic Decision Making for Chronic Myeloid Leukemia. *Semin Hematol*. 2009;46(2 Suppl 3):S22-6. doi:10.1053/j.seminhematol.2009.01.009.
58. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, *et al.* BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: Recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*. 2011;118:1208–1215. doi:10.1182/blood-2010-12-326405.
59. Soverini S, Martinelli G, Rosti G, Iacobucci I, Baccarani M. Advances in treatment of chronic myeloid leukemia with tyrosine kinase inhibitors: The evolving role of Bcr-Abl mutations and mutational analysis. *Pharmacogenomics*. 2012;13:1271–1284. doi:10.2217/pgs.12.103.
60. Shah NP, Skaggs BJ, Branford S, *et al.* Sequential ABL kinase inhibitor therapy selects for compound drug-resistant BCR-ABL mutations with altered oncogenic potency. *J Clin Invest*. 2007;117(9):2562-2569. doi:10.1172/JCI30890.
61. Lee TS, Ma W, Zhang X, *et al.* BCR-ABL alternative splicing as a common mechanism for imatinib resistance: Evidence from molecular dynamics simulations. *Mol Cancer Ther*. 2008;7(12):3834-3841. doi:10.1158/1535-7163.MCT-08-0482.
62. Hughes T, Saglio G, Branford S, *et al.* Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J Clin Oncol*. 2009;27(25):4204-1. doi:10.1200/JCO.2009.21.8230.
63. Soverini S, De Benedittis C, Polakova KM, *et al.* Unraveling the complexity of tyrosine kinase inhibitor-resistant populations by ultra-deep sequencing of the BCR-ABL kinase domain. *Blood*. 2013;122(9):1634-1648. doi:10.1182/blood-2013-03-487728.
64. Machova Polakova K, Kulvait V, Benesova A, *et al.* Next-generation deep sequencing improves detection of BCR-ABL1 kinase domain mutations emerging under tyrosine kinase inhibitor treatment of chronic myeloid leukemia patients in chronic phase. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(5):887-899. doi:10.1007/s00432-014-1845-6
65. Soverini S, Bavaro L, de Benedittis C, *et al.* Prospective assessment of NGS-detectable mutations in CML patients with nonoptimal response: The NEXT-in-CML study. *Blood*. 2020;135(8):534–541. doi:10.1182/blood.2019002969.
66. Alikian M, Gerrard G, Subramanian PG, *et al.* BCR-ABL1 kinase domain mutations: methodology and clinical evaluation. *Am J Hematol*. 2012;87(3):298-304. doi:10.1002/ajh.22272.
67. Khorashad JS, Anand M, Marin D, *et al.* The presence of a BCR-ABL mutant allele in CML does not always explain clinical resistance to imatinib. *Leukemia*. 2006;20(4):658-663. doi:10.1038/sj.leu.2404137.
68. Parker WT, Lawrence RM, Ho M, *et al.* Sensitive detection of BCR-ABL1 mutations in patients with chronic myeloid leukemia after imatinib resistance is predictive of outcome during subsequent therapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4250-4259. doi:10.1200/JCO.2011.35.0934.
69. Soverini S, De Benedittis C, Mancini M, Martinelli G. Mutations in the BCR-ABL1 Kinase Domain and Elsewhere in Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2015;15 Suppl:S120-8. doi:10.1016/j.clml.2015.02.035.
70. Soverini S, De Benedittis C, Mancini M, Martinelli G. Present and future of molecular monitoring in chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2016;173(3):337-349. doi:10.1111/bjh.13966.

71. Soverini S, De Benedittis C, Polakova KM, et al. Next-generation sequencing for sensitive detection of BCR-ABL1 mutations relevant to tyrosine kinase inhibitor choice in imatinib-resistant patients. *Oncotarget*. 2016;7(16):21982-21990. doi:10.18632/oncotarget.8010.
72. Kizilors A, Crisà E, Lea N, et al. Effect of low-level BCR-ABL1 kinase domain mutations identified by next-generation sequencing in patients with chronic myeloid leukaemia: a population-based study. *Lancet Haematol*. 2019;6(5):e276-e284. doi:10.1016/S2352-3026(19)30027-4.
73. Branford S, Wang P, Yeung DT, et al. Integrative genomic analysis reveals cancer-associated mutations at diagnosis of CML in patients with high-risk disease. *Blood*. 2018;132(9):948-961. doi:10.1182/blood-2018-02-832253.
74. Marum JE, Yeung DT, Purins L, et al. ASXL1 and BIM germ line variants predict response and identify CML patients with the greatest risk of imatinib failure. *Blood Adv*. 2017;1(18):1369-1381. doi:10.1182/bloodadvances.2017006825.
75. Heller G, Topkian T, Altenberger C, et al. Next-generation sequencing identifies major DNA methylation changes during progression of Ph chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30(9):1861-1868. doi:10.1038/leu.2016.143.
76. Giustacchini A, Thongjuea S, Barkas N, et al. Single-cell transcriptomics uncovers distinct molecular signatures of stem cells in chronic myeloid leukemia. *Nat Med*. 2017;23(6):692-702. doi:10.1038/nm.4336.
77. Vogelstein B, Kinzler KW. Digital PCR. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(16):9236-9241. doi:10.1073/pnas.96.16.9236.
78. Quan P-L, Sauzade M, Brouzes E. dPCR: A Technology Review. *Sensors (Basel)*. 2018;18(4):1-27. doi:10.3390/s18041271.
79. Furuya D, Moriai M, Koizumi Y, et al. Analysis of major BCR-ABL1 mRNA by digital polymerase chain reaction is useful for prediction of international scale. *Int J Clin Oncol*. 2019;24(7):871-875. doi:10.1007/s10147-019-01419-9.
80. Alikian M, Whale AS, Akiki S, et al. RT-qPCR and RT-Digital PCR: A Comparison of Different Platforms for the Evaluation of Residual Disease in Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Chem*. 2017;63(2):525-531. doi:10.1373/clinchem.2016.262824.
81. Bernardi S, Malagola M, Zanaglio C, et al. Digital PCR improves the quantitation of DMR and the selection of CML candidates to TKIs discontinuation. *Cancer Med*. 2019;8(5):2041-2055. doi:10.1002/cam4.2087.
82. Valero-Garcia J, González-Espinosa MDC, Barrios M, et al. Earlier relapse detection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation by chimerism assays: Digital PCR versus quantitative real-time PCR of insertion/deletion polymorphisms. *PLoS One*. 2019;14(2):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0212708.
83. European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Accessed September 21, 2019.
84. Wang JYJ. The capable ABL: what is its biological function? *Mol Cell Biol*. 2014;34(7):1188-1197. doi:10.1128/MCB.01454-13.
85. Soverini S, Mancini M, Bavaro L, Cavo M, Martinelli G. Chronic myeloid leukemia: the paradigm of targeting oncogenic tyrosine kinase signaling and counteracting resistance for successful cancer therapy. *Mol Cancer*. 2018;17(1):49. doi:10.1186/s12943-018-0780-6.
86. Wylie AA, Schoepfer J, Jahnke W, et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature*. 2017;543(7647):733-737. doi:10.1038/nature21702.
87. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2315-2326. doi:10.1056/NEJMoa1902328.
88. O'Hare T, Eide CA, Deininger MWN. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007;110(7):2242-2249. doi:10.1182/blood-2007-03-066936.
89. Glauche I, Kuhn M, Baldow C, et al. Quantitative prediction of long-term molecular response in TKI-treated CML - Lessons from an imatinib versus dasatinib comparison. *Sci Rep*. 2018;8(1):12330. doi:10.1038/s41598-018-29923-4.
90. Uitdehaag JCM, de Roos JADM, van Doornmalen AM, et al. Comparison of the cancer gene targeting and biochemical selectivities of all targeted kinase inhibitors approved for clinical use. *PLoS One*. 2014;9(3):e92146. doi:10.1371/journal.pone.0092146.
91. Redaelli S, Mologni L, Rostagno R, et al. Three novel patient-derived BCR/ABL mutants show different sensitivity to second and third generation tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*. 2012;87(11):E125-8. doi:10.1002/ajh.23338.
92. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell*. 2009;16(5):401-412. doi:10.1016/j.ccr.2009.09.028.
93. Konig H, Holtz M, Modi H, et al. Enhanced BCR-ABL kinase inhibition does not result in increased inhibition of downstream signaling pathways or increased growth suppression in CML progenitors. *Leukemia*. 2008;22(4):748-755. doi:10.1038/sj.leu.2405086.
94. Etienne G, Guilhot J, Rea D, et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017;35(3):298-305. doi:10.1200/JCO.2016.68.2914.
95. Hernández-Boluda JC, Pereira A, Pastor-Galán I, et al. Feasibility of treatment discontinuation in chronic myeloid leukemia in clinical practice: results from a nationwide series of 236 patients. *Blood Cancer J*. 2018;8(10):91. doi:10.1038/s41408-018-0125-0.
96. Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(3):469-471. doi:10.1200/JCO.2008.19.8853
97. Deininger MW, Manley P. What do kinase inhibition profiles tell us about tyrosine kinase inhibitors used for the treatment of CML? *Leuk Res*. 2012;36(3):253-261. doi:10.1016/j.leukres.2011.09.018.
98. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016;30(8):1648-1671. doi:10.1038/leu.2016.104.
99. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine Kinase Inhibitor-Associated Cardiovascular Toxicity in Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015;33(35):4210-4218. doi:10.1200/JCO.2015.62.4718
100. Latifi Y, Moccetti F, Wu M, et al. Thrombotic microangiopathy as a cause of cardiovascular toxicity from the BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor ponatinib. *Blood*. 2019;133(14):1597-1606. doi:10.1182/blood-2018-10-881557.
101. Perea J, Rada B, Gandía N. Comparative Pharmacology of Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Int J Clin Pharmacol Pharmacother*. <https://www.graphyonline.com/archives/IJCPP/2018/IJCPP-134/>. Accessed September 30, 2019.
102. Josephs DH, Fisher DS, Spicer J, Flanagan RJ. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: implications for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*. 2013;35(5):562-587. doi:10.1097/FTD.0b013e318292b931.
103. Cancer Care Ontario. <https://www.cancercareontario.ca/en>. Accessed September 30, 2019.
104. Nath A, Wang J, Stephanie Huang R. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics of Targeted Therapeutics in Chronic Myeloid Leukemia. *Mol Diagn Ther*. 2017;21(6):621-631. doi:10.1007/s40291-017-0292-x.
105. Ankathil R, Azlan H, Dzarr AA, Baba AA. Pharmacogenetics and the treatment of chronic myeloid leukemia: how relevant clinically? An update. *Pharmacogenomics*. 2018;19(5):393-475. doi:10.2217/pgs-2017-0193.
106. Tran P, Hanna I, Eggimann FK, et al. Disposition of asciminib, a potent BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor, in healthy male subjects. *Xenobiotica*. 2020;50(2):150-169. doi:10.1080/00498254.2019.1594449.
107. Shallis RM, Podoltsev N. What is the best pharmacotherapeutic strategy for treating chronic myeloid leukemia in the elderly? *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(10):1169-1173. doi:10.1080/14656566.2019.1599357
108. Larson RA, Yin OQP, Hochhaus A, et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of nilotinib in patients with newly diagnosed Ph chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):723-733. doi:10.1007/s00228-011-1200-7.
109. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood*. 2008;111(8):4022-4028. doi:10.1182/blood-2007-10-116475.
110. Breccia M, Cortes JE, Shah NP, et al. Association of High Body Mass Index with Response Outcomes in Patients with CML-CP Treated with dasatinib Versus imatinib in the First Line: Exploratory Post Hoc Analysis of the Phase 3 DASISION Trial. *Blood*. 2019;134(Supplement\_1):4155-4155. doi:10.1182/blood-2019-121872.
111. Liu H, Artz AS. Reduction of imatinib absorption after gastric bypass surgery. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(2):310-313. doi:10.3109/10428194.2010.532890.
112. Wanwimolruk S, Prachayasittikul V. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 1). *EXCLI J*. 2014;13:347-391.
113. Foster BC, Abramovici H, Harris CS. Cannabis and Cannabinoids: Kinetics and Interactions. *Am J Med*. 2019;132(11):1266-1270. doi:10.1016/j.amjmed.2019.05.017.
114. Phase II Study Testing the Tolerability and the Efficacy of Bosutinib in Chronic Phase CML Patients. *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03205267>. Accessed April 12, 2020.
115. Castagnetti F, Gugliotta G, Bocchia M, et al. Dose Optimization in Elderly CML Patients Treated with Bosutinib after Intolerance or Failure of First-Line Tyrosine Kinase Inhibitors. *Blood*. 2019;134(Supplement\_1):496. doi:10.1182/blood-2019-127514.
116. Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, et al. Early results of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2018;124(13):2740-2747. doi:10.1002/cncr.31357.
117. Cortes J, Lomaia E, Turkina A, et al. INTERIM ANALYSIS FROM THE OPTIC TRIAL, A DOSE-RANGING STUDY OF 3 STARTING DOSES OF PONATINIB. *EHA Library*. <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/294992>. Published 2020. Accessed May 14, 2020.

118. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, *et al.* De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(7):e310-e316. doi:10.1016/S2352-3026(17)30066-2.
119. Gugliotta G, Castagnetti F, Breccia M, *et al.* Rotation of nilotinib and imatinib for first-line treatment of chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2016;91(6):617-622. doi:10.1002/ajh.24362.
120. Hehlmann R, Lauseker M, Sauße S, *et al.* Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia.* 2017;31(11):2398-2406. doi:10.1038/leu.2017.253.
121. Yeung DT, Osborn MP, White DL, *et al.* TIDEL-II: first-line use of imatinib in CML with early switch to nilotinib for failure to achieve time-dependent molecular targets. *Blood.* 2015;125(6):915-923. doi:10.1182/blood-2014-07-590315.
122. Cortes JE, Jiang Q, Wang J, *et al.* Dasatinib vs. imatinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) who have not achieved an optimal response to 3 months of imatinib therapy: the DASCERN randomized study. *Leukemia.* 2020;34(8):2064-2073. doi:10.1038/s41375-020-0805-1.
123. Rousset P, Molica L, Guerci-Bresler A, Nicolini F, Etienne G, Legros L. Dasatinib daily dose optimization based on residual drug levels resulted in reduced risk of pleural effusions and high molecular response rates. Final results of the randomized OPTIM dasatinib trial. *Haematologica.* 2014;99(Suppl 1):19th EHA. Milan, 2014. Abstract 5297.
124. Pro-Active Dasatinib Dose Reduction Based on Trough Levels May Minimise Toxicity and Preserve Efficacy - Interim Analysis of the ALLG CML 12 Direct Study. *Blood | American Society of Hematology.* [https://ashpublications.org/mergullador.sergas.es/blood/article/134/Supplement\\_1/4150/424373/Pro-Active-Dasatinib-Dose-Reduction-Based-on](https://ashpublications.org/mergullador.sergas.es/blood/article/134/Supplement_1/4150/424373/Pro-Active-Dasatinib-Dose-Reduction-Based-on). Accessed April 12, 2020.
125. Rousset P, Johnson-Ansah H, Huguet F, *et al.* Personalized Daily Doses of Imatinib By Therapeutic Drug Monitoring Increase the Rates of Molecular Responses in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Final Results of the Randomized OPTIM Imatinib Study. *Blood.* 2015;126(23):133. doi:10.1182/blood.V126.23.133.133.
126. García-Ferrer M, Wojnicz A, Mejía G, Koller D, Zubiaur P, Abad-Santos F. Utility of Therapeutic Drug Monitoring of imatinib, nilotinib, and dasatinib in Chronic Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther.* 2019;41(12):2558-2570.e7. doi:10.1016/j.clinthera.2019.10.009.
127. 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. doi:10.1182/blood-2010-07-294330.
128. Osorio S, Escudero-Vilaplana V, Gómez-Centurión I, *et al.* Drug-to-drug interactions of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia patients. Is it a real problem? *Ann Hematol.* 2018;97(11):2089-2098. doi:10.1007/s00277-018-3413-7.
129. Singer JB, Shou Y, Giles F, *et al.* UGT1A1 promoter polymorphism increases risk of nilotinib-induced hyperbilirubinemia. *Leukemia.* 2007;21(11):2311-2315. doi:10.1038/sj.leu.2404827.
130. Liu Y, Ramírez J, Ratain MJ. Inhibition of paracetamol glucuronidation by tyrosine kinase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(6):917-920. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03911.x.
131. Wang J, Hughes TP, Kok CH, *et al.* Contrasting effects of diclofenac and ibuprofen on active imatinib uptake into leukaemic cells. *Br J Cancer.* 2012;106(11):1772-1778. doi:10.1038/bjc.2012.173.
132. Horne GA, Stobo J, Kelly C, *et al.* A randomised phase II trial of hydroxychloroquine and imatinib versus imatinib alone for patients with chronic myeloid leukaemia in major cytogenetic response with residual disease. *Leukemia.* 2020;34(7):1775-1786. doi:10.1038/s41375-019-0700-9.
133. Osorio S, Escudero-Vilaplana V, Gómez-Centurión I, González-Arias E, García-González X, Díez JL. Inadequate response to imatinib treatment in chronic myeloid leukemia due to a drug interaction with phenytoin. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* 2019;25(3):694-698. doi:10.1177/1078155217743565.
134. de Lavallade H, Khoder A, Hart M, *et al.* Tyrosine kinase inhibitors impair B-cell immune responses in CML through off-target inhibition of kinases important for cell signaling. *Blood.* 2013;122(2):227-238. doi:10.1182/blood-2012-11-465039.
135. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century.* Washington (DC): National Academies Press (US). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222274/>. Published 2001. Accessed December 13, 2019.
136. Marin D, Bazeos A, Mahon F-X, *et al.* Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010;28(14):2381-2388. doi:10.1200/JCO.2009.26.3087.
137. Mahon F-X, Réa D, Guilhot J, *et al.* Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1029-1035. doi:10.1016/S1470-2045(10)70233-3.
138. Mahon F-X, Etienne G. Deep molecular response in chronic myeloid leukemia: the new goal of therapy? *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res.* 2014;20(2):310-322. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-1988.
139. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, *et al.* Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2008;26(20):3358-3363. doi:10.1200/JCO.2007.15.8154.
140. Cortes JE, Kantarjian HM, Goldberg SL, *et al.* High-dose imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: high rates of rapid cytogenetic and molecular responses. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009;27(28):4754-4759. doi:10.1200/JCO.2008.20.3869.
141. Marin D, Milojkovic D, Olavarria E, *et al.* European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood.* 2008;112(12):4437-4444. doi:10.1182/blood-2008-06-162388.
142. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, *et al.* Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2009;23(6):1054-1061. doi:10.1038/leu.2009.38.
143. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, *et al.* Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;348(11):994-1004. doi:10.1056/NEJMoa022457.
144. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, *et al.* Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376(10):917-927. doi:10.1056/NEJMoa1609324.
145. Baccarani M, Rosti G, Castagnetti F, *et al.* Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: a European LeukemiaNet Study. *Blood.* 2009;113(19):4497-4504. doi:10.1182/blood-2008-12-191254.
146. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, *et al.* Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization an. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010;28(3):424-430. doi:10.1200/JCO.2009.25.3724.
147. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, *et al.* Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- $\alpha$  in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011;29(12):1634-1642. doi:10.1200/JCO.2010.32.0598.
148. Deininger MW, Kopecky KJ, Radich JP, *et al.* Imatinib 800 mg daily induces deeper molecular responses than imatinib 400 mg daily: results of SWOG S0325, an intergroup randomized PHASE II trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2014;164(2):223-232. doi:10.1111/bjh.12618.
149. Hoffmann VS, Hasford J, Deininger M, Cortes J, Baccarani M, Hehlmann R. Systematic review and meta-analysis of standard-dose imatinib vs. high-dose imatinib and second generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143(7):1311-1318. doi:10.1007/s00432-017-2385-7.
150. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, *et al.* Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2511-2521. doi:10.1056/NEJMoa1004095.
151. Johnson-Ansah H, Guilhot J, Rousset P, *et al.* Tolerability and efficacy of pegylated interferon- $\alpha$ -2a in combination with imatinib for patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer.* 2013;119(24):4284-4289. doi:10.1002/cncr.28328.
152. Simonsson B, Gedde-Dahl T, Markevörn B, *et al.* Combination of pegylated IFN- $\alpha$ 2b with imatinib increases molecular response rates in patients with low- or intermediate-risk chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2011;118(12):3228-3235. doi:10.1182/blood-2011-02-336685.
153. Brümmendorf TH, Cortes JE, de Souza CA, *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. doi:10.1111/bjh.13108.
154. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, *et al.* Bosutinib Versus imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2018;36(3):231-237. doi:10.1200/JCO.2017.74.7162.
155. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, *et al.* Final 5-Year Study Results of DASISION: The dasatinib Versus imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2016;34(20):2333-2340. doi:10.1200/JCO.2015.64.8899.
156. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, *et al.* Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood.* 2014;123(9):1353-1360. doi:10.1182/blood-2013-06-510396.
157. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, *et al.* Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362(24):2251-2259. doi:10.1056/NEJMoa0912614.
158. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, *et al.* Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(9):841-851. doi:10.1016/S1470-2045(11)70201-7.
159. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, *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):2197-2203. doi:10.1038/leu.2012.134.



160. Guilhot J, Baccarani M, Clark RE, et al. Definitions, methodological and statistical issues for phase 3 clinical trials in chronic myeloid leukemia: a proposal by the European LeukemiaNet. *Blood*. 2012;119(25):5963-5971. doi:10.1182/blood-2011-10-383711.
161. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2260-2270. doi:10.1056/NEJMoa1002315.
162. Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A, et al. Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(5):612-621. doi:10.1016/S1470-2045(16)00080-2.
163. Gurion R, Gafter-Gvili A, Vidal L, et al. Has the time for first-line treatment with second generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myelogenous leukemia already come? Systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2013;98(1):95-102. doi:10.3324/haematol.2012.063172.
164. Mealing S, Barcena L, Hawkins N, et al. The relative efficacy of imatinib, dasatinib and nilotinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a systematic review and network meta-analysis. *Exp Hematol Oncol*. 2013;2(1):5. doi:10.1186/2162-3619-2-5.
165. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044-1054. doi:10.1038/leu.2016.5.
166. Cross NCP, White HE, Müller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012;26(10):2172-2175. doi:10.1038/leu.2012.104.
167. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv261. doi:10.1093/annonc/mdy159.
168. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(35):6041-6051. doi:10.1200/JCO.2009.25.0779.
169. Radich JP, Deininger M, Abboud CN, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(9):1108-1135. doi:10.6004/jnccn.2018.0071.
170. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(3):232-238. doi:10.1200/JCO.2011.38.6565.
171. Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia*. 2012;26(9):2096-2102. doi:10.1038/leu.2012.85.
172. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, 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. doi:10.1182/blood-2013-06-511592.
173. Neelakantan P, Gerrard G, Lucas C, et al. Combining BCR-ABL1 transcript levels at 3 and 6 months in chronic myeloid leukemia: implications for early intervention strategies. *Blood*. 2013;121(14):2739-2742. doi:10.1182/blood-2012-11-466037.
174. Jain P, Kantarjian H, Nazha A, et al. Early responses predict better outcomes in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results with four tyrosine kinase inhibitor modalities. *Blood*. 2013;121(24):4867-4874. doi:10.1182/blood-2013-03-490128.
175. Marin D, Hedgley C, Clark RE, et al. Predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with first-line dasatinib. *Blood*. 2012;120(2):291-294. doi:10.1182/blood-2012-01-407486.
176. Alvarado Y, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Significance of suboptimal response to imatinib, as defined by the European LeukemiaNet, in the long-term outcome of patients with early chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer*. 2009;115(16):3709-3718. doi:10.1002/cncr.24418.
177. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. *Blood*. 2009;114:462. doi:10.1182/blood.v114.22.1126.1126.
178. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood*. 2010;116(19):3758-3765. doi:10.1182/blood-2010-03-273979.
179. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, et al. The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2011;118(17):4541-4546; quiz 4759. doi:10.1182/blood-2011-04-348110.
180. Cortes JE, De Souza CA, Ayala M, et al. Switching to nilotinib versus imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase with suboptimal response to imatinib (LASOR): a randomised, open-label trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(12):e581-e591. doi:10.1016/S2352-3026(16)30167-3.
181. Hughes TP, Hochhaus A, Kantarjian HM, et al. Safety and efficacy of switching to nilotinib 400 mg twice daily for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase with suboptimal response or failure on front-line imatinib or nilotinib 300 mg twice daily. *Haematologica*. 2014;99(7):1204-1211. doi:10.3324/haematol.2013.091272.
182. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1423-1432. doi:10.1056/NEJMoa030513.
183. Hochhaus A, Müller MC, Radich J, et al. Dasatinib-associated major molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following imatinib failure: response dynamics and predictive value. *Leukemia*. 2009;23(9):1628-1633. doi:10.1038/leu.2009.156.
184. Jabbour E, Kantarjian HM, O'Brien S, et al. Front-line therapy with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia: what is the optimal response? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(32):4260-4265. doi:10.1200/JCO.2011.36.0693.
185. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2408-2417. doi:10.1056/NEJMoa062867.
186. Palandri F, Iacobucci I, Soverini S, et al. Treatment of Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia with imatinib: importance of a stable molecular response. *Clin Cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009;15(3):1059-1063. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-1195.
187. Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, et al. Cytogenetic and molecular responses and outcome in chronic myelogenous leukemia: need for new response definitions? *Cancer*. 2008;112(4):837-845. doi:10.1002/cncr.23238.
188. Press RD, Love Z, Tronnes AA, et al. BCR-ABL mRNA levels at and after the time of a complete cytogenetic response (CCR) predict the duration of CCR in imatinib mesylate-treated patients with CML. *Blood*. 2006;107(11):4250-4256. doi:10.1182/blood-2005-11-4406.
189. Cortes J, Talpaz M, O'Brien S, et al. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2005;11(9):3425-3432. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-2139.
190. Iacobucci I, Saglio G, Rosti G, et al. Achieving a major molecular response at the time of a complete cytogenetic response (CCgR) predicts a better duration of CCgR in imatinib-treated chronic myeloid leukemia patients. *Clin Cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2006;12(10):3037-3042. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-2574.
191. Pavlovsky C, Giere I, Moiraghi B, et al. Molecular monitoring of imatinib in chronic myeloid leukemia patients in complete cytogenetic remission: does achievement of a stable major molecular response at any time point identify a privileged group of patients? A multicenter experience in Argentina. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11(3):280-285. doi:10.1016/j.clml.2011.03.016.
192. Verma D, Kantarjian H, Shan J, et al. Survival outcomes for clonal evolution in chronic myeloid leukemia patients on second generation tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer*. 2010;116(11):2673-2681. doi:10.1002/cncr.25015.
193. Cortes J, O'Dwyer ME. Clonal evolution in chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2004;18(3):671-684, x. doi:10.1016/j.hoc.2004.03.012.
194. Cortes JE, Talpaz M, Giles F, et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood*. 2003;101(10):3794-3800. doi:10.1182/blood-2002-09-2790.
195. O'Dwyer ME, Mauro MJ, Kurilik G, et al. The impact of clonal evolution on response to imatinib mesylate (STI571) in accelerated phase CML. *Blood*. 2002;100(5):1628-1633. doi:10.1182/blood-2002-03-0777.
196. Marktel S, Marin D, Foot N, et al. Chronic myeloid leukemia in chronic phase responding to imatinib: the occurrence of additional cytogenetic abnormalities predicts disease progression. *Haematologica*. 2003;88(3):260-267.
197. Osorio S, García-Gutiérrez V, Jimenez-Velasco A, Gómez Casares M, Martínez Laperche C, Diez Maertín J. Chronic Myeloid Leukemia (CML): Is loss of Major Molecular Response (MMR) actually considered as treatment failure in the 2013 European LeukemiaNet (ELN) Recommendations?. *Blood*. e-letter 31.
198. Marin D, Khorashad JS, Foroni L, et al. Does a rise in the BCR-ABL1 transcript level identify chronic phase CML patients responding to imatinib who have a high risk of cytogenetic relapse? *Br J Haematol*. 2009;145(3):373-375. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07646.x.
199. Kantarjian HM, Shan J, Jones D, et al. Significance of increasing levels of minimal residual disease in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in complete cytogenetic response. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(22):3659-3663. doi:10.1200/JCO.2008.18.6999.
200. Hehlmann R, Müller MC, Lauseker M, et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(5):415-423. doi:10.1200/JCO.2013.49.9020.
201. Falchi L, Kantarjian HM, Wang X, et al. Significance of deeper molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase treated with tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*. 2013;88(12):1024-1029. doi:10.1002/ajh.23560.

202. Etienne G, Dulucq S, Nicolini F-E, *et al.* Achieving deeper molecular response is associated with a better clinical outcome in chronic myeloid leukemia patients on imatinib front-line therapy. *Haematologica*. 2014;99(3):458-464. doi:10.3324/haematol.2013.095158.
203. Ailawadhi S, Akard LP, Miller CB, *et al.* Exploratory study on the impact of switching to nilotinib in 18 patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase with suboptimal response to imatinib. *Ther Adv Hematol*. 2017;8(1):3-12. doi:10.1177/2040620716678118.
204. Lee S-E, Choi S-Y, Kim S-H, *et al.* Comparative analyses of nilotinib versus high-dose imatinib versus sustained standard-dose imatinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia following suboptimal molecular response to first-line imatinib. *Leuk Res*. 2018;70:100-105. doi:10.1016/j.leukres.2018.06.002.
205. Hughes TP, Leber B, Cervantes F, *et al.* Sustained deep molecular responses in patients switched to nilotinib due to persistent BCR-ABL1 on imatinib: final ENESTcmr randomized trial results. *Leukemia*. 2017;31(11):2529-2531. doi:10.1038/leu.2017.247.
206. Garcia-Gutierrez JV, Maestro B, Casado LF, *et al.* Switching to a Second Generation TKI in Chronic Myeloid Leukemia Patients with Late Suboptimal Response with Imatinib Obtained Better Molecular Responses That the “Watch and Wait” Approach. an Experience of a Multicenter Registry in Patients Outside Clini. *Blood*. 2012;120(21):3768. doi:10.1182/blood.V120.21.3768.3768.
207. Milojkovic D, Nicholson E, Apperley JF, *et al.* Early prediction of success or failure of treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2010;95(2):224-231. doi:10.3324/haematol.2009.012781.
208. Valent P, Hadzijusufovic E, Schernthaner G-H, Wolf D, Rea D, le Coutre P. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. *Blood*. 2015;125(6):901-906. doi:10.1182/blood-2014-09-594432
209. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, *et al.* Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132(4):393-404. doi:10.1182/blood-2016-09-739086.
210. Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, *et al.* Safety of bosutinib versus imatinib in the phase 3 BELA trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2014;89(10):947-953. doi:10.1002/ajh.23788.
211. Giles FJ, Mauro MJ, Hong F, *et al.* 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):1310-1315. doi:10.1038/leu.2013.69.
212. Kim TD, Rea D, Schwarz M, *et al.* Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia*. 2013;27(6):1316-1321. doi:10.1038/leu.2013.70.
213. Perk J, De Backer G, Gohlke H, *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by r. *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-1701. doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
214. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, *et al.* Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*. 1997;26(3):517-538. doi:10.1016/s0741-5214(97)70045-4.
215. Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis AG. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol*. 2009;48(7):964-970. doi:10.1080/02841860903229124.
216. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, *et al.* Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007;25(25):3908-3914. doi:10.1200/JCO.2007.12.0329.
217. Montani D, Bergot E, Günther S, *et al.* Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*. 2012;125(17):2128-2137. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921.
218. Ma CX, Hobday TJ, Jett JR. Imatinib mesylate-induced interstitial pneumonitis. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(12):1578-1579. doi:10.4065/78.12.1578.
219. Teo YL, Ho HK, Chan A. Risk of tyrosine kinase inhibitors-induced hepatotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(2):199-206. doi:10.1016/j.ctrv.2012.09.004.
220. Breccia M, Muscaritoli M, Gentilini F, *et al.* Impaired fasting glucose level as metabolic side effect of nilotinib in non-diabetic chronic myeloid leukemia patients resistant to imatinib. *Leuk Res*. 2007;31(12):1770-1772. doi:10.1016/j.leukres.2007.01.024.
221. Delphine R, Gautier J, Breccia M, *et al.* Incidence of Hyperglycemia by 3 Years in Patients (Pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with nilotinib (NIL) or imatinib (IM) in ENESTnd. *Blood*. 2012;120(21):1686. doi:10.1182/blood.V120.21.1686.1686.
222. Rea D, Mirault T, Cluzeau T, *et al.* Early onset hypercholesterolemia induced by the 2nd-generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib in patients with chronic phase-chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2014;99(7):1197-1203. doi:10.3324/haematol.2014.104075.
223. Osorio S, Noblejas AG, Durán A, Steegmann JL. Imatinib mesylate induces hypophosphatemia in patients with chronic myeloid leukemia in late chronic phase, and this effect is associated with response. *Am J Hematol*. 2007;82(5):394-395. doi:10.1002/ajh.20778.
224. Shah NP, Kim D-W, Kantarjian H, *et al.* Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or in. *Haematologica*. 2010;95(2):232-240. doi:10.3324/haematol.2009.011452.
225. Palandri F, Castagnetti F, Soverini S, *et al.* Pancreatic enzyme elevation in chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib after imatinib failure. *Haematologica*. 2009;94(12):1758-1761. doi:10.3324/haematol.2009.010496.
226. Nicolini FE, Masszi T, Shen Z, *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):907-914. doi:10.3109/10428194.2011.627480.
227. Brazzelli V, Grasso V, Borroni G. Imatinib, dasatinib and nilotinib: a review of adverse cutaneous reactions with emphasis on our clinical experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(12):1471-1480. doi:10.1111/jdv.12172.
228. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, *et al.* Dasatinib compared to imatinib (IM) in patients (pts) with newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP): Twelve-month efficacy and safety from the phase III DASISION study. *J Clin Oncol*. 2010;28(18\_suppl):LBA6500-LBA6500. doi:10.1200/jco.2010.28.18\_suppl.lba6500.
229. Seggewiss R, Price DA, Purbhoo MA. Immunomodulatory effects of imatinib and second-generation tyrosine kinase inhibitors on T cells and dendritic cells: an update. *Cytotherapy*. 2008;10(6):633-641. doi:10.1080/14653240802317639.
230. Tanaka H, Nakashima S, Usuda M. Rapid and sustained increase of large granular lymphocytes and rare cytomegalovirus reactivation during dasatinib treatment in chronic myelogenous leukemia patients. *Int J Hematol*. 2012;96(3):308-319. doi:10.1007/s12185-012-1132-8.
231. Sneed TB, Kantarjian HM, Talpaz M, *et al.* The significance of myelosuppression during therapy with imatinib mesylate in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Cancer*. 2004;100(1):116-121. doi:10.1002/cncr.11863.
232. NCCN: Chronic Myelogenous leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cml.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf). Published 2018.
233. Steegmann JL, Cervantes F, le Coutre P, Porkka K, Saglio G. Off-target effects of BCR-ABL1 inhibitors and their potential long-term implications in patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(12):2351-2361. doi:10.3109/10428194.2012.695779.
234. Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Baccarani M. Physician's guide to the clinical management of adverse events on nilotinib therapy for the treatment of CML. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(3):241-248. doi:10.1016/j.ctrv.2011.07.004.
235. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, *et al.* Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006;108(6):1809-1820. doi:10.1182/blood-2006-02-005686.
236. Shah NP, Kantarjian HM, Kim D-W, *et al.* Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(19):3204-3212. doi:10.1200/JCO.2007.14.9260.
237. Guilhot F, Hughes TP, Cortes J, *et al.* Plasma exposure of imatinib and its correlation with clinical response in the Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity Trial. *Haematologica*. 2012;97(5):731-738. doi:10.3324/haematol.2011.045666.
238. Proetel U, Pletsch N, Lauseker M, *et al.* Older patients with chronic myeloid leukemia ( $\geq 65$  years) profit more from higher imatinib doses than younger patients: a subanalysis of the randomized CML-Study IV. *Ann Hematol*. 2014;93(7):1167-1176. doi:10.1007/s00277-014-2041-0.
239. Cortes JE, Hochhaus A, Kim D-W, *et al.* Four-Year (Yr) Follow-Up Of Patients (Pts) With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP) Receiving dasatinib or imatinib: efficacy based on early response. *Blood*. 2013;122(21):653. doi:10.1182/blood.V122.21.653.653.
240. Cortes JE, Kim D-W, Kantarjian HM, *et al.* Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(28):3486-3492. doi:10.1200/JCO.2011.38.7522.
241. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, *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):1123-1129. doi:10.1182/blood-2011-08-376087.
242. Cortes JE, Jones D, O'Brien S, *et al.* Nilotinib as front-line treatment for patients with chronic myeloid

- leukemia in early chronic phase. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010;28(3):392-397. doi:10.1200/JCO.2009.25.4896.
243. Rosti G, Palandri F, Castagnetti F, *et al*. Nilotinib for the frontline treatment of Ph(+) chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009;114(24):4933-4938. doi:10.1182/blood-2009-07-232595.
244. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, *et al*. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia*. 2008;22(6):1200-1206. doi:10.1038/leu.2008.84.
245. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, *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(10):3540-3546. doi:10.1182/blood-2007-03-080689.
246. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, *et al*. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*. 2011;117(4):1141-1145. doi:10.1182/blood-2010-03-277152.
247. Nicolini FE, Turkina A, Shen Z-X, *et al*. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT): an open-label, multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Cancer*. 2012;118(1):118-126. doi:10.1002/cncr.26249.
248. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, *et al*. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*. 2012;119(15):3403-3412. doi:10.1182/blood-2011-11-390120.
249. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, *et al*. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1783-1796. doi:10.1056/NEJMoa1306494.
250. Futosi K, Németh T, Pick R, Vántus T, Walzog B, Mócsai A. Dasatinib inhibits proinflammatory functions of mature human neutrophils. *Blood*. 2012;119(21):4981-4991. doi:10.1182/blood-2011-07-369041.
251. Gratacap M-P, Martin V, Valéra M-C, *et al*. The new tyrosine-kinase inhibitor and anticancer drug dasatinib reversibly affects platelet activation in vitro and in vivo. *Blood*. 2009;114(9):1884-1892. doi:10.1182/blood-2009-02-205328.
252. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Ravandi F, *et al*. Bleeding diathesis in patients with chronic myelogenous leukemia receiving dasatinib therapy. *Cancer*. 2009;115(11):2482-2490. doi:10.1002/cncr.24257.
253. Quintás-Cardama A, Han X, Kantarjian H, Cortes J. Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009;114(2):261-263. doi:10.1182/blood-2008-09-180604.
254. Neelakantan P, Marin D, Laffan M, Goldman J, Apperley J, Milojkovic D. Platelet dysfunction associated with ponatinib, a new pan BCR-ABL inhibitor with efficacy for chronic myeloid leukemia resistant to multiple tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica*. 2012;97(9):1444. doi:10.3324/haematol.2012.064618.
255. Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, *et al*. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. *Blood*. 2014;123(15):2317-2324. doi:10.1182/blood-2013-10-532341.
256. Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, *et al*. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood*. 2011;118(17):4567-4576. doi:10.1182/blood-2011-05-355594.
257. Nazha A, Romo CG, Kantarjian H, Cortes J. The clinical impact of ponatinib on the risk of bleeding in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2013;98(10):e131. doi:10.3324/haematol.2013.091678.
258. Marin D, Marktel S, Bua M, *et al*. Prognostic factors for patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase treated with imatinib mesylate after failure of interferon alfa. *Leukemia*. 2003;17(8):1448-1453. doi:10.1038/sj.leu.2402996.
259. Cortes J, O'Brien S, Quintas A, *et al*. Erythropoietin is effective in improving the anemia induced by imatinib mesylate therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer*. 2004;100(11):2396-2402. doi:10.1002/cncr.20292.
260. Gallipoli P, Pellicano F, Morrison H, *et al*. Autocrine TNF- $\alpha$  production supports CML stem and progenitor cell survival and enhances their proliferation. *Blood*. 2013;122(19):3335-3339. doi:10.1182/blood-2013-02-485607.
261. Jørgensen HG, Copland M, Holyoake TL. Granulocyte-colony-stimulating factor (Filgrastim) may overcome imatinib-induced neutropenia in patients with chronic-phase myelogenous leukemia. *Cancer*. 2005;103(1):210-211. doi:10.1002/cncr.20742.
262. Cortes JE, Hochhaus A, le Coutre PD, *et al*. Minimal cross-intolerance with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic or accelerated phase who are intolerant to imatinib. *Blood*. 2011;117(21):5600-5606. doi:10.1182/blood-2010-11-318949.
263. Khoury HJ, Goldberg SL, Mauro MJ, *et al*. Dasatinib lack of cross intolerance to imatinib in patients (pts) with chronic myelogenous leukemia chronic phase (CML-CP) intolerant to imatinib: a retrospective analysis of safety. *J Clin Oncol*. 2008. doi:10.1200/jco.2008.26.15\_suppl.7015.
264. Salih J, Hilpert J, Placke T, *et al*. The BCR/ABL-inhibitors imatinib, nilotinib and dasatinib differentially affect NK cell reactivity. *Int J Cancer*. 2010;127(9):2119-2128. doi:10.1002/ijc.25233.
265. Colom-Fernández B, Kreutzman A, Marcos-Jiménez A, *et al*. Immediate Effects of Dasatinib on the Migration and Redistribution of Naïve and Memory Lymphocytes Associated With Lymphocytosis in Chronic Myeloid Leukemia Patients. *Front Pharmacol*. 2019;10:1340. doi:10.3389/fphar.2019.01340.
266. Kim DH, Kamel-Reid S, Chang H, *et al*. Natural killer or natural killer/T cell lineage large granular lymphocytosis associated with dasatinib therapy for Philadelphia chromosome positive leukemia. *Haematologica*. 2009;94(1):135-139. doi:10.3324/haematol.13151.
267. Lee SJ, Jung CW, Kim D-Y, *et al*. Retrospective multicenter study on the development of peripheral lymphocytosis following second-line dasatinib therapy for chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2011;86(4):346-350. doi:10.1002/ajh.21980.
268. Mustjoki S, Auvinen K, Kreutzman A, *et al*. Rapid mobilization of cytotoxic lymphocytes induced by dasatinib therapy. *Leukemia*. 2013;27(4):914-924. doi:10.1038/leu.2012.348.
269. Schiffer CA, Cortes JE, Saglio G, *et al*. The Association Of Dasatinib-Induced Lymphocytosis With Treatment Outcome In Patients With Chronic Myeloid Leukemia (CML). *Blood*. 2013;122(21):2741. doi:10.1182/blood.V122.21.2741.2741.
270. Nagata Y, Ohashi K, Fukuda S, Kamata N, Akiyama H, Sakamaki H. Clinical features of dasatinib-induced large granular lymphocytosis and pleural effusion. *Int J Hematol*. 2010;91(5):799-807. doi:10.1007/s12185-010-0565-1.
271. Paydas S. Dasatinib, large granular lymphocytosis, and pleural effusion: useful or adverse effect? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;89(2):242-247. doi:10.1016/j.critrevonc.2013.10.005.
272. Schiffer CA, Cortes JE, Saglio G, *et al*. Lymphocytosis Following First-Line Treatment for CML In Chronic Phase with Dasatinib Is Associated with Improved Responses: A comparison with imatinib. *Blood*. 2010;116(21):358. doi:10.1182/blood.V116.21.358.358.
273. Mustjoki S, Ekblom M, Arstila TP, *et al*. Clonal expansion of T/NK-cells during tyrosine kinase inhibitor dasatinib therapy. *Leukemia*. 2009;23(8):1398-1405. doi:10.1038/leu.2009.46.
274. Kreutzman A, Ladell K, Koechel C, *et al*. Expansion of highly differentiated CD8+ T-cells or NK-cells in patients treated with dasatinib is associated with cytomegalovirus reactivation. *Leukemia*. 2011;25(10):1587-1597. doi:10.1038/leu.2011.135.
275. Roux C, Nicolini F-E, Rea D, *et al*. Reversible lymph node follicular hyperplasia associated with dasatinib treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood*. 2013;122(17):3082-3084. doi:10.1182/blood-2013-07-513879.
276. Kantarjian H, Shah NP, Cortes JE, *et al*. Dasatinib or imatinib (IM) in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): Two-year follow-up from DASISION. *J Clin Oncol (ASCO Annu Meet)*. 2011;29(suppl; abstr 6510). <https://meetinglibrary.asco.org/record/60454/abstract>.
277. Rodriguez GH, Ahmed SI, Al-akhrass F, Rallapalli V, Safdar A. Characteristics of, and risk factors for, infections in patients with cancer treated with dasatinib and a brief review of other complications. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(8):1530-1535. doi:10.3109/10428194.2012.656626.
278. Sillaber C, Herrmann H, Bennett K, *et al*. Immunosuppression and atypical infections in CML patients treated with dasatinib at 140 mg daily. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(12):1098-1109. doi:10.1111/j.1365-2362.2009.02206.x.
279. Koren-Michowitz M, le Coutre P, Duyster J, *et al*. Activity and tolerability of nilotinib: a retrospective multicenter analysis of chronic myeloid leukemia patients who are imatinib resistant or intolerant. *Cancer*. 2010;116(19):4564-4572. doi:10.1002/cncr.25351.
280. Hazarika M, Jiang X, Liu Q, *et al*. Tassigna for chronic and accelerated phase Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia resistant to or intolerant of imatinib. *Clin Cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2008;14(17):5325-5331. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0308.
281. Breccia M, Girmenia C, Latagliata R, *et al*. Low incidence rate of opportunistic and viral infections during imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients in early and late chronic phase. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011021. doi:10.4084/MJHID.2011.021.
282. Mattiuzzi GN, Cortes JE, Talpaz M, *et al*. Development of Varicella-Zoster virus infection in patients with chronic myelogenous leukemia treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2003;9(3):976-980.
283. Lakhani S, Davidson L, Priebat DA, Sherker AH. Reactivation of chronic hepatitis B infection related to imatinib mesylate therapy. *Hepatol Int*. 2008;2(4):498-499. doi:10.1007/s12072-008-9099-5.
284. Daniels JMA, Vonk-Noordegraaf A, Janssen JJWM, Postmus PE, van Altena R. Tuberculosis complicating imatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Eur Respir J*. 2009;33(3):670-672. doi:10.1183/09031936.00025408
285. Agaimy A, Brueckl V, Schmidt D, Krieg S, Ullrich E, Meidenbauer N. Tuberculous and non-tuberculous granulomatous lymphadenitis in patients receiving imatinib mesylate (glivec) for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Case Rep Oncol*. 2013;6(1):134-142. doi:10.1159/000348712.

286. Sánchez-Guijo FM, Durán S, Galende J, *et al.* Evaluation of tolerability and efficacy of imatinib mesylate in elderly patients with chronic phase CML: ELDERGLI study. *Leuk Res.* 2011;35(9):1184-1187. doi:10.1016/j.leukres.2011.01.017.
287. Kim S-H, Kim HJ, Kwak J-Y, *et al.* Hepatitis B Virus Reactivation in Chronic Myeloid Leukemia Treated with Various Tyrosine Kinase Inhibitors: Multicenter, Retrospective Study. *Blood.* 2012;120(21):3738. doi:10.1182/blood.V120.21.3738.3738.
288. Davalos F, Chaucer B, Zafar W, Salman S, Nfonoyim J. Dasatinib-Induced CMV Hepatitis in an Immunocompetent Patient: A Rare Complication of a Common Drug. *Transl Oncol.* 2016;9(3):248-250. doi:10.1016/j.tranon.2015.12.004.
289. Sunami Y, Sato E, Ichikawa K, Yasuda H, Komatsu N. [Hemorrhagic colitis caused by dasatinib following cytomegalovirus enterocolitis in a patient with chronic myelogenous leukemia in the second chronic phase]. *Rinsho Ketsueki.* 2011;52(5):282-286.
290. Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J, *et al.* Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: a prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(2):201-206. doi:10.1067/mjd.2003.44.
291. Drummond A, Micallef-Eynaud P, Douglas WS, Hay I, Holyoake TL, Drummond MW. A spectrum of skin reactions caused by the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI 571, Glivec). *Br J Haematol.* 2003;120(5):911-913. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04151\_4.x.
292. Amitay-Laish I, Stemmer SM, Lacouture ME. Adverse cutaneous reactions secondary to tyrosine kinase inhibitors including imatinib mesylate, nilotinib, and dasatinib. *Dermatol Ther.* 2011;24(4):386-395. doi:10.1111/j.1529-8019.2011.01431.x.
293. Scheinfeld N. Imatinib mesylate and dermatology part 2: a review of the cutaneous side effects of imatinib mesylate. *J Drugs Dermatol.* 2006;5(3):228-231.
294. Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Semin Hematol.* 2003;40(2 Suppl 2):21-25. doi:10.1053/shem.2003.50038.
295. Breccia M, Carosino I, Russo E, Morano SG, Latagliata R, Alimena G. Early and tardive skin adverse events in chronic myeloid leukaemia patients treated with imatinib. *Eur J Haematol.* 2005;74(2):121-123. doi:10.1111/j.1600-0609.2004.00351.x.
296. Leong KW, Lee TC, Goh AS. Imatinib mesylate causes hypopigmentation in the skin. *Cancer.* 2004;100(11):2486-2488. doi:10.1002/cncr.20267.
297. Llamas-Velasco M, Fraga J, Kutzner H, Steegmann JL, García-Diez A, Requena L. Hypopigmented macules secondary to imatinib for the treatment of chronic myeloid leukemia: a histopathologic and immunohistochemical study. *J Cutan Pathol.* 2014;41(5):417-426. doi:10.1111/cup.12298.
298. Brazzelli V, Prestinari F, Barbagallo T, *et al.* A long-term time course of colorimetric assessment of the effects of imatinib mesylate on skin pigmentation: a study of five patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(3):384-387. doi:10.1111/j.1468-3083.2006.01981.x.
299. Etienne G, Cony-Makhoul P, Mahon F-X. Imatinib mesylate and gray hair. *N Engl J Med.* 2002;347(6):446. doi:10.1056/NEJM200208083470614.
300. Mariani S, Abruzzese E, Basciani S, *et al.* Reversible hair depigmentation in a patient treated with imatinib. *Leuk Res.* 2011;35(6):e64-6. doi:10.1016/j.leukres.2010.11.028.
301. Gambacorti-Passerini C, Piazza R. Choosing the right TKI for chronic myeloid leukemia: when the truth lies in "long-term" safety and efficacy. *Am J Hematol.* 2011;86(7):531-532. doi:10.1002/ajh.22084.
302. Llamas-Velasco M, Fraga J, Solano-López GE, Steegmann JL, García Diez A, Requena L. Multiple eruptive dermatofibromas related to imatinib treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(7):979-981. doi:10.1111/jdv.12328.
303. Breccia M, Latagliata R, Carosino I, Mandelli F, Alimena G. Reactivation of porphyria cutanea tarda as a possible side effect of imatinib at high dosage in chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2004;18(1):182. doi:10.1038/sj.leu.2403115.
304. Drucker AM, Wu S, Busam KJ, Berman E, Amitay-Laish I, Lacouture ME. Rash with the multitargeted kinase inhibitors nilotinib and dasatinib: meta-analysis and clinical characterization. *Eur J Haematol.* 2013;90(2):142-150. doi:10.1111/ejh.12052.
305. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, *et al.* Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2542-2551. doi:10.1056/NEJMoa055104.
306. Kaune KM, Baumgart M, Gesk S, *et al.* Bullous sweet syndrome in a patient with t(9;22)(q34;q11)-positive chronic myeloid leukemia treated with the tyrosine kinase inhibitor nilotinib: interphase cytogenetic detection of BCR-ABL-positive lesional cells. *Arch Dermatol.* 2008;144(3):361-364. doi:10.1001/archderm.144.3.361.
307. Ogura M, Nakamae H, Fujisawa S, *et al.* Dasatinib compared with imatinib in newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP): Results of Japanese Subset Analysis In DASISION Trial. *Blood.* 2010;116(21):4484. doi:10.1182/blood.V116.21.4484.4484.
308. Saglio G, Hochhaus A, Cortes JE, *et al.* Safety and Efficacy of Dasatinib Versus imatinib by Baseline Cardiovascular Comorbidity In Patients with Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP): Analysis of the DASISION Trial. *Blood.* 2010;116(21):2286. doi:10.1182/blood.V116.21.2286.2286.
309. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, *et al.* Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2012;367(22):2075-2088. doi:10.1056/NEJMoa1205127.
310. Deininger MWN, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2003;21(8):1637-1647. doi:10.1200/JCO.2003.11.143.
311. Rule SAJ, O'Brien SG, Crossman LC. Managing cutaneous reactions to imatinib therapy. *Blood.* 2002;100(9):3434-3435. doi:10.1182/blood-2002-08-2431.
312. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994;331(19):1272-1285. doi:10.1056/NEJM199411103311906.
313. Khoury HJ, Guilhot F, Hughes TP, Kim D-W, Cortes JE. Dasatinib treatment for Philadelphia chromosome-positive leukemias: practical considerations. *Cancer.* 2009;115(7):1381-1394. doi:10.1002/cncr.24155.
314. Nelson RPJ, Cornetta K, Ward KE, Ramanuja S, Fausel C, Cripe LD. Desensitization to imatinib in patients with leukemia. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol.* 2006;97(2):216-222. doi:10.1016/S1081-1206(10)60016-6.
315. Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, *et al.* Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV. *Leukemia.* 2015;29(5):1123-1132. doi:10.1038/leu.2015.36.
316. Hughes TP, Laneuville P, Rousselot P, *et al.* Incidence, outcomes, and risk factors of pleural effusion in patients receiving dasatinib therapy for Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Haematologica.* 2019;104(1):93-101. doi:10.3324/haematol.2018.188987.
317. Medeiros BC, Possick J, Fradley M. Cardiovascular, pulmonary, and metabolic toxicities complicating tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: Strategies for monitoring, detecting, and managing. *Blood Rev.* 2018;32(4):289-299. doi:10.1016/j.blre.2018.01.004.
318. Suh KJ, Lee JY, Shin D-Y, *et al.* Analysis of adverse events associated with dasatinib and nilotinib treatments in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients outside clinical trials. *Int J Hematol.* 2017;106(2):229-239. doi:10.1007/s12185-017-2225-1.
319. Cortes JE, Jimenez CA, Mauro MJ, Geyer A, Pinilla-Ibarz J, Smith BD. Pleural Effusion in Dasatinib-Treated Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Identification and Management. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(2):78-82. doi:10.1016/j.clml.2016.09.012.
320. Riou M, Seferian A, Savale L, *et al.* Deterioration of pulmonary hypertension and pleural effusion with bosutinib following dasatinib lung toxicity. *Eur Respir J.* 2016;48(5):1517-1519. doi:10.1183/13993003.01410-2016.
321. Kaijafa G, Kakaletsis N, Savopoulos C, *et al.* Simultaneous manifestation of pleural effusion and acute renal failure associated with dasatinib: a case report. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39(1):102-105. doi:10.1111/jcpt.12107.
322. Cortes J, Mauro M, Steegmann JL, *et al.* Cardiovascular and pulmonary adverse events in patients treated with BCR-ABL inhibitors: Data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Am J Hematol.* 2015;90(4):E66-72. doi:10.1002/ajh.23938.
323. de Lavallade H, Punnialingam S, Milojkovic D, *et al.* Pleural effusions in patients with chronic myeloid leukaemia treated with dasatinib may have an immune-mediated pathogenesis. *Br J Haematol.* 2008;141(5):745-747. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07108.x.
324. Breccia M, D'Elia GM, D'Andrea M, Latagliata R, Alimena G. Pleural-pericardic effusion as uncommon complication in CML patients treated with imatinib. *Eur J Haematol.* 2005;74(1):89-90. doi:10.1111/j.1600-0609.2004.00347.x.
325. Porkka K, Baccarani M, Cortes J, *et al.* Pleural effusion in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) who received first-line dasatinib in the dasision trial: Patient characteristics, management, and outcomes. *Haematologica.* 2011.
326. Porkka K, Khoury HJ, Paquette RL, Matloub Y, Sinha R, Cortes JE. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion. *Cancer.* 2010;116(2):377-386. doi:10.1002/cncr.24734.
327. Latagliata R, Breccia M, Fava C, *et al.* Incidence, risk factors and management of pleural effusions during dasatinib treatment in unselected elderly patients with chronic myelogenous leukaemia. *Hematol Oncol.* 2013;31(2):103-109. doi:10.1002/hon.2020.
328. Kim D, Goh H-G, Kim S-H, Cho B-S, Kim D-W. Long-term pattern of pleural effusion from chronic myeloid leukemia patients in second-line dasatinib therapy. *Int J Hematol.* 2011;94(4):361-371. doi:10.1007/s12185-011-0921-9.
329. Breccia M, Latagliata R, Stagno F, *et al.* Charlson comorbidity index and adult comorbidity evaluation-27 scores might predict treatment compliance and development of pleural effusions in elderly patients with chronic myeloid leukemia treated with second-line dasatinib. *Haematologica.* 2011;96(10):1457-1461. doi:10.3324/haematol.2011.041251.

330. Pernerger T. The Council of Europe recommendation Rec(2006)7 on management of patient safety and prevention of adverse events in health care. *Int J Qual Heal care J Int Soc Qual Heal Care*. 2008;20(5):305-307. doi:10.1093/intqhc/mzn034.
331. Breccia M, Alimena G. Occurrence and current management of side effects in chronic myeloid leukemia patients treated frontline with tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Res*. 2013;37(6):713-720. doi:10.1016/j.leukres.2013.01.021.
332. Rea D. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2015;94 Suppl 2:S149-58. doi:10.1007/s00277-015-2318-y.
333. Weatherald J, Chaumais M-C, Montani D. Pulmonary arterial hypertension induced by tyrosine kinase inhibitors. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(5):392-397. doi:10.1097/MCP.0000000000000412.
334. Rasheed W, Flaim B, Seymour JF. Reversible severe pulmonary hypertension secondary to dasatinib in a patient with chronic myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2009;33(6):861-864. doi:10.1016/j.leukres.2008.09.026
335. Mattei D, Feola M, Orzan F, Mordini N, Rapezzi D, Gallamini A. Reversible dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension and right ventricle failure in a previously allografted CML patient. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(12):967-968. doi:10.1038/bmt.2008.415.
336. Dumitrescu D, Seck C, ten Freyhaus H, Gerhardt F, Erdmann E, Rosenkranz S. Fully reversible pulmonary arterial hypertension associated with dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Eur Respir J*. 2011;38(1):218-220. doi:10.1183/09031936.00154210.
337. Hickey PM, Thompson AAR, Charalampopoulos A, et al. Bosutinib therapy resulting in severe deterioration of pre-existing pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2016;48(5):1514-1516. doi:10.1183/13993003.01004-2016.
338. Quilot F-M, Georges M, Favrolt N, et al. Pulmonary hypertension associated with ponatinib therapy. *Eur Respir J*. 2016;47(2):676-679. doi:10.1183/13993003.01110-2015.
339. Bergeron A, Bergot E, Vilela G, et al. Hypersensitivity pneumonitis related to imatinib mesylate. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002;20(20):4271-4272. doi:10.1200/JCO.2002.99.179.
340. Rajda J, Phatak PD. Reversible drug-induced interstitial pneumonitis following imatinib mesylate therapy. *Am J Hematol*. 2005;79(1):80-81. doi:10.1002/ajh.20319.
341. Go SW, Kim BK, Lee SH, et al. Successful rechallenge with imatinib in a patient with chronic myeloid leukemia who previously experienced imatinib mesylate induced pneumonitis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2013;75(6):256-259. doi:10.4046/trd.2013.75.6.256.
342. Bergeron A, Réa D, Levy V, et al. Lung abnormalities after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia: a case series. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(8):814-818. doi:10.1164/rccm.200705-715CR.
343. Caldemeyer L, Dugan M, Edwards J, Akard L. Long-Term Side Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11(2):71-79. doi:10.1007/s11899-016-0309-2.
344. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: clinical and regulatory perspectives. *Drug Saf*. 2013;36(7):491-503. doi:10.1007/s40264-013-0048-4.
345. Spataro V. nilotinib in a patient with postnecrotic liver cirrhosis related to imatinib. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(3):e50-2. doi:10.1200/JCO.2010.30.5359.
346. Lin NU, Sarantopoulos S, Stone JR, et al. Fatal hepatic necrosis following imatinib mesylate therapy. *Blood*. 2003;102(9):3455-3456. doi:10.1182/blood-2003-07-2323.
347. Kikuchi S, Muroi K, Takahashi S, et al. Severe hepatitis and complete molecular response caused by imatinib mesylate: possible association of its serum concentration with clinical outcomes. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(11):2349-2351. doi:10.1080/10428190412331272721.
348. Cross TJS, Bagot C, Portmann B, Wendon J, Gillett D. Imatinib mesylate as a cause of acute liver failure. *Am J Hematol*. 2006;81(3):189-192. doi:10.1002/ajh.20486.
349. Ohyashiki K, Kuriyama Y, Nakajima A, et al. Imatinib mesylate-induced hepato-toxicity in chronic myeloid leukemia demonstrated focal necrosis resembling acute viral hepatitis. *Leukemia*. 2002;16(10):2160-2161. doi:10.1038/sj.leu.2402702.
350. Ayoub WS, Geller SA, Tran T, Martin P, Vierling JM, Poordad FF. Imatinib (Gleevec)-induced hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(1):75-77.
351. Ridruejo E, Cacchione R, Villamil AG, Marciano S, Gadano AC, Mandó OG. Imatinib-induced fatal acute liver failure. *World J Gastroenterol*. 2007;13(48):6111-6608. doi:10.3748/wjg.v13.i48.6608.
352. Ferrero D, Pogliani EM, Rege-Cambrin G, et al. Corticosteroids can reverse severe imatinib-induced hepatotoxicity. *Haematologica*. 2006;91(6 Suppl):ECR27.
353. Perini GF, Santos FPS, Funke V, Ruiz J, Neto B-HF, Hamerschlag N. Nilotinib post-liver transplantation for acute hepatic failure related to imatinib. *Leuk Res*. 2009;33(12):e234-5. doi:10.1016/j.leukres.2009.06.012.
354. Cortes JE, Apperley JF, DeAngelo DJ, et al. Management of adverse events associated with bosutinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: expert panel review. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):143. doi:10.1186/s13045-018-0685-2
355. Reff MJ, Shillingburg A, Shah B, Elder C, Prescott H, Kennerly-Shah J. Front-line use of tyrosine kinase inhibitors in chronic phase chronic myeloid leukemia: Practice considerations. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2020;26(1):156-174. doi:10.1177/1078155219864640
356. Ishida T, Akagawa N, Miyata T, et al. Dasatinib-associated reversible demyelinating peripheral polyneuropathy in a case of chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2018;107(3):373-377. doi:10.1007/s12185-017-2339-5
357. Ross DM. Peripheral neuropathy on imatinib treatment for chronic myeloid leukaemia: suspected adverse drug interaction with amlodipine. *Intern Med J*. 2009;39(10):708. doi:10.1111/j.1445-5994.2009.02028.x
358. Chakupurakal G, Etti RJO, Murray JA. Peripheral neuropathy as an adverse effect of imatinib therapy. *J Clin Pathol*. 2011;64(5):456. doi:10.1136/jcp.2010.085936
359. Ebnöether M, Stentoft J, Ford J, Buhl L, Gratwohl A. Cerebral oedema as a possible complication of treatment with imatinib. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9319):1751-1752. doi:10.1016/S0140-6736(02)08616-6
360. le Coutre P, Giles FJ, Hochhaus A, et al. Analysis of Glucose Profiles in Imatinib-Resistant or Intolerant Chronic Myelogenous Leukemia (CML) Patients (pts) Treated with nilotinib: Lack of Correlation between Glucose Levels and nilotinib Efficacy. *Blood*. 2007;110(11):4588. doi:10.1182/blood.V110.11.4588.4588
361. Saglio G, Larson RA, Hughes TP, et al. Efficacy and safety of nilotinib in chronic phase (CP) Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients (Pts) with Type 2 Diabetes In the ENESTnd Trial. *Blood*. 2010;116(21):3430. doi:10.1182/blood.V116.21.3430.3430
362. Larson RA, Kim D-W, Jootar S, et al. ENESTnd 5-year (y) update: Long-term outcomes of patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with frontline nilotinib (NIL) versus imatinib (IM). *J Clin Oncol*. 2014;32(15\_suppl):7073. doi:10.1200/jco.2014.32.15\_suppl.7073
363. Breccia M, Muscaritoli M, Cannella L, Stefanizzi C, Frustaci A, Alimena G. Fasting glucose improvement under dasatinib treatment in an accelerated phase chronic myeloid leukemia patient unresponsive to imatinib and nilotinib. *Leuk Res*. 2008;32(10):1626-1628. doi:10.1016/j.leukres.2008.01.015
364. Breccia M, Muscaritoli M, Aversa Z, Mandelli F, Alimena G. Imatinib mesylate may improve fasting blood glucose in diabetic Ph chronic myelogenous leukemia patients responsive to treatment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004;22(22):4653-4655. doi:10.1200/JCO.2004.04.217
365. Agostino NM, Chinchilli VM, Lynch CJ, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and nondiabetic patients in general clinical practice. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2011;17(3):197-202. doi:10.1177/1078155210378913
366. Franklin M, Burns L, Perez S, Yerragolam D, Makenbaeva D. Incidence of type 2 diabetes mellitus and hyperlipidemia in patients prescribed dasatinib or nilotinib as first- or second-line therapy for chronic myelogenous leukemia in the US. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(2):353-360. doi:10.1080/03007995.2017.1399870
367. Racil Z, Razga F, Drapalova J, et al. Mechanism of impaired glucose metabolism during nilotinib therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Haematologica*. 2013;98(10):e124-6. doi:10.3324/haematol.2013.086355
368. Martino S, Daguindau E, Ferrand C, et al. A successful renal transplantation for renal failure after dasatinib-induced thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with imatinib-resistant chronic myelogenous leukaemia on nilotinib. *Leuk Res reports*. 2013;2(1):29-31. doi:10.1016/j.lrr.2013.02.003
369. Buffier P, Bouillet B, Smati S, Archambeaud F, Cariou B, Verges B. Expert opinion on the metabolic complications of new anticancer therapies: Tyrosine kinase inhibitors. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(5):574-582. doi:10.1016/j.ando.2018.07.011
370. Rousselot P, Prost S, Guilhot J, et al. Pioglitazone together with imatinib in chronic myeloid leukemia: A proof of concept study. *Cancer*. 2017;123(10):1791-1799. doi:10.1002/cncr.30490
371. Hiwase DK, Yeung DT, Carne L, Ross D, Grigg A, Hughes TP. Hypercholesterolemia In Imatinib Intolerant/Resistant CML-CP patients treated with nilotinib: a retrospective analysis. *Blood*. 2013;122(21):1503. doi:10.1182/blood.V122.21.1503.1503
372. Gottardi M, Manzato E, Gherlinzoni F. Imatinib and hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2722-2723. doi:10.1056/NEJMc052500
373. Franceschino A, Tornaghi L, Benemacher V, Assouline S, Gambacorti-Passerini C. Alterations in creatine kinase, phosphate and lipid values in patients with chronic myeloid leukemia during treatment with imatinib. *Haematologica*. 2008;93(2):317-318. doi:10.3324/haematol.11680
374. Gologan R, Constantinescu G, Georgescu D, et al. Hypolipemiant besides antileukemic effect of imatinib mesylate. *Leuk Res*. 2009;33(9):1285-1287. doi:10.1016/j.leukres.2009.02.024
375. Lassila M, Allen TJ, Cao Z, et al. Imatinib attenuates diabetes-associated atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(5):935-942. doi:10.1161/01.ATV.0000124105.39900.db.
376. J. SN, G. RJ, H. LA, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation*. 2014;129(25\_suppl\_2):S1-S45. doi:10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.

377. Mach F, Baigent C, Catapano AL, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
378. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, *et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139(25):e1082-e1143. doi:10.1161/CIR.0000000000000625.
379. Neyro Bilbao JL, Cano Sánchez A, Palacios Gil-Antuñano S. Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG. *Rev Osteoporos y Metab Miner.* 2011;3:105-112. <http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/pdf/articulos/12011030201050112.pdf>.
380. Aristizábal JA, Chandia M, Del Cañizo MC, Sánchez-Guijo F. [Bone marrow microenvironment in chronic myeloid leukemia: implications for disease physiopathology and response to treatment]. *Rev Med Chil.* 2014;142(5):599-605. doi:10.4067/S0034-98872014000500008.
381. Berman E, Nicolaides M, Maki RG, *et al.* Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. *N Engl J Med.* 2006;354(19):2006-2013. doi:10.1056/NEJMoa051140.
382. Jönsson S, Standal T, Olsson B, Mellström D, Wadenvik H. Secondary hyperparathyroidism but stable bone-mineral density in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *Am J Hematol.* 2012;87(5):550-552. doi:10.1002/ajh.23155.
383. Grey A, O'Sullivan S, Reid IR, Browett P. Imatinib mesylate, increased bone formation, and secondary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2494-2495. doi:10.1056/NEJMc062388.
384. O'Sullivan S, Horne A, Wattie D, *et al.* Decreased bone turnover despite persistent secondary hyperparathyroidism during prolonged treatment with imatinib. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1131-1136. doi:10.1210/jc.2008-2324.
385. Vandyke K, Fitter S, Dewar AL, Hughes TP, Zannettino ACW. Dysregulation of bone remodeling by imatinib mesylate. *Blood.* 2010;115(4):766-774. doi:10.1182/blood-2009-08-237404.
386. Alemán JO, Farooki A, Girotra M. Effects of tyrosine kinase inhibition on bone metabolism: untargeted consequences of targeted therapies. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(3):R247-59. doi:10.1530/ERC-12-0400
387. Jönsson S, Olsson B, Ohlsson C, Lorentzon M, Mellström D, Wadenvik H. Increased cortical bone mineralization in imatinib treated patients with chronic myelogenous leukemia. *Haematologica.* 2008;93(7):1101-1103. doi:10.3324/haematol.12373.
388. Fitter S, Dewar AL, Kostakis P, *et al.* Long-term imatinib therapy promotes bone formation in CML patients. *Blood.* 2008;111(5):2538-2547. doi:10.1182/blood-2007-07-104281.
389. Jaeger BAS, Tauer JT, Ulmer A, Kuhlisch E, Roth HJ, Suttrop M. Changes in bone metabolic parameters in children with chronic myeloid leukemia on imatinib treatment. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2012;18(12):CR721-8. doi:10.12659/msm.883599.
390. Rastogi M V, 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):840-845. doi:10.1002/pbc.24121.
391. O'Sullivan S, Lin J-M, Watson M, *et al.* The skeletal effects of the tyrosine kinase inhibitor nilotinib. *Bone.* 2011;49(2):281-289. doi:10.1016/j.bone.2011.04.014.
392. Vandyke K, Dewar AL, Diamond P, *et al.* The tyrosine kinase inhibitor dasatinib dysregulates bone remodeling through inhibition of osteoclasts in vivo. *J bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2010;25(8):1759-1770. doi:10.1002/jbmr.85.
393. Hoehn D, Cortes JE, Medeiros LJ, *et al.* Multiparameter Analysis of Off-Target Effects of Dasatinib on Bone Homeostasis in Patients With Newly Diagnosed Chronic Myelogenous Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016;16 Suppl(Suppl):S86-92. doi:10.1016/j.clml.2016.02.027.
394. Garcia-Gomez A, Ocio EM, Crusoe E, *et al.* Dasatinib as a bone-modifying agent: anabolic and anti-resorptive effects. *PLoS One.* 2012;7(4):e34914. doi:10.1371/journal.pone.0034914.
395. François H, Coppo P, Hayman J-P, Fouqueray B, Mougnot B, Ronco P. Partial fanconi syndrome induced by imatinib therapy: a novel cause of urinary phosphate loss. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2008;51(2):298-301. doi:10.1053/j.ajkd.2007.10.039.
396. Fallahi P, Ferrari SM, Vita R, *et al.* Thyroid dysfunctions induced by tyrosine kinase inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(6):723-733. doi:10.1517/14740338.2014.913021.
397. Yoshizato T, Nannya Y, Yoshiki Y, *et al.* Nilotinib-induced hypothyroidism in a patient with chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2011;93(3):400-402. doi:10.1007/s12185-011-0790-2.
398. de Groot JWB, Zonnenberg BA, Plukker JTM, van Der Graaf WTA, Links TP. Imatinib induces hypothyroidism in patients receiving levothyroxine. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(4):433-438. doi:10.1016/j.clpt.2005.06.010
399. Bakerywala S, Schwarcz MD, Goldberg MD, Valiquette G, Weiss IA. Nilotinib-Associated Destructive Thyroiditis. *Case Rep Endocrinol.* 2015;2015:736092. doi:10.1155/2015/736092.
400. Singh S, Sharma PK. Imatinib-induced thyroiditis in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Indian J Pharmacol.* 2016;48(4):458-459. doi:10.4103/0253-7613.186214.
401. Mashhadi MA, Kaykhaei MA, Mohammadi M, Hashemi M, Mohamadi Fatide T. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia and thyroid function tests. *Int J Hematol stem cell Res.* 2014;8(3):20-23.
402. Kim TD, Schwarz M, Nogai H, *et al.* Thyroid dysfunction caused by second-generation tyrosine kinase inhibitors in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Thyroid.* 2010;20(11):1209-1214. doi:10.1089/thy.2010.0251.
403. Dora JM, Leie MA, Netto B, *et al.* Lack of imatinib-induced thyroid dysfunction in a cohort of non-thyroidectomized patients. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(5):771-772. doi:10.1530/EJE-08-0006.
404. Palani R, Apperley JF, Reid A, Foroni L, Deplano S, Milojkovic D. Thyroid function abnormalities associated with ponatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia. *Thyroid.* 2015;25(6):706-707. doi:10.1089/thy.2014.0514.
405. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, *et al.* Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2001;344(14):1031-1037. doi:10.1056/NEJM200104053441401.
406. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, *et al.* Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med.* 2001;344(14):1038-1042. doi:10.1056/NEJM200104053441402.
407. Ali R, Ozkalemkas F, Ozkan A, *et al.* Tumour lysis syndrome with acute renal failure during imatinib therapy. *Leuk Res.* 2007;31(4):573-574. doi:10.1016/j.leukres.2006.05.005.
408. Al-Kali A, Farooq S, Tfayli A. Tumor lysis syndrome after starting treatment with Gleevec in a patient with chronic myelogenous leukemia. *J Clin Pharm Ther.* 2009;34(5):607-610. doi:10.1111/j.1365-2710.2009.01035.x.
409. Marcolino MS, Boersma E, Clementino NCD, *et al.* Imatinib treatment duration is related to decreased estimated glomerular filtration rate in chronic myeloid leukemia patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2011;22(9):2073-2079. doi:10.1093/annonc/mdq715.
410. Kitiyakara C, Atichartakarn V. Renal failure associated with a specific inhibitor of BCR-ABL tyrosine kinase, STI 571. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2002;17(4):685-687. doi:10.1093/ndt/17.4.685.
411. Gafter-Gvili A, Ram R, Gafter U, Shpilberg O, Raanani P. Renal failure associated with tyrosine kinase inhibitors-case report and review of the literature. *Leuk Res.* 2010;34(1):123-127. doi:10.1016/j.leukres.2009.07.009
412. de Oliveira RA, Marques IDB, Seguro AC, Andrade L. Electrolyte disturbances and acute kidney injury induced by imatinib therapy. *NDT Plus.* 2009;2(1):27-29. doi:10.1093/ndtplus/sfn188.
413. Pou M, Saval N, Vera M, *et al.* Acute renal failure secondary to imatinib mesylate treatment in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2003;44(7):1239-1241. doi:10.1080/1042819031000079140.
414. Al Aly Z, Philoctète Ashley JM, Gellens ME, González EA. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient treated with imatinib mesylate: true association or mere coincidence? *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2005;45(4):762-768. doi:10.1053/j.ajkd.2004.12.017.
415. Ojeda-Uribe M, Merieau S, Guillon M, *et al.* Secondary thrombotic microangiopathy in two patients with Philadelphia-positive hematological malignancies treated with imatinib mesylate. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* 2016;22(2):361-370. doi:10.1177/1078155214568580.
416. Foringer JR, Verani RR, Tjia VM, Finkel KW, Samuels JA, Guntupalli JS. Acute renal failure secondary to imatinib mesylate treatment in prostate cancer. *Ann Pharmacother.* 2005;39(12):2136-2138. doi:10.1345/aph.1G131
417. Ruebner RL, Copelovitch L, Evageliou NF, Denburg MR, Belasco JB, Kaplan BS. Nephrotic syndrome associated with tyrosine kinase inhibitors for pediatric malignancy: case series and review of the literature. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(5):863-869. doi:10.1007/s00467-013-2696-0.
418. Sakurai M, Kikuchi T, Karigane D, *et al.* Renal dysfunction and anemia associated with long-term imatinib treatment in patients with chronic myelogenous leukemia. *Int J Hematol.* 2019;109(3):292-298. doi:10.1007/s12185-019-02596-z.
419. Iyoda M, Shibata T, Wada Y, *et al.* Long- and short-term treatment with imatinib attenuates the development of chronic kidney disease in experimental anti-glomerular basement membrane nephritis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2013;28(3):576-584. doi:10.1093/ndt/gfs414.
420. Omote S, Matsuoka N, Arakawa H, Nakanishi T, Tamai I. Effect of tyrosine kinase inhibitors on renal handling of creatinine by MATE1. *Sci Rep.* 2018;8(1):9237. doi:10.1038/s41598-018-27672-y.
421. Vidal-Petiot E, Rea D, Serrano F, *et al.* Imatinib Increases Serum Creatinine by Inhibiting Its Tubular Secretion in a Reversible Fashion in Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016;16(3):169-174. doi:10.1016/j.clml.2015.12.001.
422. Emadi E, Abdoli N, Ghanbarinejad V, *et al.* The potential role of mitochondrial impairment in the pathogenesis of imatinib-induced renal injury. *Heliyon.* 2019;5(6):e01996. doi:10.1016/j.heliyon.2019.e01996.
423. Ren X, Qin Y, Huang X, Zuo L, Jiang Q. Assessment of chronic renal injury in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase receiving tyrosine kinase inhibitors. *Ann Hematol.* 2019;98(7):1627-1640. doi:10.1007/s00277-019-03690-2.
424. Yilmaz M, Lahoti A, O'Brien S, *et al.* Estimated glomerular filtration rate changes in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Cancer.* 2015;121(21):3894-3904. doi:10.1002/cncr.29587

425. Tong W-G, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Imatinib front-line therapy is safe and effective in patients with chronic myelogenous leukemia with pre-existing liver and/or renal dysfunction. *Cancer*. 2010;116(13):3152-3159. doi:10.1002/cncr.25071.
426. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood*. 2007;109(6):2303-2309. doi:10.1182/blood-2006-09-047266.
427. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlag N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood*. 2007;109(12):5143-5150. doi:10.1182/blood-2006-11-056028.
428. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2531-2541. doi:10.1056/NEJMoa055229.
429. Guilhot F, Apperley J, Kim D-W, et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood*. 2007;109(10):4143-4150. doi:10.1182/blood-2006-09-046839.
430. Holstein SA, Stokes JB, Hohl RJ. Renal failure and recovery associated with second-generation Bcr-Abl kinase inhibitors in imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia. *Leuk Res*. 2009;33(2):344-347. doi:10.1016/j.leukres.2008.07.029.
431. Ozkurt S, Temiz G, Acikalın MF, Soydan M. Acute renal failure under dasatinib therapy. *Ren Fail*. 2010;32(1):147-149. doi:10.3109/08860220903391226.
432. Sonmez M, Ovali E, Omay SB. Tumor lysis syndrome during treatment with AMN107 (nilotinib) in a patient with chronic myelogenous leukemia accelerated phase. *J Clin Pharm Ther*. 2008;33(1):91-92. doi:10.1111/j.1365-2710.2008.00873.x.
433. Hua J, Iwaki Y, Inoue M, Hagihara M. Tumor lysis syndrome soon after treatment with hydroxyurea followed by nilotinib in two patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Int J Hematol*. 2013;98(2):243-246. doi:10.1007/s12185-013-1356-2.
434. Iyoda M, Shibata T, Hirai Y, Kuno Y, Akizawa T. Nilotinib attenuates renal injury and prolongs survival in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(8):1486-1496. doi:10.1681/ASN.2010111158.
435. Nader MA, Attia GM. Beneficial effects of nilotinib, tyrosine kinase inhibitor on cyclosporine-A induced renal damage in rats. *Int Immunopharmacol*. 2016;33:1-7. doi:10.1016/j.intimp.2016.01.022.
436. Molica M, Scalzulli E, Colafigli G, et al. Changes in estimated glomerular filtration rate in chronic myeloid leukemia patients treated front line with available TKIs and correlation with cardiovascular events. *Ann Hematol*. 2018;97(10):1803-1808. doi:10.1007/s00277-018-3375-9.
437. Hino A, Yoshida H, Tada Y, et al. Changes from imatinib mesylate to second generation tyrosine kinase inhibitors improve renal impairment with imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *Int J Hematol*. 2016;104(5):605-611. doi:10.1007/s12185-016-2071-6.
438. eMC TeMC. Bosulif. SPC. Datapharm Communications Limited. <http://www.medicines.org.uk/emc/print-document?documentId=27795>. Published 2015.
439. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Kim D-W, et al. Effects of Bosutinib Treatment on Renal Function in Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(10):684-695. doi:10.1016/j.clml.2017.06.001.
440. (Pfizer). Ficha técnica EMA de Bosulif®. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002373/WC500141721.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf).
441. Onaka T, Takahashi N, Miura M, Yonezawa A, Imada K, Sawada K. Pharmacokinetics of nilotinib in imatinib-resistant/intolerant chronic myeloid leukemia patients on hemodialysis for chronic renal failure. *Am J Hematol*. 2012;87(4):451. doi:10.1002/ajh.23125.
442. eMC TeMC. Iclusig. SPC. Datapharm Communications limited. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28145>. Published 2015.
443. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121(8):1047-1060. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704.
444. Kim TD, le Coutre P, Schwarz M, et al. Clinical cardiac safety profile of nilotinib. *Haematologica*. 2012;97(6):883-889. doi:10.3324/haematol.2011.058776.
445. Dorer DJ, Knickerbocker RK, Baccarani M, et al. Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: Multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. *Leuk Res*. 2016;48:84-91. doi:10.1016/j.leukres.2016.07.007.
446. Kerkeleä R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med*. 2006;12(8):908-916. doi:10.1038/nm1446.
447. Atallah E, Durand J-B, Kantarjian H, Cortes J. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood*. 2007;110(4):1233-1237. doi:10.1182/blood-2007-01-070144.
448. Gugliotta G, Castagnetti F, Breccia M, et al. Long-term outcome of a phase 2 trial with nilotinib 400 mg twice daily in first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2015;100(9):1146-1150. doi:10.3324/haematol.2015.129221.
449. Kantarjian HM, Cortes JE, Kim D-W, et al. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2014;123(9):1309-1318. doi:10.1182/blood-2013-07-513937.
450. Lipton JH, Bryden P, Sidhu MK, et al. Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in the third-line setting, for chronic-phase chronic myelogenous leukemia after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Res*. 2015;39(1):58-64. doi:10.1016/j.leukres.2014.10.005.
451. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Scherthaner G-H, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol*. 2011;86(7):533-539. doi:10.1002/ajh.22037.
452. Le Coutre P, Rea D, Abruzzese E, et al. Severe peripheral arterial disease during nilotinib therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(17):1347-1348. doi:10.1093/jnci/djr292.
453. le Coutre PD, Hughes TP, Mahon F-X, et al. Low incidence of peripheral arterial disease in patients receiving dasatinib in clinical trials. *Leukemia*. 2016;30(7):1593-1596. doi:10.1038/leu.2015.352.
454. Cortes JE, Jean Khoury H, Kantarjian H, et al. Long-term evaluation of cardiac and vascular toxicity in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias treated with bosutinib. *Am J Hematol*. 2016;91(6):606-616. doi:10.1002/ajh.24360.
455. Saglio G, le Coutre P, Cortes J, et al. Evaluation of cardiovascular ischemic event rates in dasatinib-treated patients using standardized incidence ratios. *Ann Hematol*. 2017;96(8):1303-1313. doi:10.1007/s00277-017-3012-z.
456. Giles FJ, Rea D, Rosti G, et al. Impact of age on efficacy and toxicity of nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENEST1st subanalysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(8):1585-1596. doi:10.1007/s00432-017-2402-x.
457. Valent P, Hadzijušufovic E, Hoermann G, et al. Risk factors and mechanisms contributing to TKI-induced vascular events in patients with CML. *Leuk Res*. 2017;59:47-54. doi:10.1016/j.leukres.2017.05.008.
458. Bocchia M, Galimberti S, Aprile L, et al. Genetic predisposition and induced pro-inflammatory/pro-oxidative status may play a role in increased atherothrombotic events in nilotinib treated chronic myeloid leukemia patients. *Oncotarget*. 2016;7(44):72311-72321. doi:10.18632/oncotarget.11100.
459. Price KE, Saleem N, Lee G, Steinberg M. Potential of ponatinib to treat chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *Onco Targets Ther*. 2013;6:1111-1118. doi:10.2147/OTT.S36980.
460. Breccia M, Pregnò P, Spallarossa P, et al. Identification, prevention and management of cardiovascular risk in chronic myeloid leukaemia patients candidate to ponatinib: an expert opinion. *Ann Hematol*. 2017;96(4):549-558. doi:10.1007/s00277-016-2820-x.
461. Müller MC, Cortes JE, Kim D-W, et al. Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations. *Blood*. 2009;114(24):4944-4953. doi:10.1182/blood-2009-04-214221.
462. Jain P, Kantarjian H, Sasaki K, et al. Analysis of 2013 European LeukaemiaNet (ELN) responses in chronic phase CML across four frontline TKI modalities and impact on clinical outcomes. *Br J Haematol*. 2016;173(1):114-126. doi:10.1111/bjh.13936.
463. Tam CS, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Failure to achieve a major cytogenetic response by 12 months defines inadequate response in patients receiving nilotinib or dasatinib as second or subsequent line therapy for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2008;112(3):516-518. doi:10.1182/blood-2008-02-141580.
464. Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G, et al. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia*. 2010;24(7):1299-1301. doi:10.1038/leu.2010.110.
465. Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, et al. Safety and efficacy of second-line bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia over a five-year period: final results of a phase I/II study. *Haematologica*. 2018;103(8):1298-1307. doi:10.3324/haematol.2017.171249.
466. Quintás-Cardama A, Cortes JE, O'Brien S, et al. Dasatinib early intervention after cytogenetic or hematologic resistance to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2009;115(13):2912-2921. doi:10.1002/cncr.24325.
467. Parker WT, Ho M, Scott HS, Hughes TP, Branford S. Poor response to second-line kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia patients with multiple low-level mutations, irrespective of their resistance profile. *Blood*. 2012;119(10):2234-2238. doi:10.1182/blood-2011-08-375535.
468. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Outcome of patients with chronic myeloid leukemia with multiple ABL1 kinase domain mutations receiving tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica*. 2011;96(6):918-921. doi:10.3324/haematol.2010.039321.
469. Branford S, Kim D-W, Soverini S, et al. Initial molecular response at 3 months may predict both response and

- event-free survival at 24 months in imatinib-resistant or -intolerant patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with nilotinib. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(35):4323-4329. doi:10.1200/JCO.2011.40.5217.
470. Kim DD, Lee H, Kamel-Reid S, Lipton JH. BCR-ABL1 transcript at 3 months predicts long-term outcomes following second generation tyrosine kinase inhibitor therapy in the patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase who failed Imatinib. *Br J Haematol*. 2013;160(5):630-639. doi:10.1111/bjh.12187.
471. García-Gutiérrez V, Milojkovic D, Hernandez-Boluda JC, et al. Safety and efficacy of bosutinib in fourth-line therapy of chronic myeloid leukemia patients. *Ann Hematol*. 2019;98(2):321-330. doi:10.1007/s00277-018-3507-2.
472. Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood*. 2009;114(20):4361-4368. doi:10.1182/blood-2009-05-221531.
473. Russo Rossi A, Breccia M, Abruzzese E, et al. Outcome of 82 chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or dasatinib after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica*. 2013;98(3):399-403. doi:10.3324/haematol.2012.064337.
474. Saußele S, Silver RT. Management of chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Ann Hematol*. 2015;94 Suppl 2:S159-65. doi:10.1007/s00277-015-2324-0.
475. Tardieu S, Brun-Strang C, Berthaud P, et al. Management of chronic myeloid leukemia in France: a multicentered cross-sectional study on 538 patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14(8):545-553. doi:10.1002/pds.1046.
476. Höglund M, Sandin F, Hellström K, et al. Tyrosine kinase inhibitor usage, treatment outcome, and prognostic scores in CML: report from the population-based Swedish CML registry. *Blood*. 2013;122(7):1284-1292. doi:10.1182/blood-2013-04-495598.
477. Specchia G, Pugno P, Nicolosi M, et al. Chronic Myeloid Leukemia Italian Multicenter Observational Study (CML-IT-MOS): Clinical Characteristics of Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients Treated in Real-Life between 2012 and 2016 in 66 Italian Hematology Centers of the Gimema Study Group. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):45. doi:10.1182/blood-2018-99-116648.
478. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia*. 2015;29(6):1336-1343. doi:10.1038/leu.2015.73.
479. Söderlund S, Dahlén T, Sandin F, et al. Advanced phase chronic myeloid leukaemia (CML) in the tyrosine kinase inhibitor era - a report from the Swedish CML register. *Eur J Haematol*. 2017;98(1):57-66. doi:10.1111/ejh.12785.
480. Speck B, Bortin MM, Champlin R, et al. Allogeneic bone-marrow transplantation for chronic myelogenous leukaemia. *Lancet (London, England)*. 1984;1(8378):665-668. doi:10.1016/s0140-6736(84)92179-2.
481. Kantarjian HM, Dixon D, Keating MJ, et al. Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 1988;61(7):1441-1446. doi:10.1002/1097-0142(19880401)61:7<1441::aid-cncr2820610727>3.0.co;2-c.
482. Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J, eds. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumours. International Agency for research on Cancer; 2001.
483. Lauseker M, Bachl K, Turkina A, et al. Prognosis of patients with chronic myeloid leukemia presenting in advanced phase is defined mainly by blast count, but also by age, chromosomal aberrations and hemoglobin. *Am J Hematol*. 2019;94(11):1236-1243. doi:10.1002/ajh.25628.
484. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive, accelerated-phase chronic myelogenous leukemia with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2002;8(7):2167-2176.
485. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood*. 2002;99(6):1928-1937. doi:10.1182/blood.v99.6.1928.
486. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, et al. Survival benefit with imatinib mesylate therapy in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia—comparison with historic experience. *Cancer*. 2005;103(10):2099-2108. doi:10.1002/cncr.21032.
487. Palandri F, Castagnetti F, Alimena G, et al. The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600 mg: the GIMEMA CML Working Party experience after a 7-year follow-up. *Haematologica*. 2009;94(2):205-212. doi:10.3324/haematol.13529.
488. Jiang Q, Xu L-P, Liu D-H, et al. Imatinib mesylate versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in the accelerated phase. *Blood*. 2011;117(11):3032-3040. doi:10.1182/blood-2010-09-308510.
489. Rea D, Etienne G, Nicolini F, et al. First-line imatinib mesylate in patients with newly diagnosed accelerated phase-chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012;26(10):2254-2259. doi:10.1038/leu.2012.92.
490. Ohanian M, Kantarjian HM, Quintas-Cardama A, et al. Tyrosine kinase inhibitors as initial therapy for patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14(2):155-162.e1. doi:10.1016/j.clml.2013.08.008.
491. Furtado VF, Santos GR, de Carvalho DS, Staziaki PV, Pasquini R, Funke VAM. Accelerated phase chronic myeloid leukemia: evaluation of clinical criteria as predictors of survival, major cytogenetic response and progression to blast phase. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015;37(5):341-347. doi:10.1016/j.bjhh.2015.07.004.
492. Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood*. 2012;119(9):1981-1987. doi:10.1182/blood-2011-08-358135.
493. le Coutre PD, Giles FJ, Hochhaus A, et al. Nilotinib in patients with Ph chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Leukemia*. 2012;26(6):1189-1194. doi:10.1038/leu.2011.323.
494. Apperley JF, Cortes JE, Kim D-W, et al. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: the START a trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(21):3472-3479. doi:10.1200/JCO.2007.14.3339.
495. Kantarjian H, Cortes J, Kim D-W, et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. *Blood*. 2009;113(25):6322-6329. doi:10.1182/blood-2008-11-186817.
496. Gambacorti-Passerini C, Kantarjian HM, Kim D-W, et al. Long-term efficacy and safety of bosutinib in patients with advanced leukemia following resistance/intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*. 2015;90(9):755-768. doi:10.1002/ajh.24034.
497. Jiang Q, Yu L, Qin Y-Z, Lai Y-Y, Huang X-J. Comparison of the Outcome between Newly Diagnosed Patients in the Accelerated Phase and Chronic Phase with Chronic Myeloid Leukemia Treated with Frontline Tyrosine Kinase Inhibitors. *Blood*. 2017;130(Supplement 1):2876. doi:10.1182/blood.V130.Suppl\_1.2876.2876.
498. Balsat M, Alcazer V, Etienne G, et al. First-Line Second Generation Tyrosine Kinase Inhibitors in Newly Diagnosed Accelerated Phase Chronic Myeloid Leukemia Patients. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):48. doi:10.1182/blood-2018-99-113058.
499. Masarova L, Cortes JE, Patel KP, et al. Phase 2 study of nilotinib 400 Mg Twice Daily in Newly Diagnosed Patients with Accelerated Phase of Chronic Myeloid Leukemia, Results after 5.7 Years of Follow-up. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):3011. doi:10.1182/blood-2018-99-120155.
500. Barrett AJ, Ito S. The role of stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia in the 21st century. *Blood*. 2015;125(21):3230-3235. doi:10.1182/blood-2014-10-567784.
501. Craddock CF. We do still transplant CML, don't we? *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2018;2018(1):177-184. doi:10.1182/asheducation-2018.1.177.
502. Bonifacio M, Stagno F, Scaffidi L, Krampera M, Di Raimondo F. Management of Chronic Myeloid Leukemia in Advanced Phase. *Front Oncol*. 2019;9:1132. doi:10.3389/fonc.2019.01132.
503. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28 Suppl 4:iv41-iv51. doi:10.1093/annonc/mdx219.
504. Lee SJ, Kukreja M, Wang T, et al. Impact of prior imatinib mesylate on the outcome of hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2008;112(8):3500-3507. doi:10.1182/blood-2008-02-141689.
505. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood*. 2010;115(10):1880-1885. doi:10.1182/blood-2009-08-237115.
506. Oyekunle A, Zander AR, Binder M, et al. Outcome of allogeneic SCT in patients with chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Ann Hematol*. 2013;92(4):487-496. doi:10.1007/s00277-012-1650-8.
507. Passweg JR, Walker I, Sobocinski KA, Klein JP, Horowitz MM, Giralt SA. Validation and extension of the EBMT Risk Score for patients with chronic myeloid leukaemia (CML) receiving allogeneic haematopoietic stem cell transplants. *Br J Haematol*. 2004;125(5):613-620. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.04955.x.
508. Hughes TP, Goh Y-T, Ottmann OG, et al. Expanded Phase 1 Study of ABL001, a Potent, Allosteric Inhibitor of BCR-ABL, Reveals Significant and Durable Responses in Patients with CML-Chronic Phase with Failure of Prior TKI Therapy. *Blood*. 2016;128(22):625. doi:10.1182/blood.V128.22.625.625.
509. Ceccacci E, Minucci S. Inhibition of histone deacetylases in cancer therapy: lessons from leukaemia. *Br J Cancer*. 2016;114(6):605-611. doi:10.1038/bjc.2016.36.
510. West AC, Johnstone RW. New and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment. *J Clin Invest*. 2014;124(1):30-39. doi:10.1172/JCI69738.
511. Okabe S, Tauchi T, Kimura S, et al. Combining the ABL1 kinase inhibitor ponatinib and the histone deacetylase



- inhibitor vorinostat: a potential treatment for BCR-ABL-positive leukemia. PLoS One. 2014;9(2):e89080. doi:10.1371/journal.pone.0089080.
512. Zaritskey A, Alimena G, Konopka L, et al. A Phase II Study of Oral Panobinostat (LBH589) for Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML) with Resistance to  $\geq 2$  BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors. Blood. 2008;112(11):4254. doi:10.1182/blood.V112.11.4254.4254.
513. Okabe S, Tauchi T, Tanaka Y, Kimura S, Maekawa T, Ohyashiki K. Activity of histone deacetylase inhibitors and an Aurora kinase inhibitor in BCR-ABL-expressing leukemia cells: Combination of HDAC and Aurora inhibitors in BCR-ABL-expressing cells. Cancer Cell Int. 2013;13(1):32. doi:10.1186/1475-2867-13-32.
514. Goff DJ, Court Recart A, Sadarangani A, et al. A Pan-BCL2 inhibitor renders bone-marrow-resident human leukemia stem cells sensitive to tyrosine kinase inhibition. Cell Stem Cell. 2013;12(3):316-328. doi:10.1016/j.stem.2012.12.011.
515. Ko TK, Chuah CTH, Huang JWJ, Ng K-P, Ong ST. The BCL2 inhibitor ABT-199 significantly enhances imatinib-induced cell death in chronic myeloid leukemia progenitors. Oncotarget. 2014;5(19):9033-9038. doi:10.18632/oncotarget.1925.
516. Chen M, Gallipoli P, DeGeer D, et al. Targeting primitive chronic myeloid leukemia cells by effective inhibition of a new AHI-1-BCR-ABL-JAK2 complex. J Natl Cancer Inst. 2013;105(6):405-423. doi:10.1093/jnci/djt006.
517. Ruggiu M, Oberkamp F, Ghez D, et al. Azacytidine in combination with tyrosine kinase inhibitors induced durable responses in patients with advanced phase chronic myelogenous leukemia. Leuk Lymphoma. 2018;59(7):1659-1665. doi:10.1080/10428194.2017.1397666.
518. Gontarewicz A, Balabanov S, Keller G, et al. Simultaneous targeting of Aurora kinases and Bcr-Abl kinase by the small molecule inhibitor PHA-739358 is effective against imatinib-resistant BCR-ABL mutations including T315I. Blood. 2008;111(8):4355-4364. doi:10.1182/blood-2007-09-113175.
519. Meulenbeld HJ, Mathijssen RH, Verweij J, de Wit R, de Jonge MJ. Danusertib, an aurora kinase inhibitor. Expert Opin Investig Drugs. 2012;21(3):383-393. doi:10.1517/13543784.2012.652303.
520. Giles FJ, Swords RT, Nagler A, et al. MK-0457, an Aurora kinase and BCR-ABL inhibitor, is active in patients with BCR-ABL T315I leukemia. Leukemia. 2013;27(1):113-117. doi:10.1038/leu.2012.186.
521. Perrotti D, Jamieson C, Goldman J, Skorski T. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. J Clin Invest. 2010;120(7):2254-2264. doi:10.1172/JCI41246.
522. Chereda B, Melo J V. Natural course and biology of CML. Ann Hematol. 2015;94 Suppl 2:S107-21. doi:10.1007/s00277-015-2325-z.
523. Skorski T. Oncogenic tyrosine kinases and the DNA-damage response. Nat Rev Cancer. 2002;2(5):351-360. doi:10.1038/nrc799.
524. Koptyra M, Falinski R, Nowicki MO, et al. BCR/ABL kinase induces self-mutagenesis via reactive oxygen species to encode imatinib resistance. Blood. 2006;108(1):319-327. doi:10.1182/blood-2005-07-2815.
525. Nowicki MO, Falinski R, Koptyra M, et al. BCR/ABL oncogenic kinase promotes unfaithful repair of the reactive oxygen species-dependent DNA double-strand breaks. Blood. 2004;104(12):3746-3753. doi:10.1182/blood-2004-05-1941.
526. Soverini S, Gnani A, Colarossi S, et al. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. Blood. 2009;114(10):2168-2171. doi:10.1182/blood-2009-01-197186.
527. Sattler M, Verma S, Shrikhande G, et al. The BCR/ABL tyrosine kinase induces production of reactive oxygen species in hematopoietic cells. J Biol Chem. 2000;275(32):24273-24278. doi:10.1074/jbc.M002094200.
528. Hehlmann R. How I treat CML blast crisis. Blood. 2012;120(4):737-747. doi:10.1182/blood-2012-03-380147.
529. Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. Acta Haematol. 2002;107(2):76-94. doi:10.1159/000046636.
530. Mitelman F, Levan G, Nilsson PG, Brandt L. Non-random karyotypic evolution in chronic myeloid leukemia. Int J cancer. 1976;18(1):24-30. doi:10.1002/ijc.2910180105.
531. Alimena G, De Cuija MR, Diverio D, Gastaldi R, Nanni M. The karyotype of blastic crisis. Cancer Genet Cytogenet. 1987;26(1):39-50. doi:10.1016/0165-4608(87)90131-2.
532. Chen Z, Cortes JE, Jorgensen JL, et al. Differential impact of additional chromosomal abnormalities in myeloid vs lymphoid blast phase of chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. Leukemia. 2016;30(7):1606-1609. doi:10.1038/leu.2016.6.
533. Haaß W, Kleiner H, Weiß C, et al. Clonal Evolution and Blast Crisis Correlate with Enhanced Proteolytic Activity of Separase in BCR-ABL b3a2 Fusion Type CML under Imatinib Therapy. PLoS One. 2015;10(6):e0129648. doi:10.1371/journal.pone.0129648.
534. Gong Z, Medeiros LJ, Cortes JE, et al. Cytogenetics-based risk prediction of blastic transformation of chronic myeloid leukemia in the era of TKI therapy. Blood Adv. 2017;1(26):2541-2552. doi:10.1182/bloodadvances.2017011858.
535. Soverini S, Martinelli G, Rosti G, et al. ABL mutations in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients with up-front cytogenetic resistance to imatinib are associated with a greater likelihood of progression to blast crisis and shorter survival: a study by the GIMEMA Working Party on Ch. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2005;23(18):4100-4109. doi:10.1200/JCO.2005.05.531.
536. Prokocimer M, Rotter V. Structure and function of p53 in normal cells and their aberrations in cancer cells: projection on the hematologic cell lineages. Blood. 1994;84(8):2391-2411.
537. Sill H, Goldman JM, Cross NC. Homozygous deletions of the p16 tumor-suppressor gene are associated with lymphoid transformation of chronic myeloid leukemia. Blood. 1995;85(8):2013-2016.
538. Grossmann V, Kohlmann A, Zenger M, et al. A deep-sequencing study of chronic myeloid leukemia patients in blast crisis (BC-CML) detects mutations in 76.9% of cases. Leukemia. 2011;25(3):557-560. doi:10.1038/leu.2010.298.
539. Roche-Lestienne C, Deluche L, Corm S, et al. RUNX1 DNA-binding mutations and RUNX1-PRDM16 cryptic fusions in BCR-ABL+ leukemias are frequently associated with secondary trisomy 21 and may contribute to clonal evolution and imatinib resistance. Blood. 2008;111(7):3735-3741. doi:10.1182/blood-2007-07-102533.
540. Mullighan CG, Miller CB, Radtke I, et al. BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros. Nature. 2008;453(7191):110-114. doi:10.1038/nature06866.
541. Zheng C, Li L, Haak M, et al. Gene expression profiling of CD34+ cells identifies a molecular signature of chronic myeloid leukemia blast crisis. Leukemia. 2006;20(6):1028-1034. doi:10.1038/sj.leu.2404227.
542. Radich JP, Dai H, Mao M, et al. Gene expression changes associated with progression and response in chronic myeloid leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(8):2794-2799. doi:10.1073/pnas.0510423103.
543. Jamieson CHM, Ailles LE, Dylla SJ, et al. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. N Engl J Med. 2004;351(7):657-667. doi:10.1056/NEJMoa040258.
544. Oehler VG, Yeung KY, Choi YE, Bumgarner RE, Raftery AE, Radich JP. The derivation of diagnostic markers of chronic myeloid leukemia progression from microarray data. Blood. 2009;114(15):3292-3298. doi:10.1182/blood-2009-03-212969.
545. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. Blood. 2002;99(10):3530-3539. doi:10.1182/blood.v99.10.3530.
546. Cortes J, Kim D-W, Raffoux E, et al. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. Leukemia. 2008;22(12):2176-2183. doi:10.1038/leu.2008.221.
547. Saglio G, Hochhaus A, Goh YT, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: efficacy and tolerability of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily. Cancer. 2010;116(16):3852-3861. doi:10.1002/cncr.25123.
548. Porkka K, Koskenvesa P, Lundán T, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. Blood. 2008;112(4):1005-1012. doi:10.1182/blood-2008-02-140665.
549. Giles FJ, Kantarjian HM, le Coutre PD, et al. Nilotinib is effective in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase. Leukemia. 2012;26(5):959-962. doi:10.1038/leu.2011.355.
550. Fruehauf S, Topaly J, Buss EC, et al. Imatinib combined with mitoxantrone/etoposide and cytarabine is an effective induction therapy for patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. Cancer. 2007;109(8):1543-1549. doi:10.1002/cncr.22535.
551. Oki Y, Kantarjian HM, Gharibyan V, et al. Phase II study of low-dose decitabine in combination with imatinib mesylate in patients with accelerated or myeloid blastic phase of chronic myelogenous leukemia. Cancer. 2007;109(5):899-906. doi:10.1002/cncr.22470.
552. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. A pilot study of imatinib, low-dose cytarabine and idarubicin for patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast phase. Leuk Lymphoma. 2007;48(2):283-289. doi:10.1080/10428190601075973.
553. Cortes J, Jabbour E, Daley GQ, et al. Phase 1 study of lonafarnib (SCH 66336) and imatinib mesylate in patients with chronic myeloid leukemia who have failed prior single-agent therapy with imatinib. Cancer. 2007;110(6):1295-1302. doi:10.1002/cncr.22901.
554. Fang B, Li N, Song Y, Han Q, Zhao RC. Standard-dose imatinib plus low-dose homoharringtonine and granulocyte colony-stimulating factor is an effective induction therapy for patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis who have failed prior single-agent therapy with imatinib. Ann Hematol. 2010;89(11):1099-1105. doi:10.1007/s00277-010-0991-4.
555. Rea D, Legros L, Raffoux E, et al. High-dose imatinib mesylate combined with vincristine and dexamethasone (DIV regimen) as induction therapy in patients with resistant Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia and lymphoid blast crisis of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2006;20(3):400-403. doi:10.1038/sj.leu.2404115.
556. Deau B, Nicolini FE, Guilhot J, et al. The addition of daunorubicin to imatinib mesylate in combination with

- cytarabine improves the response rate and the survival of patients with myeloid blast crisis chronic myelogenous leukemia (AFR01 study). *Leuk Res.* 2011;35(6):777-782. doi:10.1016/j.leukres.2010.11.004.
557. Milojkovic D, Ibrahim A, Reid A, Foroni L, Apperley J, Marin D. Efficacy of combining dasatinib and FLAG-IDA for patients with chronic myeloid leukemia in blastic transformation. *Haematologica.* 2012;97(3):473-474. doi:10.3324/haematol.2011.057513.
558. Strati P, Kantarjian H, Thomas D, et al. HCVAD plus imatinib or dasatinib in lymphoid blastic phase chronic myeloid leukemia. *Cancer.* 2014;120(3):373-380. doi:10.1002/cncr.28433.
559. Ghez D, Micol J-B, Pasquier F, et al. Clinical efficacy of second generation tyrosine kinase inhibitor and 5-azacytidine combination in chronic myelogenous leukaemia in myeloid blast crisis. *Eur J Cancer.* 2013;49(17):3666-3670. doi:10.1016/j.ejca.2013.07.147.
560. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transpla. *Haematologica.* 2006;91(4):513-521..
561. Saussele S, Lauseker M, Müller MC, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in the Imatinib-Era: Update on the Survival Outcome Following Allogeneic HSCT after Imatinib Failure; Results of the German CML Study IV. *Blood.* 2014;124(21):2567. doi:10.1182/blood.V124.21.2567.2567.
562. Jiang H, Xu L-P, Liu D-H, et al. Allogeneic hematopoietic SCT in combination with tyrosine kinase inhibitor treatment compared with TKI treatment alone in CML blast crisis. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(9):1146-1154. doi:10.1038/bmt.2014.146.
563. Gratwohl A, Pfirrmann M, Zander A, et al. Long-term outcome of patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a randomized comparison of stem cell transplantation with drug treatment. *Leukemia.* 2016;30(3):562-569. doi:10.1038/leu.2015.281.
564. Lübking A, Dreimane A, Sandin F, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in the TKI era: population-based data from the Swedish CML registry. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(11):1764-1774. doi:10.1038/s41409-019-0513-5.
565. Ma Y-R, Huang X-J, Xu Z-L, et al. Transplantation from haploidentical donor is not inferior to that from identical sibling donor for patients with chronic myeloid leukemia in blast crisis or chronic phase from blast crisis. *Clin Transplant.* 2016;30(9):994-1001. doi:10.1111/ctr.12779.
566. Gratwohl A, Heim D. Current role of stem cell transplantation in chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009;22(3):431-443. doi:10.1016/j.beha.2009.05.002.
567. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Sudden blastic transformation in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Blood.* 2006;107(2):480-482. doi:10.1182/blood-2005-05-1816.
568. Gratwohl A, Baldomero H, Passweg J. The role of hematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol.* 2015;94 Suppl 2:S177-86. doi:10.1007/s00277-015-2313-3.
569. Kaeda J, O'Shea D, Szydlo RM, et al. Serial measurement of BCR-ABL transcripts in the peripheral blood after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia: an attempt to define patients who may not require further therapy. *Blood.* 2006;107(10):4171-4176. doi:10.1182/blood-2005-08-3320
570. Mahon F-X. Discontinuation of tyrosine kinase therapy in CML. *Ann Hematol.* 2015;94 Suppl 2:S187-93. doi:10.1007/s00277-015-2320-4.
571. Verma D, Kantarjian HM, Jones D, et al. Chronic myeloid leukemia (CML) with P190 BCR-ABL: analysis of characteristics, outcomes, and prognostic significance. *Blood.* 2009;114(11):2232-2235. doi:10.1182/blood-2009-02-204693.
572. Lucas CM, Harris RJ, Giannoudis A, Copland M, Slupsky JR, Clark RE. Cancerous inhibitor of PP2A (CIP2A) at diagnosis of chronic myeloid leukemia is a critical determinant of disease progression. *Blood.* 2011;117(24):6660-6668. doi:10.1182/blood-2010-08-304477.
573. Schoch C, Haferlach T, Kern W, et al. Occurrence of additional chromosome aberrations in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate. *Leukemia.* 2003;17(2):461-463. doi:10.1038/sj.leu.2402813.
574. Voskanyan A, Dietz CT, Fabarius AC, et al. Major route additional chromosomal aberrations (ACA) precede increase of blasts in chronic myeloid leukemia (LMC) independent of therapy. An analysis of LMC studies III, IIIA and IV. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesell. *Oncol Res Treat.* 2016:P201. <https://www.karger.com/Article/FullText/449050>.
575. Haferlach C, Bacher U, Schnittger S, Weiss T, Kern W, Haferlach T. Similar patterns of chromosome abnormalities in CML occur in addition to the Philadelphia chromosome with or without tyrosine kinase inhibitor treatment. *Leukemia.* 2010;24(3):638-640. doi:10.1038/leu.2009.222.
576. Hanfstein B, Müller MC, Hochhaus A. Response-related predictors of survival in CML. *Ann Hematol.* 2015;94 Suppl 2:S227-39. doi:10.1007/s00277-015-2327-x.
577. Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M, et al. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib. *Leukemia.* 2014;28(10):1988-1992. doi:10.1038/leu.2014.153.
578. Branford S, Yeung DT, Parker WT, 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):511-518. doi:10.1182/blood-2014-03-566323.
579. Deotare U, Kim DDH, Lipton JH. Management of Elderly Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in the Accelerated or Blastic Phase. *Drugs Aging.* 2016;33(5):335-345. doi:10.1007/s40266-016-0351-8.
580. Latagliata R, Breccia M, Carosino I, et al. "Real-life" results of front-line treatment with Imatinib in older patients ( $\geq 65$  years) with newly diagnosed chronic myelogenous leukemia. *Leuk Res.* 2010;34(11):1472-1475. doi:10.1016/j.leukres.2010.07.001.
581. Cortes J, Talpaz M, O'Brien S, et al. Effects of age on prognosis with imatinib mesylate therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. *Cancer.* 2003;98(6):1105-1113. doi:10.1002/cncr.11629.
582. Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Blood.* 2007;110(8):2828-2837. doi:10.1182/blood-2007-04-038943.
583. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet (London, England).* 1998;352(9134):1087-1092. doi:10.1016/s0140-6736(98)03030-x.
584. Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M, et al. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2007;109(11):4686-4692. doi:10.1182/blood-2006-11-055186.
585. Bornhäuser M, Kröger N, Schwerdtfeger R, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for chronic myelogenous leukaemia in the era of imatinib: a retrospective multicentre study. *Eur J Haematol.* 2006;76(1):9-17. doi:10.1111/j.0902-4441.2005.t01-1-EJH2321.x.
586. Jabbour E, Cortes J, Kantarjian HM, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with chronic myeloid leukemia and acute lymphocytic leukemia after Bcr-Abl kinase mutation-related imatinib failure. *Blood.* 2006;108(4):1421-1423. doi:10.1182/blood-2006-02-001933.
587. Duarte RF, Labopin M, Bader P, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(10):1525-1552. doi:10.1038/s41409-019-0516-2.
588. Kantarjian H, O'Brien S, Talpaz M, et al. Outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia post-imatinib mesylate failure. *Cancer.* 2007;109(8):1556-1560. doi:10.1002/cncr.22569.
589. Oehler VG, Radich JP, Storer B, et al. Randomized trial of allogeneic related bone marrow transplantation versus peripheral blood stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Biol blood marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2005;11(2):85-92. doi:10.1016/j.bbmt.2004.09.010.
590. Perz JB, Khorashad JS, Marin D, Apperley JF, Olavarria E. Imatinib preceding allogeneic stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia. *Haematologica.* 2006;91(8):1145-1146.
591. Chhabra S, Ahn KW, Hu Z-H, et al. Myeloablative vs reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood Adv.* 2018;2(21):2922-2936. doi:10.1182/bloodadvances.2018024844.
592. Warlick E, Ahn KW, Pedersen TL, 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):4083-4090. doi:10.1182/blood-2012-02-409763.
593. Copelan EA, Avalos BR, Ahn KW, et al. Comparison of outcomes of allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia with cyclophosphamide in combination with intravenous busulfan, oral busulfan, or total body irradiation. *Biol blood marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2015;21(3):552-558. doi:10.1016/j.bbmt.2014.12.010.
594. Radujkovic A, Dietrich S, Blok H-J, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Blast Crisis Chronic Myeloid Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors: A Retrospective Study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Biol blood marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2019;25(10):2008-2016. doi:10.1016/j.bbmt.2019.06.028.
595. Nicolini FE, Basak GW, Soverini S, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T315I BCR-ABL mutated leukemias. *Blood.* 2011;118(20):5697-5700. doi:10.1182/blood-2011-07-367326
596. Nicolini FE, Basak GW, Kim D-W, et al. Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation. *Cancer.* 2017;123(15):2875-2880. doi:10.1002/cncr.30558.

597. Goldman JM, Majhail NS, Klein JP, et al. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010;28(11):1888-1895. doi:10.1200/JCO.2009.26.7757.
598. Olavarria E, Siddique S, Griffiths MJ, et al. Posttransplantation imatinib as a strategy to postpone the requirement for immunotherapy in patients undergoing reduced-intensity allografts for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007;110(13):4614-4617. doi:10.1182/blood-2007-04-082990.
599. DeFilipp Z, Ancheta R, Liu Y, et al. Maintenance Tyrosine Kinase Inhibitors Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Chronic Myelogenous Leukemia: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Biol blood marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2020;26(3):472-479. doi:10.1016/j.bbmt.2019.10.017.
600. Radujkovic A, Guglielmi C, Bergantini S, et al. Donor Lymphocyte Infusions for Chronic Myeloid Leukemia Relapsing after Allogeneic Stem Cell Transplantation: May We Predict Graft-versus-Leukemia Without Graft-versus-Host Disease? *Biol blood marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2015;21(7):1230-1236. doi:10.1016/j.bbmt.2015.03.012.
601. Chalandon Y, Passweg JR, Guglielmi C, et al. Early administration of donor lymphocyte infusions upon molecular relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia: a study by the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Haematologica*. 2014;99(9):1492-1498. doi:10.3324/haematol.2013.100198.
602. Shanavas M, Messner HA, Kamel-Reid S, et al. A comparison of long-term outcomes of donor lymphocyte infusions and tyrosine kinase inhibitors in patients with relapsed CML after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14(1):87-92. doi:10.1016/j.clml.2013.09.010.
603. Savani BN, Montero A, Kurlander R, Childs R, Hensel N, Barrett AJ. Imatinib synergizes with donor lymphocyte infusions to achieve rapid molecular remission of CML relapsing after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(11):1009-1015. doi:10.1038/sj.bmt.1705167.
604. Lee S-E, Choi SY, Bang J-H, et al. Predictive factors for successful imatinib cessation in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Am J Hematol*. 2013;88(6):449-454. doi:10.1002/ajh.23427.
605. Pye SM, Cortes J, Ault P, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood*. 2008;111(12):5505-5508. doi:10.1182/blood-2007-10-114900.
606. Apperley J. Issues of imatinib and pregnancy outcome. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(10):1050-1058. doi:10.6004/jnccn.2009.0069.
607. Zamah AM, Mauro MJ, Druker BJ, et al. Will imatinib compromise reproductive capacity? *Oncologist*. 2011;16(10):1422-1427. doi:10.1634/theoncologist.2011-0137.
608. Ault P, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006;24(7):1204-1208. doi:10.1200/JCO.2005.04.6557.
609. Abruzzese E, Trawinska MM, Perrotti AP, De Fabritiis P. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1):e2014028. doi:10.4084/MJHID.2014.028.
610. Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. *Blood*. 2014;123(7):974-984. doi:10.1182/blood-2013-08-283580.
611. Neumann E. Ein Fall von Leukämie mit Erkrankungen des Knochenmarkes. *Arch Heilkd*. 1870.
612. Cole S, Kantarjian H, Ault P, Cortés JE. Successful completion of pregnancy in a patient with chronic myeloid leukemia without active intervention: a case report and review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9(4):324-327. doi:10.3816/CLM.2009.n.064.
613. Cortes J, O'Brien S, Ault P, et al. Pregnancy Outcomes among Patients with Chronic Myeloid Leukemia Treated with Dasatinib. *Blood*. 2008;112(11):3230. doi:10.1182/blood.V112.11.3230.3230.
614. Pavlovsky C, Giere I, Van Thillo G. Planned pregnancy in a chronic myeloid leukemia patient in molecular remission. *Case Rep Hematol*. 2012;2012:624590. doi:10.1155/2012/624590.
615. Kuwabara A, Babb A, Ibrahim A, et al. Poor outcome after reintroduction of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia who interrupt therapy on account of pregnancy without having achieved an optimal response. *Blood*. 2010;116(6):1014-1016. doi:10.1182/blood-2010-04-280206.
616. Abruzzese E, Trawinska MM, de Fabritiis P, Baccarani M. Management of pregnant chronic myeloid leukemia patients. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(8):781-791. doi:10.1080/17474086.2016.1205479.
617. Pallavee P, Samal R, Ghose S. Chronic myeloid leukaemia in pregnancy: call for guidelines. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(4):582-583. doi:10.1080/01443615.2018.1534815.
618. Abruzzese E, Turkina AG, Apperley JF, et al. Pregnancy Management in CML Patients: To Treat or Not to Treat? Report of 224 Outcomes of the European Leukemia Net (ELN) Database. *Blood*. 2019;134(Supplement\_1):498. doi:10.1182/blood-2019-124430.
619. Hijjiya N, Suttrop M. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents. *Blood*. 2019;133(22):2374-2384. doi:10.1182/blood.2018882233.
620. Athale U, Hijjiya N, Patterson BC, et al. Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(9):e27827. doi:10.1002/pbc.27827.
621. Millot F, Dupraz C, Guilhot J, et al. Additional cytogenetic abnormalities and variant t(9;22) at the diagnosis of childhood chronic myeloid leukemia: The experience of the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in Children and Adolescents. *Cancer*. 2017;123(18):3609-3616. doi:10.1002/cncr.30767.
622. McCafferty EH, Dhillon S, Deeks ED. Dasatinib: A Review in Pediatric Chronic Myeloid Leukemia. *Paediatr Drugs*. 2018;20(6):593-600. doi:10.1007/s40272-018-0319-8.
623. Hijjiya N, Maschan A, Rizzari C, et al. Phase 2 study of nilotinib in pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2019;134(23):2036-2045. doi:10.1182/blood.2019000069.
624. Boddu D, Thankamony P, Guruprasad CS, Nair M, Rajeswari B, Seetharam S. Effect of imatinib on growth in children with chronic myeloid leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2019;36(4):189-197. doi:10.1080/08880018.2019.1610119.
625. de Bruijn CMA, Millot F, Suttrop M, et al. Discontinuation of imatinib in children with chronic myeloid leukaemia in sustained deep molecular remission: results of the STOP IMAPED study. *Br J Haematol*. 2019;185(4):718-724. doi:10.1111/bjh.15826.
626. Shima H, Kada A, Tanizawa A, et al. Discontinuation of Tyrosine Kinase Inhibitor in Children with Chronic Myeloid Leukemia (JPLSG STKI-14 study). *Blood*. 2019;134(1):25. doi:10.1182/blood-2019-122623.
627. Millot F, Maledon N, Guilhot J, Güneş AM, Kalwak K, Suttrop M. Favourable outcome of de novo advanced phases of childhood chronic myeloid leukaemia. *Eur J Cancer*. 2019;115:17-23. doi:10.1016/j.ejca.2019.03.020.
628. Díaz Cordobés JL. Relación Entre El Bienestar Emocional y El Proceso de Comunicación de Malas Noticias y Toma de Decisiones En Personas Diagnosticadas de Glioblastoma Multiforme. Universidad de Valencia; 2011. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=157140>. Accessed August 28, 2020.
629. Gercovich D, López PL, Bortolato D, et al. Rol del Distrés Psicológico en la Relación Entre Percepción de Enfermedad y Calidad de Vida en Pacientes con Cáncer de Mama. *Psicooncología*. 2012;9(2-3):403-414. doi:10.5209/rev\_PSIC.2013.v9.n2-3.40911.
630. Lemieux J, Maunsell E, Provencher L. Chemotherapy-induced alopecia and effects on quality of life among women with breast cancer: a literature review. *Psychooncology*. 2008;17(4):317-328. doi:10.1002/pon.1245
631. Libralli Tostes dos Santos C, Okino Sawada N, Lício Ferreira dos Santos J. Evaluación de calidad de vida relacionada a la salud de pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2011.
632. Ruiz MA, Pardo A. Calidad de vida relacionada con la salud: definición y utilización en la práctica médica. *PharmacoEconomics Spanish Res Artic*. 2005;2(1):31-43. doi:10.1007/BF03320897.
633. González Barón M, Pinto Marín A, Gómez Raposo C. Tratamiento paliativo de los pacientes en fase terminal en el hospital. *Revis en Cancer*. 2006.
634. Andrykowski MA, Bishop MM, Hahn EA, et al. Long-term health-related quality of life, growth, and spiritual well-being after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23(3):599-608. doi:10.1200/JCO.2005.03.189.
635. Okino Sawada N, Nicolussi AC, Okino L, Coelho Cardozo FM, Fontão Zago MM. Evaluación de la calidad de vida de pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia. *Rev da Esc Enferm da USP IS - 3*. 2009;43(3):578-584. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=361033299012>.
636. Polit DF, Beck CT, Hungler BP, Thorell A. Fundamentos de pesquisa em enfermagem : métodos, avaliação e utilização. Porto Alegre: Artmed; 2004.
637. Linares Fernández S de. Valoración de La Influencia de Variables Psicológicas y Estados Emocionales En La Implantación de Progenitores Hematopoyéticos En Trasplante de Médula : Efectos de Un Programa de Intervención Psicológica. Universidad de Granada; 2014. <http://hdl.handle.net/10481/35456>. Accessed August 28, 2020.
638. Gater A, Heron L, Abetz-Webb L, et al. Adherence to oral tyrosine kinase inhibitor therapies in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2012;36(7):817-825. doi:10.1016/j.leukres.2012.01.021.
639. Eliasson L, Clifford S, Barber N, Marin D. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. *Leuk Res*. 2011;35(5):626-630. doi:10.1016/j.leukres.2010.10.017.
640. Jabbour EJ, Kantarjian H, Eliasson L, Megan Cornelison A, Marin D. Patient adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2012;87(7):687-691. doi:10.1002/ajh.23180.
641. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. Chronic fatigue is the most important factor limiting health-related quality of life of chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Leukemia*. 2013;27(7):1511-1519. doi:10.1038/leu.2013.51.
642. Efficace F, Cocks K, Breccia M, et al. Time for a new era in the evaluation of targeted therapies for patients with chronic myeloid leukemia: inclusion of quality of life and other patient-reported outcomes. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;81(2):123-135. doi:10.1016/j.critrevonc.2011.02.007.

643. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, *et al.* Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. *Blood*. 2011;118(17):4554-4560. doi:10.1182/blood-2011-04-347575.
644. Cortes JE, Lipton JH, Miller CB, *et al.* Change in Chronic Low-Grade Nonhematologic Adverse Events (AEs) and Quality of Life (QoL) in Adult Patients (pts) with Philadelphia Chromosome-Positive (Ph) Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Switched From imatinib (IM) to nilotinib (NIL). *Blood*. 2012;120(21):3782. doi:10.1182/blood.V120.21.3782.3782.
645. Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen M V, *et al.* Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003;21(11):2138-2146. doi:10.1200/JCO.2003.12.154.
646. Phillips KM, Pinilla-Ibarz J, Sotomayor E, *et al.* Quality of life outcomes in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a controlled comparison. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2013;21(4):1097-1103. doi:10.1007/s00520-012-1630-5.
647. Pinilla-Ibarz J, Cortes J, Mauro MJ. Intolerance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: Definitions and clinical implications. *Cancer*. 2011;117(4):688-697. doi:10.1002/cncr.25648.
648. Cornelison M, Jabbour EJ, Welch MA. Managing side effects of tyrosine kinase inhibitor therapy to optimize adherence in patients with chronic myeloid leukemia: the role of the midlevel practitioner. *J Support Oncol*. 2012;10(1):14-24. doi:10.1016/j.suonc.2011.08.001.
649. Efficace F, Baccarani M, Rosti G, *et al.* Investigating factors associated with adherence behaviour in patients with chronic myeloid leukemia: an observational patient-centered outcome study. *Br J Cancer*. 2012;107(6):904-909. doi:10.1038/bjc.2012.348.
650. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, *et al.* International development of an EORTC questionnaire for assessing health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients: the EORTC QLQ-CML24. *Qual life Res an Int J Qual life Asp Treat care Rehabil*. 2014;23(3):825-836. doi:10.1007/s11136-013-0523-5.
651. Williams LA, Garcia Gonzalez AG, Ault P, *et al.* Measuring the symptom burden associated with the treatment of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122(5):641-647. doi:10.1182/blood-2013-01-477687.
652. Breccia M, Efficace F, Sica S, *et al.* Adherence and future discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic phase chronic myeloid leukemia. A patient-based survey on 1133 patients. *Leuk Res*. 2015;39(10):1055-1059. doi:10.1016/j.leukres.2015.07.004.
653. López Fernández E, Puerta Puerta JM, Jon B, *et al.* Perception of the discontinuation of tyrosine-kinase inhibitor treatment in patients with chronic myeloid leukemia of the Andalusian Group of CML (GALMC). *J*. May 16, 2019; 268168; PB2267. EHA Library. <https://library.ehaweb.org/eha/2019/24th/268168>. Published 2019.
654. Zulbaran-Rojas A, Lin H-K, Shi Q, *et al.* A prospective analysis of symptom burden for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Med*. 2018;7(11):5457-5469. doi:10.1002/cam4.1808.
655. Yu L, Huang X, Gale RP, Wang H, Jiang Q. Variables associated with patient-reported symptoms in persons with chronic phase chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitor therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(48):e18079. doi:10.1097/MD.00000000000018079.
656. Assessing the Efficacy and Safety of Medical Technologies. 052-003-00 ed. Washington DC: Congress of the United States - Office of Technology Assessment; 1978.
657. Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation in Health Care Programmes*. 1st ed. Oxford University Press; 1988.
658. Antoñanzas Villar FJ, Oliva Moreno J, Velasco M, Zozaya N, Lorente Antoñanzas MR, López Bastida J. Costes directos e indirectos del cáncer en España. *Cuad Económicos del ICE*. 2006;72:281-309. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2228300>.
659. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd ed. Oxford University Press; 2005. <https://econpapers.repec.org/RePEc:oxp:obooks:9780198529453>.
660. Estrategia En Cáncer Del Sistema Nacional de Salud. En Consumo MdSy. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
661. Badía X, Salamero M, Alonso J. *La Medida de La Salud. Guía de Escalas de Medición En Español*. Barcelona: Unión Editorial; 2007.
662. Pinto Prades JL, Sánchez Martínez FI, Abellán Perpiñán JM. *Métodos Para La Evaluación Económica de Nuevas Prestaciones*. Madrid: Centre de Recerca en Economia i Salut y Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
663. Antonanzas F, Rodríguez-Ibeas R, Juárez C, Hutter F, Lorente R, Pinillos M. Transferability indices for health economic evaluations: methods and applications. *Health Econ*. 2009;18(6):629-643. doi:10.1002/hec.1397
664. Catalá-López F, García-Altés A. [Economic evaluation of healthcare interventions during more than 25 years in Spain (1983-2008)]. *Rev Esp Salud Publica*. 2010;84(4):353-369. doi:10.1590/s1135-57272010000400002
665. Oliva-Moreno J, Llano J, Sacristan J. Analysis of economic evaluations of health technologies performed in Spain between 1990 and 2000. *Gac Sanit*. 2003;16 Suppl 2:2-11.
666. Sullivan M. The new subjective medicine: taking the patient's point of view on health care and health. *Soc Sci Med*. 2003;56(7):1595-1604. doi:10.1016/s0277-9536(02)00159-4.
667. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med*. 1996;334(13):835-840. doi:10.1056/NEJM199603283341306.
668. Dranitsaris G, Leung P, Ciotti R, *et al.* A multinational study to measure the value that patients with cancer place on improved emesis control following cisplatin chemotherapy. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(9):955-967. doi:10.2165/00019053-200119090-00007.
669. Oliva J. Análisis Coste Beneficio. *Pharmacoeconomics-Spanish Res Artic*. 2006;3(Supl. 2):79-86.
670. Puig-Junoy J, Pinto-Prades JL, Ortún-Rubio V. [Cost-benefit analysis in health care]. *Aten primaria*. 2001;27(6):422-427. doi:10.1016/s0212-6567(01)78825-7.
671. Garber AM. Advances in cost-effectiveness analysis of health interventions. In: Culyer AJ, Newhouse JP, eds. Vol 1. Elsevier; 2000:181-221 BT-Handbook of Health Economics. <https://econpapers.repec.org/RePEc:eee:heachp:1-04>.
672. Johannesson M. The relationship between cost-effectiveness analysis and cost-benefit analysis. *Soc Sci Med*. 1995;41(4):483-489. doi:10.1016/0277-9536(94)00353-u.
673. Cutler DM, Richardson E. Measuring the Health of the U.S. Population. *Brookings Pap Econ Act*. 1997;28(1997 Micr):217-282. doi:DOI:
674. Briggs A, Fenn P. Confidence intervals or surfaces? Uncertainty on the cost-effectiveness plane. *Health Econ*. 1998;7(8):723-740. doi:10.1002/(sici)1099-1050(199812)7:8<723::aid-hec392>3.0.co;2-o.
675. Fenwick E, Claxton K, Sculpher M. Representing uncertainty: the role of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Econ*. 2001;10(8):779-787. doi:10.1002/hec.635.
676. Löthgren M, Zethraeus N. Definition, interpretation and calculation of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Econ*. 2000;9(7):623-630. doi:10.1002/1099-1050(200010)9:7<623::aid-hec539>3.0.co;2-v.
677. Donaldson C, Baker R, Mason H, *et al.* The social value of a QALY: raising the bar or barring the raise? *BMC Health Serv Res*. 2011;11:8. doi:10.1186/1472-6963-11-8.
678. Hidalgo Vega Á. *Farmacoeconomía. 100 Preguntas Más Frecuentes*. Madrid, Edimsa, 2013. 1st ed.; 2013.
679. Cleemput I, Neyt M, Thiry N, De Laet C, Leys M. Threshold values for cost-effectiveness in health care Health Technology Assessment (HTA). Brussels Belgian Heal Care Knowl Cent. 2008.
680. bellán-Perpiñán J-M, Pinto-Prades J-L, Méndez-Martínez I, Badía-Llach X. Towards a better QALY model. *Health Econ*. 2006;15(7):665-676. doi:10.1002/hec.1095.
681. Baker R, Bateman I, Donaldson C, *et al.* Weighting and valuing quality-adjusted life-years using stated preference methods: preliminary results from the Social Value of a QALY Project. *Health Technol Assess*. 2010;14(27):1-162. doi:10.3310/hta14270.
682. Gyrd-Hansen D, Kjaer T. Disentangling WTP per QALY data: different analytical approaches, different answers. *Health Econ*. 2012;21(3):222-237. doi:10.1002/hec.1709.
683. Pinto-Prades JL, Loomes G, Brey R. Trying to estimate a monetary value for the QALY. *J Health Econ*. 2009;28(3):553-562. doi:10.1016/j.jhealeco.2009.02.003.
684. Bobinac A, van Exel J, Rutten FFH, Brouwer WBF. The value of a QALY: individual willingness to pay for health gains under risk. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(1):75-86. doi:10.1007/s40273-013-0110-1.
685. Bobinac A, van Exel NJA, Rutten FFH, Brouwer WBF. Valuing QALY gains by applying a societal perspective. *Health Econ*. 2013;22(10):1272-1281. doi:10.1002/hec.2879.
686. Bobinac A, Van Exel NJA, Rutten FFH, Brouwer WBF. Willingness to pay for a quality-adjusted life-year: the individual perspective. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2010;13(8):1046-1055. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00781.x.
687. Bobinac A, van Exel NJA, Rutten FFH, Brouwer WBF. GET MORE, PAY MORE? An elaborate test of construct validity of willingness to pay per QALY estimates obtained through contingent valuation. *J Health Econ*. 2012;31(1):158-168. doi:10.1016/j.jhealeco.2011.09.004.
688. Alhurairi A, Kantarjian H, Boddu P, *et al.* Prognostic significance of additional chromosomal abnormalities at the time of diagnosis in patients with chronic myeloid leukemia treated with frontline tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*. 2018;93(1):84-90. doi:10.1002/ajh.24943.
689. Nord E, Johansen R. Concerns for severity in priority setting in health care: a review of trade-off data in preference studies and implications for societal willingness to pay for a QALY. *Health Policy*. 2014;116(2-3):281-288. doi:10.1016/j.healthpol.2014.02.009.
690. Robinson A, Gyrd-Hansen D, Bacon P, Baker R, Pennington M, Donaldson C. Estimating a WTP-based value of a QALY: the "chained" approach. *Soc Sci Med*. 2013;92:92-104. doi:10.1016/j.socscimed.2013.05.013.
691. Shiroywa T, Igarashi A, Fukuda T, Ikeda S. WTP for a QALY and health states: More money for severer health states? *Cost Eff Resour Alloc*. 2013;11:22. doi:10.1186/1478-7547-11-22.
692. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. [What is an efficient health technology in Spain?]. *Gac Sanit*. 2002;16(4):334-343. doi:10.1016/s0213-9111(02)71933-x.

693. Martín-Fernández J, Polentinos-Castro E, del Cura-González MI, et al. Willingness to pay for a quality-adjusted life year: an evaluation of attitudes towards risk and preferences. *BMC Health Serv Res.* 2014;14(1):287. doi:10.1186/1472-6963-14-287.
694. Oliva J, Antoñanzas F, Rivero-Arias O. [Economic evaluation and decision-making in health. The role of economic evaluation in the adoption and spread of health technologies. 2008 SESPAS Report]. *Gac Sanit.* 2008;22 Suppl 1:137-142. doi:10.1016/s0213-9111(08)76085-0.
695. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, et al. [A proposed guideline for economic evaluation of health technologies]. *Gac Sanit.* 2010;24(2):154-170. doi:10.1016/j.gaceta.2009.07.011.
696. Culyer A. The normative economics of health care finance and provision. In: *Oxford Review of Economic Policy.* Vol 5. ; 1991:65-98.
697. Williams A. Applying economics in a hostile environment: the health sector. *Gac Sanit.* 2001;15(1):68-73. doi:10.1016/s0213-9111(01)71520-8.
698. Nice. Guidance on the use of imatinib for chronic myeloid leukaemia. NICE Guidel. 2003.
699. Warren E, Ward S, Gordois A, Scuffham P. Cost-utility analysis of imatinib mesylate for the treatment of chronic myelogenous leukemia in the chronic phase. *Clin Ther.* 2004;26(11):1924-1933. doi:10.1016/j.clinthera.2004.11.007.
700. Nowell P, Hungerford D. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukaemia. *Science (80-).* 1960;32:1497-1501.
701. Loveman E, Cooper K, Bryant J, Colquitt JL, Frampton GK, Clegg A. Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2012;16(23):iii-xiii, 1-137. doi:10.3310/hta16230.
702. Fu J, Liu Y, Lin H, Wu B. Economic Evaluations of Tyrosine Kinase Inhibitors for Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Middle- and High-Income Countries: A Systematic Review. *Clin Drug Investig.* 2018;38(12):1167-1178. doi:10.1007/s40261-018-0706-5.
703. Gordois A, Scuffham P, Warren E, Ward S. Cost-utility analysis of imatinib mesilate for the treatment of advanced stage chronic myeloid leukaemia. *Br J Cancer.* 2003;89(4):634-640. doi:10.1038/sj.bjc.6601151.
704. Li N, Zheng B, Cai H-F, et al. Cost Effectiveness of imatinib, dasatinib, and nilotinib as First-Line Treatment for Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia in China. *Clin Drug Investig.* 2018;38(1):79-86. doi:10.1007/s40261-017-0587-z.
705. Li N, Yang X, Fan L, et al. Nilotinib versus dasatinib as second-line therapy in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase who are resistant or intolerant to imatinib: a cost-effectiveness analysis based on real-world data. *J Med Econ.* 2017;20(4):328-336. doi:10.1080/13696998.2016.1261032.
706. Padula W V, Larson RA, Dusetzina SB, et al. Cost-effectiveness of Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment Strategies for Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase After Generic Entry of Imatinib in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(7). doi:10.1093/jnci/djw003.
707. Whalen J, Stillman I, Ambavane A, Felber E, Makenbaeva D, Bolinder B. Cost-effectiveness analysis of second-line tyrosine kinase inhibitor treatment for chronic myelogenous leukemia. *J Med Econ.* 2016;19(5):445-461. doi:10.3111/13696998.2015.1126285.
708. Rochau U, Kluibenschaedl M, Stenehjem D, et al. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Sequential Treatment of Patients with Chronic Myeloid Leukemia in the United States: A Decision Analysis. *Leuk Res Treatment.* 2015;2015:982395. doi:10.1155/2015/982395.
709. Kulpeng W, Sompitak S, Jootar S, Chansung K, Teerawattananon Y. Cost-utility analysis of dasatinib and nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia refractory to first-line treatment with imatinib in Thailand. *Clin Ther.* 2014;36(4):534-543. doi:10.1016/j.clinthera.2014.02.008.
710. Rochau U, Sroczynski G, Wolf D, et al. Cost-effectiveness of the sequential application of tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(8):2315-2325. doi:10.3109/10428194.2014.982635.
711. Romero M, Chávez D, De Los Ríos M, Alvis-Guzmán N. Cost-effectiveness of nilotinib, dasatinib and imatinib as first-line treatment for chronic myeloid leukemia in Colombia, 2012. *Biomedica.* 2014;34(1):48-59. doi:10.1590/S0120-41572014000100008.
712. Hoyle M, Rogers G, Moxham T, Liu Z, Stein K. Cost-effectiveness of dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2011;14(8):1057-1067. doi:10.1016/j.jval.2011.07.006.
713. Ghatnekar O, Hjalte F, Taylor M. Cost-effectiveness of dasatinib versus high-dose imatinib in patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML), resistant to standard dose imatinib—a Swedish model application. *Acta Oncol.* 2010;49(6):851-858. doi:10.3109/0284186X.2010.495132.
714. Wu B, Liu M, Li T, Lin H, Zhong H. An economic analysis of high-dose imatinib, dasatinib, and nilotinib for imatinib-resistant chronic phase chronic myeloid leukemia in China: A CHEERS-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(29):e7445. doi:10.1097/MD.0000000000007445.
715. Wu EQ, Guerin A, Yu AP, Bollu VK, Guo A, Griffin JD. Retrospective real-world comparison of medical visits, costs, and adherence between nilotinib and dasatinib in chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(12):2861-2869. doi:10.1185/03007995.2010.533648.
716. Reed SD, Anstrom KJ, Li Y, Schulman KA. Updated estimates of survival and cost effectiveness for imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(5):435-446. doi:10.2165/00019053-200826050-00007.
717. Chen Z, Wang C, Xu X, Feng W. Cost-effectiveness study comparing imatinib with interferon-alpha for patients with newly diagnosed chronic-phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) from the Chinese public health-care system perspective (CPHSP). *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2009;12 Suppl 3:S85-8. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00635.x.
718. Dalziel K, Round A, Garside R, Stein K. Cost effectiveness of imatinib compared with interferon-alpha or hydroxycarbamide for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia. *Pharmacoeconomics.* 2005;23(5):515-526. doi:10.2165/00019053-200523050-00010.
719. Last JM. *A Dictionary of Epidemiology.* New York: Oxford University Press; 1995.
720. Goldberg J, Gelfand HM, Levy PS. Registry evaluation methods: a review and case study. *Epidemiol Rev.* 1980;2:210-220. doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a036224.
721. Martínez-García C. Registros de enfermedades. Metodología y funcionamiento. *Haematologica (ed. Esp).* 2003;87(sup. 6):204-207. *Haematol (ed Esp).* 2003;87(Supl 6):204-207.
722. Young J. El Registro hospitalario de cáncer. In: Jensen OM, Parkin DM, Maclennan R, Muir CS, Skeet RG, (Eds). *Registros de Cáncer. Principios y Métodos.* IARC Publicaciones Científicas No 95. Lyon. IARC. ; 1995:173-181.
723. Campillo Artero C. [Clinical registries: practical recommendations for its creation]. *Med Clin (Barc).* 2011;136(4):163-166. doi:10.1016/j.medcli.2009.06.031.
724. Amenábar JJ. [Health registries, a current necessity]. *Nefrologia.* 2002;22(2):104-105.
725. Campillo C. Proyectos que fracasan en servicios de salud: una aproximación etiológica. *Gestión Clín Sanit.* 2007;9:43-47. <https://docplayer.es/61811627-Editorial-proyectos-que-fracasan-en-los-servicios-de-salud-una-aproximacion-etologica.html>.
726. Tu J V, Willison DJ, Silver FL, et al. Impracticability of informed consent in the Registry of the Canadian Stroke Network. *N Engl J Med.* 2004;350(14):1414-1421. doi:10.1056/NEJMsa031697.
727. Roberts L, Wilson S. Argument for consent may invalidate research and stigmatise some patients. *BMJ.* 2001;322:358.
728. Casado LF, Massague I, Giraldo P, et al. Hypophosphatemia During Imatinib Treatment of Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia Patients Is Associated with Better Response. *Blood.* 2009;114(22):1121. doi:10.1182/blood.V114.22.1121.1121.
729. Casado LF, Maestro B, García-Gutiérrez JV, et al. A Good Adherence to ELN 09 Recommendations in Chronic Myeloid Leukemia (CML) Treatment with Imatinib, Is Associated with Better Outcomes in Patients Treated Outside Clinical Trials. *Blood.* 2012;120(21):3762. doi:10.1182/blood.V120.21.3762.3762.
730. Casado L, García-Gutiérrez J, Massague I, Al E. Eutos prognostic system has a high discriminating power in cml patients outside clinical trials: results of the spanish CML registry. 17th Congr EHA Amsterdam, Netherlands. 2012.
731. Garcia-Gutierrez JV, Maestro B, Casado LF, et al. Outcomes of Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients Who Stopped Second Generation Tyrosine Kinase Inhibitors (2GTKIs) As Second Line Treatment. Results of the CML Spanish National Registry (RELMC). *Blood.* 2012;120(21):3764. doi:10.1182/blood.V120.21.3764.3764.
732. Casado LF, Massague I, Giraldo P, et al. Survival and Response Outcomes to Different Treatment Schedules in CML Patients Starting Therapy with Imatinib. Results from the CML Spanish Registry (RELMC). *Blood.* 2010;116(21):1237. doi:10.1182/blood.V116.21.1237.1237.
733. Casado LF, Maestro B, García-Gutiérrez J., Al. E. In CML patients treated frontline with Imatinib, with a BCR-ABL ratio higher than 10% at 3 months, the change to a 2nd generation TKI (2GTKI) is associated with slight improvement of Cytogenetic response, and no improvement to major molecular response. 18th Congr EHA Stock Sweden. 2013.
734. García-Gutiérrez V, Puerta JM, Maestro B, et al. Do chronic myeloid leukemia patients with late “warning” responses benefit from switching therapy to a second-generation tyrosine kinase inhibitor? 19th Congress of EHA. June 12 - 15, 2014. Milano. 2014.
735. Casado Montero LF, García-Gutiérrez JV, Giraldo P, et al. Casado LF, García-Gutiérrez JV, Giraldo P et al. Hematologic toxicity grade iii-iv is associated with lower survival in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. 22th Congress of EHA. June 2017. Madrid Spain. EHA Libr. 2017. <https://library.ehaweb.org/eha/2017/22nd/180827>.
736. Casado Montero LF, García Ormeña N, Mba C, et al. Casado LF, García-Ormeña N, Nba C et al. High diversity in the sequential treatment with tki's of cml. A long-term, real life analysis of the spanish registry of CML (Relmc). 23th Congress of EHA. Estocolmo. EHA Libr. 2018. <https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/216346>.

737. Casado Montero LF, García-Ormeña N, García-Gutiérrez JV, *et al.* Casado LF, García-Gutiérrez JV, García-Ormeña N, *et al.* Analysis of the influence of age on major molecular response, deep molecular response and survival outcomes in chronic myeloid leukemia (cml) patients treated with tyrosine kinase inhibitors (tkis). 2. EHA Libr. 2019. <https://library.ehaweb.org/eha/2019/24th/266219>.
738. Casado Montero LF, Garcia Gutierrez V, Giraldo P, *et al.* Real Life Long-Term Survival Analysis in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Treated with Tkis in Spain. *Blood*. 2016;128(22):3074. doi:10.1182/blood.V128.22.3074.3074.
739. Steegmann JL, Casado LF. The new EUTOS score has prognostic value in the treatment of chronic myeloid leukemia (cml) outside clinical trials. *E-Letters Blood*. 2012.
740. Casado L-F, García-Gutiérrez J-V, Massagué I, *et al.* Switching to second-generation tyrosine kinase inhibitor improves the response and outcome of frontline imatinib-treated patients with chronic myeloid leukemia with more than 10% of BCR-ABL/ABL ratio at 3 months. *Cancer Med*. 2015;4(7):995-1002. doi:10.1002/cam4.440
741. García-Gutiérrez V, Puerta JM, Maestro B, *et al.* Do chronic myeloid leukemia patients with late “warning” responses benefit from “watch and wait” or switching therapy to a second generation tyrosine kinase inhibitor? *Am J Hematol*. 2014;89(11):E206-11. doi:10.1002/ajh.23816.
742. Puerta Puerta JM. Estudio Clínico de La Leucemia Mieloide Crónica Filadelfia Positiva Del Adulto En Andalucía. Aportación Del Registro Andaluz a La Mejora de La Calidad Asistencial de Los Pacientes Con Leucemia Mieloide Crónica. Universidad de Granada; 2017. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=122329>.
743. Puerta J, Molina J, Jiménez Velasco A, López P, Arbelo E, Ruiz C. La LMC en el paciente anciano. Estudio clínico epidemiológico de 149 pacientes del Grupo Andaluz de LMC entre 2005 y 2011. *LV Reun Nac la SEHH Libr publicaciones del Congr Oct 2013*. 2013.
744. Puerta J, Molina J, Arbelo E, López P, Jiménez Velasco A, Ruiz C. Estudio epidemiológico de la leucemia mioide crónica en Andalucía. Tasa de incidencia acumulada en el periodo 2005-2011 del Registro Andaluz de LMC (RALMC). *LV Reun Nac la SEHH Libr publicaciones del Congr Oct 2013*. 2013.
745. Puerta J, Molina J, Ruiz C, Jiménez Velasco A, López P, Sola R. Evaluation of second- generation tyrosine kinase inhibitors efficacy and safety in novo CML-CP therapy. Results of 29 patients outside of clinical trials from CML Andalusian Group. 18th Congress of EHA. 2013.
746. Puerta J, Arbelo E, Fernández A, López P, Molina J, Ruiz C. Contribution of the epidemiological and clinical registries to XXI century medicine. Results from the Andalusian Registry of Chronic Myeloid Leukemia (RALMC). 18th Congress of EHA. 2013.
747. Puerta J, López P, Jiménez Velasco A, Portero M, Molina J, Montero I. Results of the CML Andalusian Registry (RALMC). Current status of 162 Ph CML patients according to the ELN guidelines 2009 and to the provisional definition for second generation TKIs as first line treatment. *ELN Frontiers Meeting Estambul*. Noviembre de 2012.
748. Puerta J, Tallón D, Biedma A, Avellaneda C, Berruga J, Requena C. Experiencia en el tratamiento y monitorización de la leucemia mioide crónica en fase crónica (LMC-FC) en los hospitales comarcales. Resultados de los hospitales San Juan de la Cruz de Úbeda y San Agustín de Linares. *LIV Reunión Nacional de la SEHH*. 2012.
749. Baccarani M. Treatment-free remission in chronic myeloid leukemia: floating between expectation and evidence. *Leukemia*. 2017;31(4):1015-1016. doi:10.1038/leu.2017.20.
750. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, *et al.* De-escalation of tyrosine kinase inhibitor therapy before complete treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (DESTINY): a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2019;6(7):e375-e383. doi:10.1016/S2352-3026(19)30094-8.
751. García-Gutiérrez V, Hernández-Boluda JC. Tyrosine Kinase Inhibitors Available for Chronic Myeloid Leukemia: Efficacy and Safety. *Front Oncol*. 2019;9:603. doi:10.3389/fonc.2019.00603.
752. Kota V, Atallah E. Musculoskeletal Pain in Patients With Chronic Myeloid Leukemia After Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Cessation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(8):480-487. doi:10.1016/j.clml.2019.05.007.
753. Mahon F-X, Boquimpani C, Kim D-W, *et al.* Treatment-Free Remission After Second-Line Nilotinib Treatment in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Results From a Single-Group, Phase 2, Open-Label Study. *Ann Intern Med*. 2018;168(7):461-470. doi:10.7326/M17-1094.
754. Mughal TI, Radich JP, Deininger MW, *et al.* Chronic myeloid leukemia: reminiscences and dreams. *Haematologica*. 2016;101(5):541-558. doi:10.3324/haematol.2015.139337.
755. Ritchie EK. Differentiating factors in treatment-free remission trials: impact of study design on results and clinical applications. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(5):1116-1125. doi:10.1080/10428194.2018.1535114
756. Ross DM, Masszi T, Gómez Casares MT, *et al.* Durable treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline nilotinib: 96-week update of the ENESTfreedom study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144(5):945-954. doi:10.1007/s00432-018-2604-x.
757. Saglio G, Sharf G, Almeida A, *et al.* Considerations for Treatment-free Remission in Patients With Chronic Myeloid Leukemia: A Joint Patient-Physician Perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(6):375-379. doi:10.1016/j.clml.2018.04.005.
758. Soverini S, Bassan R, Lion T. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: recent advances and remaining challenges. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):39. doi:10.1186/s13045-019-0729-2.
759. Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway. *J Cell Sci*. 2004;117(Pt 8):1281-1283. doi:10.1242/jcs.00963.
760. Morris R, Kershaw NJ, Babon JJ. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Sci*. 2018;27(12):1984-2009. doi:10.1002/pro.3519.
761. Samanta AK, Lin H, Sun T, Kantarjian H, Arlinghaus RB. Janus kinase 2: a critical target in chronic myelogenous leukemia. *Cancer Res*. 2006;66(13):6468-6472. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-0025.
762. Xie S, Wang Y, Liu J, *et al.* Involvement of Jak2 tyrosine phosphorylation in Bcr-Abl transformation. *Oncogene*. 2001;20(43):6188-6195. doi:10.1038/sj.onc.1204834.
763. Gallipoli P, Cook A, Rhodes S, *et al.* JAK2/STAT5 inhibition by nilotinib with ruxolitinib contributes to the elimination of CML CD34+ cells in vitro and in vivo. *Blood*. 2014;124(9):1492-1501. doi:10.1182/blood-2013-12-545640
764. Sweet KL, Hazlehurst LA, Pinilla-Ibarz J. The one-two punch: combination treatment in chronic myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(3):667-679. doi:10.1016/j.critrevonc.2013.07.017.
765. Gallipoli P. JAK of all trades: Ruxolitinib as a new therapeutic option for CML patients. *Leuk Res*. 2018;75:71-72. doi:10.1016/j.leukres.2018.10.010.
766. Sinclair A, Latif AL, Holyoake TL. Targeting survival pathways in chronic myeloid leukaemia stem cells. *Br J Pharmacol*. 2013;169(8):1693-1707. doi:10.1111/bph.12183.
767. Kuepper MK, Büttow M, Herrmann O, *et al.* Stem cell persistence in CML is mediated by extrinsically activated JAK1-STAT3 signaling. *Leukemia*. 2019;33(8):1964-1977. doi:10.1038/s41375-019-0427-7.
768. Gupta S, Takebe N, Lorusso P. Targeting the Hedgehog pathway in cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2010;2(4):237-250. doi:10.1177/1758834010366430.
769. Dierks C, Beigi R, Guo G-R, *et al.* Expansion of Bcr-Abl-positive leukemic stem cells is dependent on Hedgehog pathway activation. *Cancer Cell*. 2008;14(3):238-249. doi:10.1016/j.ccr.2008.08.003.
770. Brechbiel J, Miller-Moslin K, Adjei AA. Crosstalk between hedgehog and other signaling pathways as a basis for combination therapies in cancer. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(6):750-759. doi:10.1016/j.ctrv.2014.02.003.
771. Irvine DA, Zhang B, Kinstrie R, *et al.* Deregulated hedgehog pathway signaling is inhibited by the smoothed antagonist LDE225 (Sonidegib) in chronic phase chronic myeloid leukaemia. *Sci Rep*. 2016;6:25476. doi:10.1038/srep25476.
772. Jain S, Song R, Xie J. Sonidegib: mechanism of action, pharmacology, and clinical utility for advanced basal cell carcinomas. *Onco Targets Ther*. 2017;10:1645-1653. doi:10.2147/OTT.S130910.
773. Shah NP, Cortes JE, Martinelli G, *et al.* Dasatinib Plus Smoothed (SMO) Inhibitor BMS-833923 in Chronic Myeloid Leukemia (CML) with Resistance or Suboptimal Response to a Prior Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI): Phase I Study CA180323. *Blood*. 2014;124(21):4539. doi:10.1182/blood.V124.21.4539.4539.
774. Seke Etet PF, Vecchio L, Bogne Kamga P, Nchiwan Nukene E, Krampera M, Nwabo Kamdje AH. Normal hematopoiesis and hematologic malignancies: role of canonical Wnt signaling pathway and stromal microenvironment. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1835(1):1-10. doi:10.1016/j.bbcan.2012.08.002.
775. Heide FH, Bullinger L, Feng Z, *et al.* Genetic and pharmacologic inhibition of  $\beta$ -catenin targets imatinib-resistant leukemia stem cells in CML. *Cell Stem Cell*. 2012;10(4):412-424. doi:10.1016/j.stem.2012.02.017.
776. Arrighi E, Del Re M, Galimberti S, *et al.* Concise Review: Chronic Myeloid Leukemia: Stem Cell Niche and Response to Pharmacologic Treatment. *Stem Cells Transl Med*. 2018;7(3):305-314. doi:10.1002/sctm.17-0175.
777. Lenz H-J, Kahn M. Safely targeting cancer stem cells via selective catenin coactivator antagonism. *Cancer Sci*. 2014;105(9):1087-1092. doi:10.1111/cas.12471
778. Nagao R, Ashihara E, Kimura S, *et al.* Growth inhibition of imatinib-resistant CML cells with the T315I mutation and hypoxia-adaptation by AV65—a novel Wnt/ $\beta$ -catenin signaling inhibitor. *Cancer Lett*. 2011;312(1):91-100. doi:10.1016/j.canlet.2011.08.002
779. Neviani P, Harb JG, Oaks JJ, *et al.* PP2A-activating drugs selectively eradicate TKI-resistant chronic myeloid leukemic stem cells. *J Clin Invest*. 2013;123(10):4144-4157. doi:10.1172/JCI68951.
780. Zhang L, Wang H-D, Ji X-J, Cong Z-X, Zhu J-H, Zhou Y. FTY720 for cancer therapy (Review). *Oncol Rep*. 2013;30(6):2571-2578. doi:10.3892/or.2013.2765.
781. Lai D, Chen M, Su J, *et al.* PP2A inhibition sensitizes cancer stem cells to ABL tyrosine kinase inhibitors in BCR-ABL(+) human leukemia. *Sci Transl Med*. 2018;10(427). doi:10.1126/scitranslmed.aan8735.
782. Porta C, Paglino C, Mosca A. Targeting PI3K/Akt/mTOR Signaling in Cancer. *Front Oncol*. 2014;4:64. doi:10.3389/fonc.2014.00064.
783. Carayol N, Vakana E, Sassano A, *et al.* Critical roles for mTORC2- and rapamycin-insensitive mTORC1-complexes in growth and survival of BCR-ABL-expressing leukemic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(28):12469-12474. doi:10.1073/pnas.1005114107.

784. Li J, Xue L, Hao H, Han Y, Yang J, Luo J. Rapamycin provides a therapeutic option through inhibition of mTOR signaling in chronic myelogenous leukemia. *Oncol Rep.* 2012;27(2):461-466. doi:10.3892/or.2011.1502.
785. Sillaber C, Mayerhofer M, Böhm A, et al. Evaluation of antileukaemic effects of rapamycin in patients with imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. *Eur J Clin Invest.* 2008;38(1):43-52. doi:10.1111/j.1365-2362.2007.01892.x.
786. Alves R, Gonçalves AC, Jorge J, et al. Everolimus in combination with imatinib overcomes resistance in Chronic myeloid leukaemia. *Med Oncol.* 2019;36(3):30. doi:10.1007/s12032-019-1253-5.
787. Schuster K, Zheng J, Arbini AA, Zhang CC, Scaglioni PP. Selective targeting of the mTORC1/2 protein kinase complexes leads to antileukemic effects in vitro and in vivo. *Blood Cancer J.* 2011;1(9):e34. doi:10.1038/bcj.2011.30.
788. Xin P, Li C, Zheng Y, et al. Efficacy of the dual PI3K and mTOR inhibitor NVP-BE235 in combination with imatinib mesylate against chronic myelogenous leukemia cell lines. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1115-1126. doi:10.2147/DDDT.S132092.
789. Schneider JL, Cuervo AM. Autophagy and human disease: emerging themes. *Curr Opin Genet Dev.* 2014;26:16-23. doi:10.1016/j.gde.2014.04.003.
790. Helgason G V, Mukhopadhyay A, Karvela M, Salomoni P, Calabretta B, Holyoake TL. Autophagy in chronic myeloid leukaemia: stem cell survival and implication in therapy. *Curr Cancer Drug Targets.* 2013;13(7):724-734. doi:10.2174/15680096113139990088.
791. Baquero P, Dawson A, Helgason GV. Autophagy and mitochondrial metabolism: insights into their role and therapeutic potential in chronic myeloid leukaemia. *FEBS J.* 2019;286(7):1271-1283. doi:10.1111/febs.14659.
792. Wang L, Pearson K, Pillitteri L, Ferguson JE, Clark RE. Serial monitoring of BCR-ABL by peripheral blood real-time polymerase chain reaction predicts the marrow cytogenetic response to imatinib mesylate in chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2002;118(3):771-777. doi:10.1046/j.1365-2141.2002.03705.x.
793. Baquero P, Dawson A, Mukhopadhyay A, et al. Targeting quiescent leukemic stem cells using second generation autophagy inhibitors. *Leukemia.* 2019;33(4):981-994. doi:10.1038/s41375-018-0252-4.
794. Sharma M, Afrin F, Satija N, Tripathi RP, Gangenahalli GU. Stromal-derived factor-1/CXCR4 signaling: indispensable role in homing and engraftment of hematopoietic stem cells in bone marrow. *Stem Cells Dev.* 2011;20(6):933-946. doi:10.1089/scd.2010.0263.
795. Jin L, Tabe Y, Konoplev S, et al. CXCR4 up-regulation by imatinib induces chronic myelogenous leukemia (CML) cell migration to bone marrow stroma and promotes survival of quiescent CML cells. *Mol Cancer Ther.* 2008;7(1):48-58. doi:10.1158/1535-7163.MCT-07-0042.
796. Mukaida N, Tanabe Y, Baba T. Chemokines as a Conductor of Bone Marrow Microenvironment in Chronic Myeloid Leukemia. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8). doi:10.3390/ijms18081824.
797. Agarwal A, Fleischman AG, Petersen CL, et al. Effects of plerixafor in combination with BCR-ABL kinase inhibition in a murine model of CML. *Blood.* 2012;120(13):2658-2668. doi:10.1182/blood-2011-05-355396.
798. Weisberg E, Azab AK, Manley PW, et al. Inhibition of CXCR4 in CML cells disrupts their interaction with the bone marrow microenvironment and sensitizes them to nilotinib. *Leukemia.* 2012;26(5):985-990. doi:10.1038/leu.2011.360.
799. Nakahara F, Weiss CN, Ito K. The role of PML in hematopoietic and leukemic stem cell maintenance. *Int J Hematol.* 2014;100(1):18-26. doi:10.1007/s12185-014-1518-x.
800. Chen S-J, Zhou G-B, Zhang X-W, Mao J-H, de Thé H, Chen Z. From an old remedy to a magic bullet: molecular mechanisms underlying the therapeutic effects of arsenic in fighting leukemia. *Blood.* 2011;117(24):6425-6437. doi:10.1182/blood-2010-11-283598.
801. Wahiduzzaman M, Ota A, Karnan S, et al. Novel combined Ato-C treatment synergistically suppresses proliferation of Bcr-Abl-positive leukemic cells in vitro and in vivo. *Cancer Lett.* 2018;433:117-130. doi:10.1016/j.canlet.2018.06.027.
802. El Eit R, Itani AR, Nassar F, et al. Antitumor efficacy of arsenic/interferon in preclinical models of chronic myeloid leukemia resistant to tyrosine kinase inhibitors. *Cancer.* 2019;125(16):2818-2828. doi:10.1002/cncr.32130.
803. Bhatia S, Diedrich D, Frieg B, et al. Targeting HSP90 dimerization via the Cterminus is effective in imatinib-resistant CML and lacks the heat shock response. *Blood.* 2018;132(3):307-320. doi:10.1182/blood-2017-10-810986.
804. Nie D, Huang K, Yin S, et al. KPT-330 inhibition of chromosome region maintenance 1 is cytotoxic and sensitizes chronic myeloid leukemia to imatinib. *Cell Death Discov.* 2018;4:48. doi:10.1038/s41420-018-0049-2.
805. Hjorth-Hansen H, Stentoft J, Richter J, et al. Safety and efficacy of the combination of pegylated interferon- $\alpha$ 2b and dasatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia patients. *Leukemia.* 2016;30(9):1853-1860. doi:10.1038/leu.2016.121.
806. Singh S, Hassan D, Aldawsari HM, Molugulu N, Shukla R, Kesharwani P. Immune checkpoint inhibitors: a promising anticancer therapy. *Drug Discov Today.* 2020;25(1):223-229. doi:10.1016/j.drudis.2019.11.003.
807. Held SAE, Heine A, Mayer KT, Kapelle M, Wolf DGF, Brossart P. Advances in immunotherapy of chronic myeloid leukemia CML. *Curr Cancer Drug Targets.* 2013;13(7):768-774. doi:10.2174/15680096113139990086.
808. Rousselot P, Renard P, de Buyer A, Finet A, Spentchian M, Saiag P. Nivolumab to control molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2018;72:5-6. doi:10.1016/j.leukres.2018.07.011.

© 2020 GELMC

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

**Depósito legal:** B-20212-2020

**ISBN:** 978-84-09-24696-0

Editado por:



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

Pau Alsina, 64-68, esc. B, entlo. 5ª

08024 Barcelona

Tel.: (34) 93 434 44 12

Fax.: (34) 93 253 11 68

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



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

Edición 2020



FUNDACIÓN ESPAÑOLA PARA LA CURACIÓN  
DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA



GRUPO ESPAÑOL DE  
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

[www.gelmc.net](http://www.gelmc.net)



Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia

PATROCINADORES

