

**UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA: EL CAMBIO EN EL  
PARADIGMA DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER.  
RESULTADOS DEL TRATAMIENTO EN EL PERÍODO 2011-  
2022 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA**

JOYCE ZAMORA CUICHÁN

Tutor: Dr. LUIS JAVIER GARCÍA FRADE

SERVICIO DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA

## **ÍNDICE**

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
3. OBJETIVOS.....	8
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
5. RESULTADOS.....	9
6. DISCUSIÓN.....	16
7. CONCLUSIONES.....	19
8. BIBLIOGRAFÍA.....	19

## **RESUMEN**

La leucemia mieloide crónica (LMC) representa alrededor del 15 al 20% de las leucemias del adulto, con una incidencia anual de 1 a 2 casos por cada 100.000 habitantes, esta incidencia es ligeramente superior en hombres. Más del 50% de los pacientes con LMC son asintomáticos o presentan sintomatología muy leve, el resto pueden debutar con astenia, anorexia, pérdida de peso, sudores nocturnos, esplenomegalia y anemia. Para diagnosticarlo se emplea, hematimetría, pruebas de imagen, biopsia de la médula ósea (MO), estudio citogenético para detección de la t(9:22) y otras posibles alteraciones y estudio de biología molecular para detectar BCR/ABL.

Los factores pronósticos más importantes al diagnóstico son: la edad avanzada, el tamaño del bazo, el grado de trombocitosis y el porcentaje de blastos en sangre periférica. Existen índices que ayudan a identificar los factores que impiden alcanzar la respuesta para tener un buen control de la enfermedad. Estos índices son: el índice de Sokal, Euro, EUTOS y ELTS. Uno de los factores que afectan de forma desfavorable en el pronóstico son las anomalías citogenéticas adicionales (ACA) de riesgo elevado: trisomía 8, doble cromosoma Filadelfia, i(17q), -7/7q-, 11q23, y cariotipos aberrantes complejos. El tratamiento actual de la LMC se realiza con los inhibidores de la tirosin quinasa BCR-ABL (ITK) que han logrado aumentar significativamente la supervivencia y lograr una esperanza de vida similar a la de la población, paradójicamente han aumentado la prevalencia de esta enfermedad.

## **PALABRAS CLAVE**

Leucemia mieloide crónica, LMC, supervivencia global, líneas de tratamiento, ITK, cromosoma Filadelfia, BCR-ABL.

## **INTRODUCCIÓN**

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas son procesos clonales derivados de células madre hematopoyéticas que afectan a las líneas eritroide, granulocitaria y megacariocitaria, originando panmielocitosis periférica, aunque con predominio específico en cada entidad.

La proliferación tumoral conduce a esplenomegalia, niveles elevados de ácido úrico en la sangre, aumento de la lactato deshidrogenasa y vitamina B12, y cambios en la fosfatasa alcalina de los granulocitos.

Son patologías de curso crónico, que puede dar lugar a otro síndrome mieloproliferativo o transformación a leucemia aguda.

Para la clasificación de estas neoplasias se tiene en cuenta la presencia o ausencia del cromosoma Filadelfia (Ph+) (1). *(Anexo 1)*

**La LMC** fue explicada por primera vez en 1845 por Hughes Bennett, como una patología infecciosa que hacía que el hígado y el bazo crecieran causando el fallecimiento de la persona. Posteriormente, Rudolf Virchow mencionó que esta afección no era infecciosa y que se producía un aumento del número de las células sanguíneas y dio forma a la palabra leucemia. Newmann, a finales del siglo XIX reconoció que las células causantes de esta enfermedad se producían en la médula ósea y un siglo después Nowell y Hungerford detallaron la existencia de un cromosoma anormal. Sin embargo, Janet Rowley en 1973 especificó que este cromosoma anormal se originaba por la translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, nombrándolo cromosoma Filadelfia. En 1998, Nicholas B. Lydon y Brian J. Drucker, realizaron el primer ensayo clínico con imatinib (2).

La LMC es un síndrome mieloproliferativo crónico provocado por una traslocación entre los cromosomas 9 y 22 t(9:22) que origina al cromosoma Filadelfia (Ph+), presente en el 95% de los pacientes.

El resultado de esta traslocación es el gen de fusión BCR-ABL, su “transcrito” origina una proteína con actividad tirosin quinasa (BCR/ABL) que altera la proliferación celular y la apoptosis (3).

## **Epidemiología**

La LMC comprende el 15%-20% de los casos de leucemia en adultos (4) teniendo una incidencia al año de 1 a 2 casos por cada 100.000 habitantes, siendo esta incidencia ligeramente superior en hombres. La mediana de edad al diagnóstico es de 57 años (5). Exponerse a la radiación ionizante se considera que es el único factor de riesgo conocido (6). En la actualidad, el 75% de los pacientes siguen vivos 10 años tras el diagnóstico, y la tasa de mortalidad anual es inferior al 5%. Gran parte de los

fallecimientos no tienen que ver con esta afección, por lo que estos pacientes pueden llegar a tener una esperanza de vida parecida a la de la población general (7).

### **Clínica y laboratorio**

En más de un 50% de los sujetos la enfermedad se diagnostica accidentalmente con la realización de una hematimetría. Menos de la mitad de los pacientes con LMC presentan síntomas como anemia, astenia, anorexia, sudoración nocturna pérdida de peso y esplenomegalia.

Un 5 % de los pacientes presentan una crisis blástica de inicio donde pueden existir dolores óseos, crisis de gota, hemorragias, priapismo, cefalea, obnubilación, insuficiencia respiratoria.

En el hemograma destaca una leucocitosis, trombocitosis y una anemia normocítica y normocrómica. El frotis de sangre periférica se observa mielema, basofilia, eosinofilia y en ocasiones eritroblastos circulantes. En la bioquímica la FAG está descendida.

La biopsia de MO muestra una relación mieloide/eritroide aumentada con una hiperplasia granulocítica en todos los estadios madurativos y una fibrosis medular en grado variable.

El estudio citogenético permite la detección del cromosoma Ph+, la t(9:22), en el 95% de los casos. Asimismo, se debe realizar la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con transcripción inversa (RT-PCR) para detectar la presencia de “transcritos del gen de fusión BCR-ABL” (8)

### **Fases de la enfermedad** (9).

En la clínica podemos ver una evolución en tres fases: fase crónica, fase acelerada y fase blástica. (*Anexo 2*)

El 90% de los pacientes se encuentran al diagnóstico en fase crónica, el 5% en fase de aceleración y el 5% en fase blástica.

### **Diagnóstico** (8).

El diagnóstico definitivo se realiza mediante estudio citogenético y/o molecular donde se observe cromosoma Filadelfia en MO y/o reordenamiento del gen BCR-ABL en sangre periférica. Para el diagnosticar es necesario:

- Historia clínica completa, palpar, medir el bazo y el hígado
- Hematimetría, estudio bioquímico/sérico, pruebas de imagen
- Aspirado y biopsia de MO para estudio citológico y citogenético
- Cariotipo de MO para detección de la t (9:22)

- En casos en los que un ensayo molecular demuestre BCR-ABL pero no sea posible identificar el cromosoma Filadelfia en la citogenética, habrá que realizar la técnica FISH.
- RT-PCR cualitativa para determinar el tipo de transcrito de BCR-ABL.

### **Diagnóstico diferencial** (10).

El diagnóstico diferencial se debe realizar con:

- Reacciones leucemoides: secundarias a infecciones y neoplasias, existe una leucocitosis neutrofílica sin basofilia, elevación de la FAG, cromosoma Ph y BCR-ABL negativos.
- Leucemia neutrofílica crónica: poco frecuente, leucocitosis neutrofílica sin basofilia, elevación de la FAG y hepatoesplenomegalia. Algún caso presenta t(9:22) con un producto de 230 kDa (p230) diferente al de la LMC (p210). También se observan mutaciones de los genes CSF3R y SETBP1.
- LMC atípica: no se encuentra cromosoma Ph ni BCR-ABL. Afecta a pacientes de edad avanzada, produce anemia y leucocitosis intensas, importantes visceromegalias e infiltración extramedular. Cuando se detecta reordenamiento del PDGFR $\beta$  pueden responder a imatinib.

### **Pronóstico**

Los factores pronósticos adversos más relevantes al diagnóstico son: la edad avanzada, el tamaño del bazo, el grado de trombocitosis y el porcentaje de blastos en sangre periférica (9).

Desde que se empezaron a emplear los ITKs como tratamiento de la LMC el pronóstico de estos pacientes ha mejorado considerablemente, aunque sigue existiendo un porcentaje de pacientes que no logran responder al tratamiento, por ello se han creado índices que ayudan a identificar los factores que impiden alcanzar la respuesta para tener un buen control de la enfermedad.

Estos índices fueron diseñados para valorar las diferencias en supervivencia o la respuesta al tratamiento. Los índices, Sokal, Euro y EUTOS han sido empleados para valorar el riesgo de supervivencia al inicio del tratamiento (11).

Dado que actualmente la mayoría de los pacientes fallecen por procesos que no tienen relación con la leucemia, se desarrolló un índice para pronosticar la posibilidad de morir de LMC: el "EUTOS Long Term Survival (ELTS)" (12).

Otros factores que influyen negativamente en la respuesta al tratamiento son las alteraciones citogenéticas adicionales (ACA) de alto riesgo: trisomía 8, doble cromosoma Filadelfia11q23, i(17q), -7/7q-, +19, y cariotipos aberrantes complejos(13).

Estas ACA tienen una peor respuesta a los ITKs y existe un riesgo mayor de avance de la enfermedad (14), por ello las ACAs se mencionan como un signo de alarma e indican que hay que hacer una monitorización más estrecha del paciente.

### **Tratamiento**

La finalidad del tratamiento es conseguir que el paciente logre una mejoría clínica, respuesta hematológica y citogenética completa (RCC), una respuesta molecular mayor (RMM) o una respuesta molecular completa (RMC) y evitar el avance de la enfermedad.

Se han definido diferentes estados según la respuesta alcanzada en los tiempos que se han determinado. (Anexo 3)

Una respuesta óptima nos señala que la supervivencia con el tiempo va a ser la adecuada y que se puede seguir con el mismo fármaco.

Un signo de alarma sugeriría que el fármaco con el que estamos tratando al paciente posiblemente no conseguirá una respuesta adecuada por lo que será necesario una monitorización más estrecha del paciente o cambiar de tratamiento.

Una respuesta establecida como fallo sugiere que tratar al paciente con ese fármaco y con esa dosis no es adecuado. Se debe cambiar de tratamiento (15).

### **Fase crónica**

Actualmente la primera línea del tratamiento se realiza con un ITK.

Según la potencia -in vitro- de inhibición sobre BCR-ABL se clasifica a los ITK como de primera generación (imatinib), de segunda (nilotinib, dasatinib, bosutinib) y de tercera generación (ponatinib).

Los pacientes con recuentos elevados de leucocitos o plaquetas en fase crónica pueden ser tratados con hidroxiurea hasta obtener la confirmación citogenética o molecular del diagnóstico de LMC. En paciente embarazadas el tratamiento de elección es el interferón.

Las recomendaciones para el tratamiento en fase crónica según la revisión de la "European LeukemiaNet" (ELN) de 2013 (16) vienen reflejadas en el anexo 4.

### **Fase acelerada**

- Terapia con imatinib, dasatinib
- Terapia con un ITK, seguida de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH)
- TPH

El uso de un alo-TPH en pacientes con LMC ha disminuido por la eficacia de los ITK

El TPH se recomienda cuando:

- Fase acelerada al diagnóstico sin respuesta óptima a ITK

- Fase acelerada que ha progresado de una fase crónica, tras la obtención de una segunda fase crónica con ITK con o sin quimioterapia (16,17).

### **Fase blástica**

Se pueden emplear los ITKs que no se hayan empleado con anterioridad, seguido de alo-TPH. La quimioterapia es requerida con frecuencia para hacer que los pacientes puedan ser trasplantados.

### **Mutaciones en los dominios de la proteína BCR/ABL**

Los estudios de mutaciones de BCR-ABL se llevan a cabo cuando fracasa el tratamiento, es decir, cuando se encuentran en situación de fallo o cuando no se alcanza una respuesta hematológica, citogenética, y/o molecular adecuada. Este estudio se realiza al diagnóstico cuando se debuta en fase acelerada / fase blástica. Estas mutaciones en el gen BCR/ABL confieren resistencia al tratamiento ya que alteran el lugar de enlace del ITK a la proteína híbrida impidiendo el efecto inhibitorio del medicamento en la proteína.

Las mutaciones más frecuentes y los fármacos recomendados cuando estas están presentes son: (16,17).

F317L/V/I/C, V299L o T315A	Nilotinib más efectivo que dasatinib
Y253H, E255/V, F359V/C/I	Dasatinib más efectivo que nilotinib
T315I	Ponatinib

### **Seguimiento de la enfermedad**

Debe realizarse una hematimetría cada dos semanas hasta que se alcance una respuesta hematológica completa (RHC). Una vez lograda la RHC el seguimiento prosigue con el cariotipo de MO, FISH y/o estudios de qRT-PCR, para evaluar la respuesta citogenética y molecular.

Se han definido tres tipos diferentes de respuestas para los pacientes tratados con ITKs. Las respuestas al tratamiento se definen de la siguiente manera:

#### **Respuesta hematológica:**

•La RHC se define por: número de leucocitos <10 000/μL, número de plaquetas <450 000/μL, ausencia de células mieloides inmaduras (blastos, promielocitos, mielocitos) y que no se pueda palpar el bazo.

#### **Respuesta citogenética**

La ELN (8) propone el seguimiento por citogenética convencional de MO de los pacientes que empiezan tratamiento con ITK al tercer, sexto y duodécimo mes hasta que se consiga la RCC y cada año una vez obtenida la RCC. Una vez alcanzada la RCC, los análisis citogenéticos pueden darse cada 18-24 meses e incluso no realizarlos cuando se consiga la RMM.

Definiciones de respuesta citogenética (Anexo 5)

### Respuesta molecular

La ELN propone evaluar la respuesta molecular según la escala internacional (IS) y lo define como: *“La proporción de los transcritos de BCR-ABL y transcritos ABL. Se expresa en porcentaje de BCR-ABL en una escala logarítmica donde el 10%, 1%, 0,1%, 0,01%, 0,032% y 0,001% corresponden a una disminución de 1, 2, 3, 4, 4,5, 5 logaritmos respectivamente”* (16,17). (Anexo 6)

### Recomendaciones de la ELN para una discontinuación del tratamiento (17,18).

#### Obligatorio

- Pacientes con los que haya una buena comunicación y se encuentre motivado para realizar la discontinuación del tratamiento
- Llegar a un acuerdo con el paciente para realizarle un control más frecuente después de suspender el tratamiento. Se recomienda seguimiento mes a mes en los seis primeros meses, cada dos meses durante los meses seis a doce y cada tres meses a partir de entonces.
- Pacientes que estén en una primera fase crónica de la enfermedad con el “transcrito característico” y sin mutaciones.
- Poder realizar PCR de alta calidad empleando la escala internacional y poder obtener los resultados de forma rápida.

#### Mínimo necesario

- Terapia de primera línea o de segunda línea si la intolerancia fue el único motivo para cambiar de ITK
- Transcrito “típico” BCR-ABL
- Ser tratado con ITK durante > cinco años, cuatro años si son ITK de segunda generación
- Una respuesta molecular profunda (RM4 o más) durante más de dos años.
- Sin fallo de tratamiento previo

#### Condiciones óptimas

- Tratamiento con ITK > a cinco años
- Permanencia en respuesta molecular profunda > a tres años si RM 4
- Permanencia en respuesta molecular profunda > a dos años si RM 4.5.

### Toxicidad de los ITKs

Imatinib: síntomas gastrointestinales, calambres, retención de líquidos (derrame pleural, ascitis) (19).

Dasatinib: hipertensión arterial pulmonar, retención de líquidos (derrame pleural, edema, ascitis) (20).



Nilotinib: Elevación de lipasa o amilasa sérica, prolongación del intervalo QT, toxicidad hepática, pancreatitis, enfermedad oclusiva arterial periférica (21).

Bosutinib: Efectos gastrointestinales, diarrea, toxicidad hepática, (22).

Ponatinib: Patologías isquémicas, toxicidad hepática, elevación de lipasa o amilasa sérica, pancreatitis sintomática (23).

Principales características farmacológicas de los ITKs(24). (Anexo 7)

## **OBJETIVOS**

El objetivo de este estudio es estimar la supervivencia global (SG) de los pacientes con leucemia mieloide crónica diagnosticados y tratados en el HURH en el período comprendido entre 2011 y 2022. Como objetivos secundarios se valorará las fases de la enfermedad, las líneas de tratamiento, los grados de respuesta obtenidos y los efectos secundarios de la medicación y proporción de pacientes que han discontinuado el tratamiento.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Con los datos de las historias clínicas de los pacientes con leucemia mieloide crónica se realizó un estudio retrospectivo. Se obtuvieron 45 pacientes.

Este trabajo ha sido autorizado por el comité de ensayos clínicos del HURH.

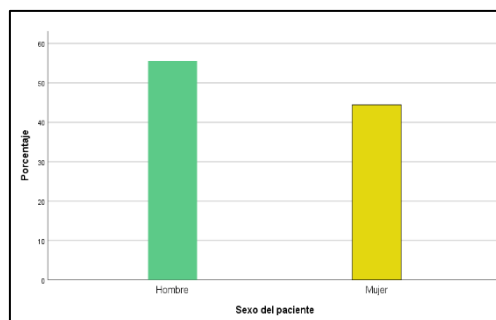
Los datos de los pacientes que se recogieron fueron: edad, sexo, fecha del diagnóstico, fecha de la última revisión, fase en la que se encuentra (fase crónica, fase acelerada y crisis blástica), primera línea de tratamiento, tipo de respuesta (hematológica, citogenética, molecular), causa de cambio de tratamiento (resistencia, intolerancia, progresión), segunda línea de tratamiento, tipo de respuesta (hematológica, citogenética, molecular), causa de cambio de tratamiento (resistencia, intolerancia, progresión), tercera línea de tratamiento, tipo de respuesta (hematológica, citogenética, molecular), causa de cambio de tratamiento (resistencia, intolerancia, progresión), estudio de las mutaciones, si se le ha realizado trasplante, y la causa de la muerte.

Con los datos obtenidos se creó una base de datos en los programas SPSS y Excel para realizar la estadística y las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

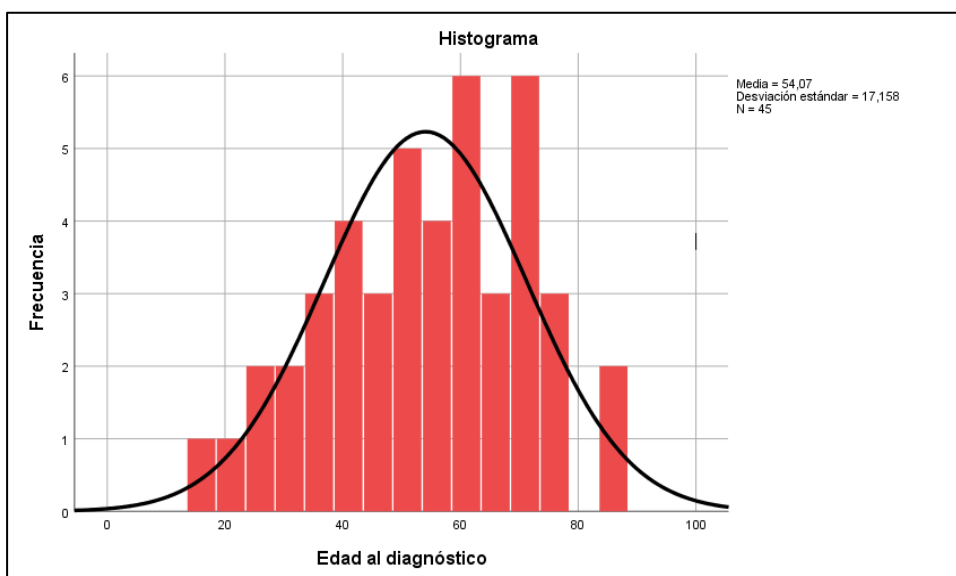
## RESULTADOS

Durante los años 2011 y 2022 se diagnosticaron y trataron 45 pacientes de LMC.

Con respecto a las características demográficas de la muestra estudiada, un 55,6 % (n=25) de los sujetos fueron varones, y un 44,4 % (n=20) fueron mujeres. La edad media al diagnóstico fue de 54,07 años con una mediana de 57. La desviación estándar calculada fue de 17,16. La edad mínima fue de 16 años y la máxima 86 años.



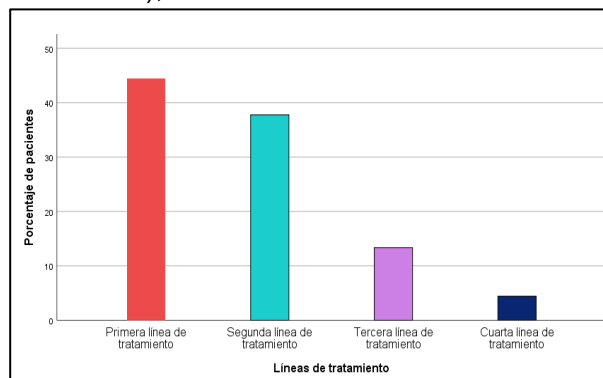
Si analizamos la edad que los pacientes tienen en el momento del diagnóstico y los agrupamos en intervalos de 5 años obtenemos que: (15-19 años= 1 caso); (20-24 años= 1 caso); (25-29 años=2 casos); (30-34 años= 2 casos); (35-39 años=3 casos); (40-44 años= 4 casos); (45-49 años= 3 casos); (50-54 años= 5 casos); (55-59 años= 4); (60-64 años= 6); (65-69 años= 3); (70-74 años= 6); (75-79 años=3 casos); ( $\geq 80$  años= 2 casos)



La incidencia aumenta con la edad. Siendo máxima en los intervalos: 35-44 años (7 casos, 15,55% del total), 55-79 (22 casos, 48,88% del total), concentrado entre ambos rangos el 64.43% del total de casos registrados.

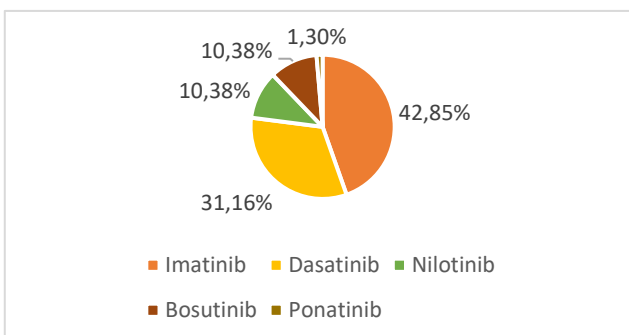
El 100 % de los pacientes en el momento del diagnóstico se encontraban en fase crónica.

En relación con el tratamiento, en 20 (44,4%) pacientes solo necesitaron la primera línea de tratamiento, 17 (37,8%) han requerido una



segunda línea de tratamiento, 6 (13,3%) han necesitado una tercera línea de tratamiento y 2 (4,4%) pacientes ha necesitado una cuarta línea de tratamiento.

En cuanto a la proporción de fármacos ITK más utilizados por los pacientes estudiados, tenemos en orden decreciente: 42,85 % imatinib, 31,16% dasatinib, 10,38% nilotinib, 10,38% bosutinib y 1,30% Ponatinib.



En nuestros pacientes, la media de seguimiento se situó en 9,27 años, con una desviación estándar de 8,17 años. La mediana fue de 7 años. Durante este tiempo 11 (24,44%) pacientes tuvieron que cambiar de línea de tratamiento por fallo en la obtención de la respuesta molecular, 10 (22,22%) cambiaron de línea de tratamiento por efectos adversos (EA) asociados a la medicación, 3 (6,66%) fallecieron y hubo una (2,22%) pérdida de seguimiento.

El paciente número 16 murió con 89 años por insuficiencia renal no dializable, el paciente número 3 murió con 90 años por insuficiencia cardíaca descompensada y el paciente número 20 murió con 91 años no claramente relacionado con la LMC.

### **Primera línea de tratamiento**

3 pacientes fueron tratados con interferón

- Los pacientes número 15 y paciente número 21 perdieron la respuesta molecular. Necesitaron una línea de tratamiento superior.
- La paciente número 38 utilizó interferón porque estaba embarazada. Posteriormente al parto se le pauto in ITK.

29 pacientes fueron tratados con imatinib

De los 10 pacientes que han sido tratados únicamente con imatinib, 3 actualmente han alcanzado una RMM "(BCR-ABL < 0,1%)" y 7 una RMC "(BCR-ABL indetectable)"

Los 19 pacientes restantes fracasaron en su tratamiento por los siguientes motivos:

- 8 pacientes debido a efectos adversos (EA) que influían negativamente en su calidad de vida.
- 11 pacientes no consiguieron una respuesta molecular óptima.

9 pacientes utilizaron dasatinib

- Los pacientes número 6, 22, 27 tienen hoy en día una RMC
- Los pacientes número 24 y 44 tienen actualmente RMM.
- Los pacientes número 9, 23 y 40 no consiguen respuesta molecular, necesitaron una línea de tratamiento superior.
- El paciente número 29 por EA necesitó una línea de tratamiento superior.

1 paciente utilizó nilotinib

- Paciente número 38 actualmente en RMC.

3 pacientes fueron trasplantados.

El paciente número 14, trasplantado en el año 1983, el paciente número 25 trasplantado en el año 2006 y el paciente número 36 trasplantado en el año 1999.

Los pacientes número 14 y número 36 actualmente no toman ITK y permanecen en RMC. Paciente número 25 perdió la respuesta molecular y se le puso una nueva línea de tratamiento.

Tras el tratamiento de primera línea, 25 (55.5%) pacientes recibieron tratamiento de segunda línea por presentar recaídas, no lograr la respuesta molecular mayor o por EA que obligaron a cambiar de línea de tratamiento.

### **Segunda línea de tratamiento**

4 pacientes tratados en segunda línea con Imatinib

- Las pacientes número 15 y 21, procedentes de interferón, son tratadas con imatinib. Ambas con pérdida de respuesta molecular.
- El paciente número 25 procedente de ser tratado con TPH, consigue con imatinib, la RMC.
- Paciente número 29, procedente de dasatinib, alcanza la RMC.

9 pacientes tratados en segunda línea con dasatinib

- Los pacientes número 8, número 19, número 28 y número 45 procedentes de ser tratados con imatinib, actualmente han alcanzado la RMC
- Los pacientes número 26 y número 41, procedentes de imatinib, se encuentran en RMM.
- Los pacientes número 35 y número 10, procedentes de ser tratado con imatinib, por EA, requieren una línea de tratamiento superior.
- Paciente 43, procedente de imatinib, por progresión a crisis blástica es tratado brevemente con dasatinib hasta que se realizó el estudio de mutaciones y se encontró la mutación T315I, por tanto, requerirá una nueva línea de tratamiento.

7 pacientes tratados en segunda línea con Nilotinib

- Paciente número 7 procedente de imatinib, ha conseguido una RMC.
- Los paciente números 23, 34 y 37 procedentes de dasatinib, imatinib e interferón, respectivamente, se encuentran con RMC.
- Paciente número 9 procedente de ser tratado con dasatinib, no ha conseguido en esta línea de tratamiento la respuesta molecular necesaria.

- Los pacientes número 12 y número 42 procedentes ambos de ser tratados con imatinib, EA, necesitaron ser tratados con una línea de tratamiento superior.

#### 5 pacientes tratados con Bosutinib

- Paciente número 3 procedente de ser tratado con imatinib, actualmente se encuentra en RMM.
- Paciente número 32 procedente de ser tratado con imatinib, actualmente se encuentra en RMC.
- Paciente número 39 procedente de imatinib, no logra respuesta molecular.
- Los pacientes números 11 y 13, ambos procedentes de ser tratados con imatinib, después de ser tratados con bosutinib, el paciente número 11 experimenta neuropatía óptica y el número 13 experimenta prurito y trombosis de los vasos oftálmicos, dejaron el tratamiento. Desde el año 2022 el paciente número 11 y desde el año 2019 el paciente número 13 permanecen en remisión sin tratamiento.

#### **Tercera línea de tratamiento**

#### 4 pacientes tratados con dasatinib

- Paciente número 12, procedente de ser tratado con imatinib y nilotinib, ha alcanzado la RMC.
- Paciente número 21, procedente de ser tratado con interferón e imatinib, ha alcanzado la RMC.
- Paciente número 42, procedente de ser tratado con imatinib y nilotinib, ha alcanzado la RMC.
- Paciente número 15, procedente de ser tratado con interferón, imatinib, no ha alcanzado la respuesta molecular, y se le detecta la mutación F317L.

#### 1 paciente tratado con nilotinib

- Paciente número 10, procedente de ser tratado con imatinib y dasatinib, ha alcanzado la RMC.

#### 2 pacientes tratados con bosutinib

- Paciente número 9, procedente de ser tratado con dasatinib y nilotinib, no ha alcanzado la respuesta molecular.
- Paciente número 35, procedente de ser tratado con imatinib y dasatinib, ha alcanzado la RMC.

#### 1 paciente tratado con ponatinib

- Paciente número 43, procedente de ser tratado con imatinib, por progresión a crisis blástica es tratado brevemente con dasatinib hasta que se le realiza un

estudio de mutaciones, se le detecta la mutación T315I y empieza a ser tratado con ponatinib, sigue en fase blástica.

#### **Cuarta línea de tratamiento**

1 paciente tratado con nilotinib

- Paciente número 15, procedente de ser tratado con interferón, imatinib, dasatinib, se le detecta la mutación F317I, y empieza a ser tratado con nilotinib, con el que ha alcanzado la RMC.

1 paciente tratado con TPH

- Paciente número 43, procedente de ser tratado con imatinib, dasatinib y ponatinib, sigue en fase blástica. Se le realiza un TPH y continúa siendo tratada con ponatinib, ha alcanzado la RMC.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos era el único tratamiento definitivo hasta la aparición de los ITK en 2001, debido a sus efectos adversos ha dejado de ser la primera opción de tratamiento, de hecho, de los 45 pacientes, 4 (8,88%) pacientes han sido tratados con TPH, dos de ellos antes de la aparición de los ITKs; paciente número 14 trasplantado en el año 1983, paciente número 25 trasplantado en el año 2006, paciente número 36 trasplantado en 1999 y paciente número 43 fue trasplantado en 2020. Tres de los cuatro pacientes experimentaron Enfermedad Injerto contra Huésped extensa (afectación cutánea, mucosa y digestiva). Actualmente los cuatro pacientes trasplantados viven, los pacientes número 14 y 36 no toman ITK y han mantenido la RMC mientras que los pacientes número 25 y 43 toman actualmente imatinib y ponatinib respectivamente y han alcanzado también la RMC.

Se detectaron mutaciones en 3 de los pacientes. las mutaciones encontradas fueron: J273F en tratamiento con bosutinib, F317L en tratamiento con nilotinib y T315I en tratamiento con ponatinib. El paciente número 43 tuvo una progresión a fase blástica (2,22%), el resto de los pacientes (97,77%) se han mantenido en fase crónica.

#### **Efectividad**

Al valorar las respuestas obtenidas en lo referido a la respuesta citogenética se ha tenido en cuenta la mejor respuesta obtenida por los pacientes durante el seguimiento y en cuanto las respuestas moleculares, se ha valorado la última biología molecular. Se incluyeron un total de 45 pacientes. Los porcentajes de respuesta alcanzadas con ITK fueron: 83% RCC, 17,95 % RMM y 74,35% RMC. De estos pacientes, 3 (6,66%) han perdido la RCC y 3 (6,66%) la RMC. En la actualidad 4 (8,88%) pacientes se encuentran en discontinuación del tratamiento y han conseguido una RMC.

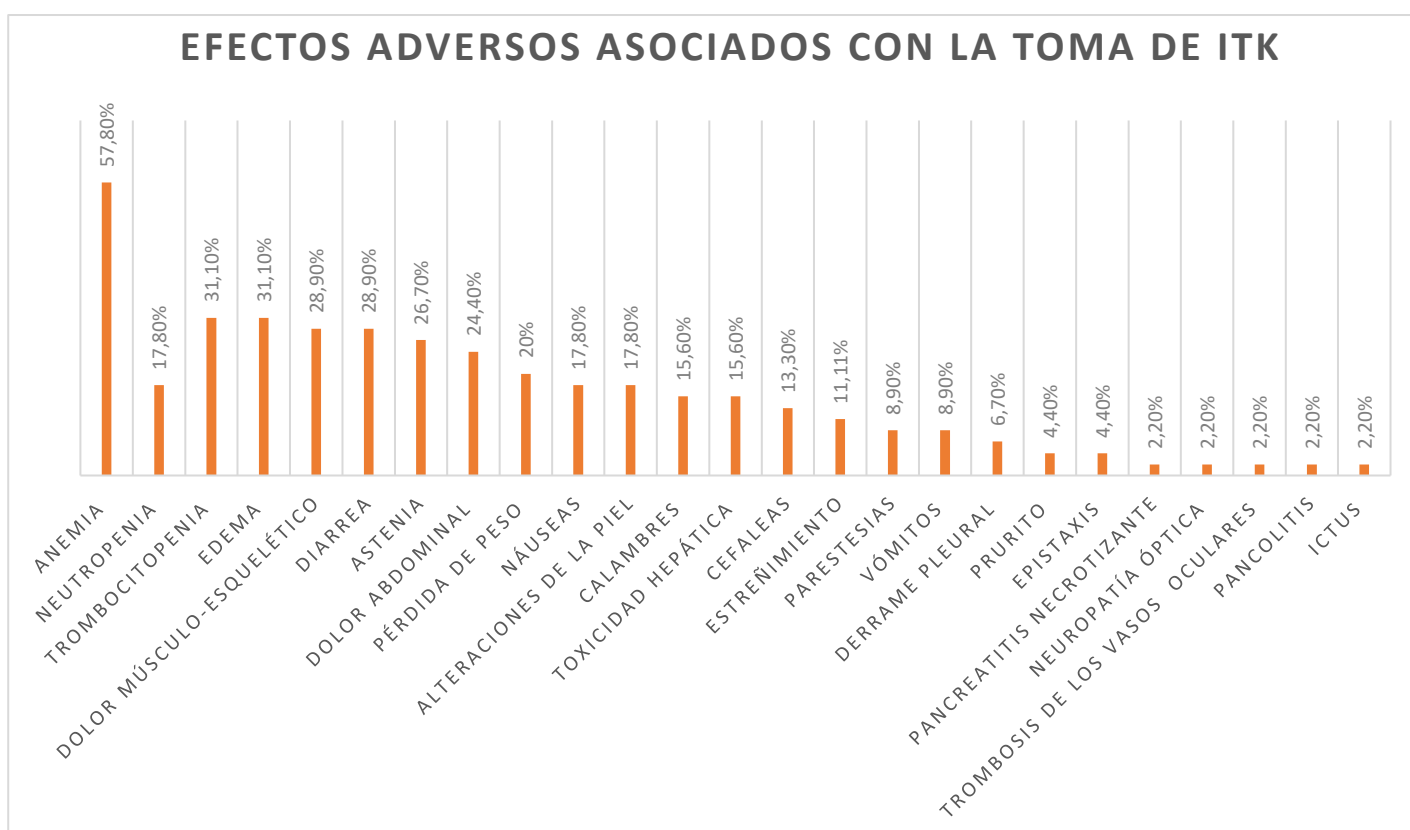
## Seguridad

Todos los ITKs presentaron algún tipo de EA que se pudieron manejar con tratamiento de soporte adecuado.

En cuanto a los efectos adversos hematológicos se encontró anemia en 26 (57,80%) pacientes, neutropenia en 8 (17,80%) y trombocitopenia en 14 (31,10%) pacientes.

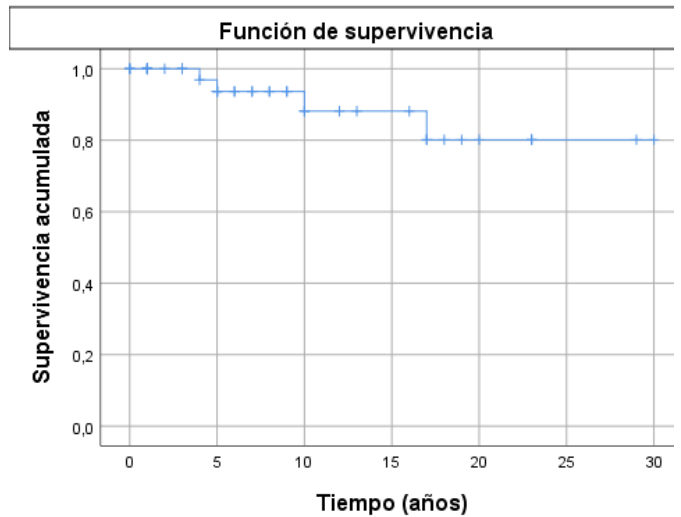
Los efectos adversos no hematológicos más frecuentes: edemas 14 (31,10%), dolor musculoesquelético 13 (28,90%) y diarrea 13 (28,90%).

Motivados por los EA 10 (22,22%) pacientes cambiaron de línea de tratamiento.

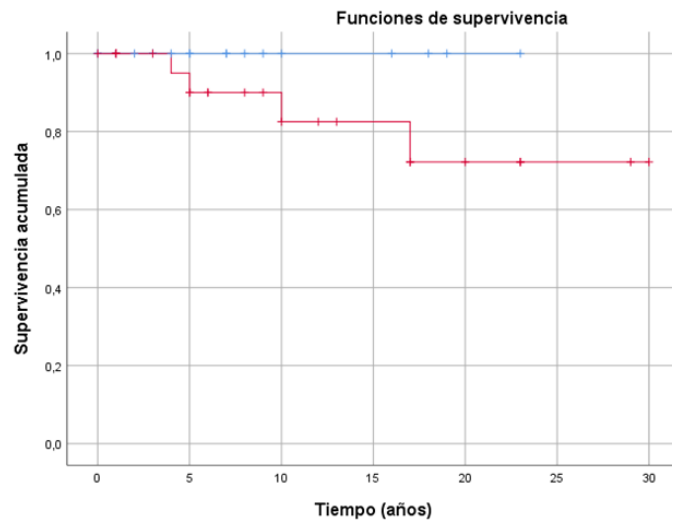


### Supervivencia global (SG)

La SG a 1, 5, 10 y 20 años fue del 100%, 93.6%, 88,14% y 80,12 % respectivamente. La media de supervivencia global fue de 26,23 años, con un intervalo de 22,8 a 29,6 años.



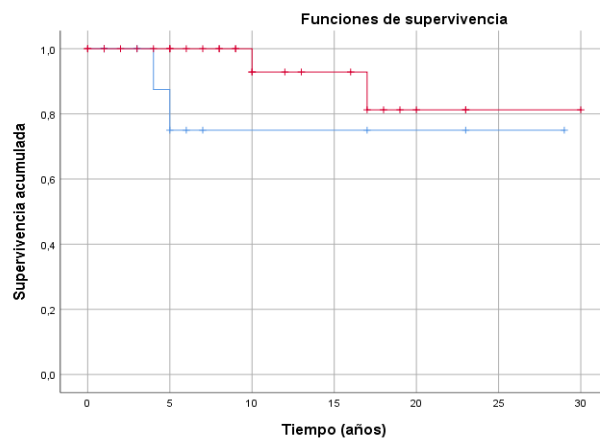
La SG en las personas < 65 años fue del 100% al año y a los cinco años continuó siendo del 100%, mientras que la SG en los pacientes > 65 años fue del 100% al año y a los cinco años fue del 90%.



#### menor de 65 años

— < 65 años ...  
— > 65 años ...

La SG a 5 años en pacientes que han mantenido unos valores estables en la respuesta molecular a lo largo del seguimiento es del 100% mientras que en los pacientes que han perdido la respuesta molecular es del 75%

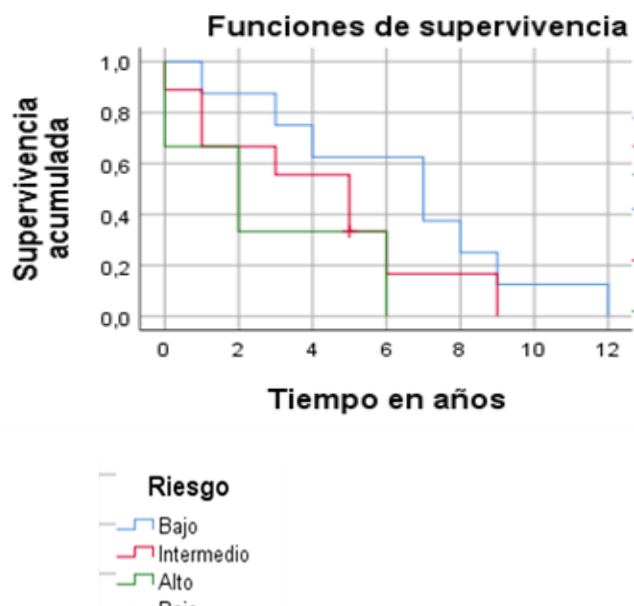
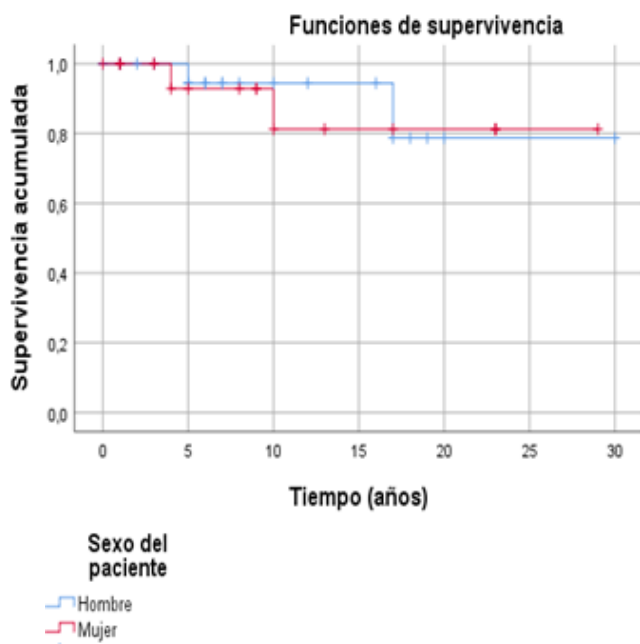


#### pérdida de rm

— Sí ...  
— NO ...



En la supervivencia no se hallaron diferencias estadísticamente significativas según el índice de Sokal ( $p=0,458$ ) ni según el sexo ( $p=0,755$ ).



## DISCUSIÓN

Coincidiendo con la epidemiología establecida de la LMC encontramos que la incidencia fue ligeramente superior en hombres que, en mujeres, con una proporción 1,3:1. La mediana de edad al diagnóstico fue de 57 años.

Con la introducción del imatinib en el año 2000, la mortalidad anual en LMC ha disminuido de 10-20% a 1-2%. La prevalencia de LMC en los Estados Unidos estimada en el año 2000 era aproximadamente 25-30 000, en el año 2017 aumentó a 80-100 000 y se estima que en el año 2030 aumentará a 180 000 casos (15).

Este estudio ha demostrado que la supervivencia global en el primer año fue 100%, a los 5 años 93,6%, que coincide con la supervivencia a 5 años del estudio IRIS que fue del 89% (15).

En nuestro caso no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia según el índice de Sokal, esto puede estar influido porque actualmente las muertes que se producen no están relacionadas con la LMC, sino más bien con el paso del tiempo. Lo que si se ha constatado es que los pacientes categorizados con un índice de Sokal alto, ninguno fue tratado en primera línea con imatinib, sino que fueron tratados con ITKs de más potencia como dasatinib y nilotinib.

Respecto a la efectividad, las tasas de respuesta analizadas en nuestro estudio coinciden con los datos dados en el seguimiento a cinco años del estudio IRIS (SG 93% vs 89%, RHC 100,0% vs 98%, RCC 83% vs 87% y RMC 74,35% vs 65.0%)

Diversos estudios como el IRIS y el estudio DASISION (15,17) han mostrado que las respuestas moleculares profundas se correlacionan con mejores resultados clínicos a largo plazo como se puede demostrar en la supervivencia global de este estudio. El tratamiento de elección actual en primera línea son los ITKs siendo el imatinib el más utilizado, dato que concuerda con lo analizado en este estudio (fue utilizado como tratamiento en un 42,85%).

El imatinib fue el primer ITK en recibir la autorización de la “Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA)” (25) para el tratamiento de pacientes con LMC en fase crónica. El imatinib inhibe la actividad tirosina quinasa de BCR-ABL, c-kit y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) (19). Tal como se ha visto en el estudio IRIS la mayoría de los pacientes con LMC responden al tratamiento con imatinib y alcanzan respuestas moleculares completas que perduran en el tiempo.

El imatinib genérico en el HURH empezó a dispensarse en el año 2017, en nuestro estudio no se ha observado en estos pacientes que tarden más tiempo en conseguir la respuesta molecular profunda. Esto coincide con los resultados publicados por The Polish Adult Leukemia Group (PALG) (26) en los que se demostró que el imatinib genérico funciona bien y provoca efectos adversos similares al fármaco original, Gleevec.

A pesar de que los ITKs de segunda generación tienen más potencia que el imatinib y consiguen en menos tiempo la respuesta molecular profunda, en ausencia de estudios suficientes, la ELN no recomienda utilizar los ITKs de segunda generación como primera línea de tratamiento o cambiar a un ITK de segunda generación para conseguir más rápidamente una respuesta molecular profunda ya que hasta ahora no se ha observado que tengan un impacto a largo plazo en la supervivencia y supondría exponer a los pacientes a los EA de estos ITKs, más graves aunque sean poco frecuentes (17).

Sin embargo, recomiendan que un cambio podría considerarse en determinados pacientes: en los que la remisión sin tratamiento sea una prioridad o en mujeres que deseen quedarse embarazadas en un futuro ya que todos los ITKs son teratogénicos y están contraindicados durante el embarazo(17).

El análisis de las mutaciones en nuestra muestra reveló que 3 (6,66%) pacientes, presentaban mutaciones: J273F, F317L y T315I, tratadas con bosutinib, nilotinib y ponatinib respectivamente.

Ponatinib sigue siendo el único ITK con actividad frente a la mutación T315I, aunque no debería utilizarse en primera línea.

Se están realizando ensayos para evaluar si se puede mantener el alto nivel de respuesta con un menor riesgo cardiovascular utilizando dosis más bajas del fármaco (17).

El alo-TPH sigue siendo una opción importante para los pacientes resistentes o intolerantes a dos o más ITKs y para los pacientes que progresan a fase blástica(8). En lo referido a la seguridad del tratamiento los efectos adversos dificultan la continuidad del tratamiento. La adherencia al tratamiento es un elemento fundamental para alcanzar respuestas profundas y sostenidas. Aunque no hemos hecho un estudio de adherencia, los resultados obtenidos hacen pensar que es adecuada.

Los ITKs son fármacos orales lo cual supone una gran ventaja, se requieren menos viajes al hospital en comparación con los fármacos administrados por vía intravenosa permitiendo a los pacientes tener una vida más independiente y flexible. Se trata de una terapia dirigida, en la que se eliminan únicamente las células cancerosas, haciendo que los pacientes tengan menos efectos adversos, lo que repercute de una forma positiva en su calidad de vida (27).

Todos los ITK presentaron efectos adversos, que se dividen en hematológicos (anemia, trombopenia, neutropenia) y no hematológicos, siendo los más frecuentes en los pacientes estudiados: anemia (57,80%), trombocitopenia (31,10%) edema (34,20%), dolor musculoesquelético (34,20%), diarrea (28,90%) y dolor abdominal (26,30%) Los efectos adversos más graves fueron derrame pleural (6,70%) trombosis de vasos oftálmicos (2,20%), pancolitis (2,20%), neuropatía óptica (2,20%), ictus (2,20%).

Un 22,22% (10 pacientes) tuvieron que cambiar de línea de tratamiento por efectos adversos. El perfil de toxicidad de los ITK fue similar al descrito en la literatura Una adherencia adecuada con la medicación mantiene en el tiempo una respuesta molecular mayor y una respuesta molecular profunda lo que predice un excelente resultado a largo plazo y se consigue que la progresión a fase avanzada sea poco frecuente. A pesar de los buenos resultados conseguidos con la adherencia al tratamiento, la monitorización de la respuesta molecular se recomienda indefinidamente.

## **CONCLUSIONES**

La aparición de los ITK ha significado un importante cambio en la historia natural de la LMC, los pacientes tienen una esperanza de vida similar a la de la población general los datos de eficacia en nuestra serie demuestran una supervivencia global de 93% con una tasa 74,35 % de RMC y 17,95% RMM.

En nuestro estudio los efectos adversos más frecuentes fueron: anemia (57,80%), trombocitopenia (31,10%), edema (31,10%), dolor musculoesquelético (28,90%), diarrea (28,90%) y los más graves fueron derrame pleural (6,70%), pancreatitis necrotizante (2,20%) e ictus (2,20%)

El registro adecuado de los efectos adversos es fundamental para optimizar el manejo de los ITK y la adherencia al tratamiento. Aunque con los ITKs la mayoría de los pacientes consiguen la respuesta molecular completa es muy importante hacerles un seguimiento para detectar las pérdidas de respuesta y poder hacer los cambios necesarios.

Mirando hacia el futuro el objetivo es incrementar la calidad de vida de los pacientes y evitar la órgano-toxicidad asociada a los ITKs, para ello se están identificando estrategias para conseguir la discontinuación del tratamiento.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Definición de neoplasia mieloproliferativa crónica - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2011 [citado 31 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/neoplasia-mieloproliferativa-cronica>
2. Chávez-González MA, Ayala-Sánchez M, Mayani H. La leucemia mieloide crónica en el siglo XXI: biología y tratamiento.
3. Saglio G, Fava C. The Treatment of Chronic Myeloid Leukemia [Internet]. Unitec House, 2 Albert Place, London N3 1QB, UK: Future Medicine Ltd; 2013 [citado 1 de abril de 2023]. Disponible en: <http://www.futuremedicine.com/doi/book/10.2217/9781780842738>
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2017;67(1):7-30.
5. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood. 11 de noviembre de 2010;116(19):3724-34.
6. Moloney WC. Radiogenic Leukemia Revisited. Blood. 1 de octubre de 1987;70(4):905-8.

7. Leucemia mieloide crónica | Fundación Josep Carreras contra la Leucemia [Internet]. [citado 18 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.fcarreras.org/es/leucemiamieloidecronica>
8. Thompson PA, Kantarjian HM, Cortes JE. Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. *Mayo Clinic Proceedings*. octubre de 2015;90(10):1440-54.
9. Fases de la leucemia mieloide crónica [Internet]. [citado 1 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-cronica/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html>
10. Leucemia mieloide crónica. Artículo de revisión - Ocronos - Editorial Científico-Técnica [Internet]. [citado 18 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://revistamedica.com/leucemia-mieloide-cronica/>
11. Prognostic discrimination in «good-risk» chronic granulocytic leukemia - PubMed [Internet]. [citado 18 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6584184/>
12. The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia - PubMed [Internet]. [citado 18 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32601376/>
13. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy - PubMed [Internet]. [citado 18 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27006386/>
14. Clinical Trials and Observations: 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 - PMC [Internet]. [citado 18 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6143157/>
15. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. marzo de 2018;93(3):442-59.
16. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 8 de agosto de 2013;122(6):872-84.
17. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. abril de 2020;34(4):966-84.
18. Rea D, Cayuela JM. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol*. octubre de 2018;108(4):355-64.

19. PROSPECTO IMATINIB CIPLA 400 MG CAPSULAS DURAS EFG [Internet]. [citado 18 de mayo de 2023]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/80717/Prospecto\\_80717.html#4-posibles-efectos-adversos](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/80717/Prospecto_80717.html#4-posibles-efectos-adversos)
20. PROSPECTO DASATINIB TEVA 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG [Internet]. [citado 18 de mayo de 2023]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/84092/P\\_84092.html#4-posibles-efectos-adversos](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/84092/P_84092.html#4-posibles-efectos-adversos)
21. PROSPECTO TASIGNA 150 MG CAPSULAS DURAS [Internet]. [citado 18 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/07422006/P\\_07422006.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/07422006/P_07422006.html)
22. PROSPECTO BOSULIF 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 18 de mayo de 2023]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/113818001/P\\_113818001.html#4-posibles-efectos-adversos](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/113818001/P_113818001.html#4-posibles-efectos-adversos)
23. PROSPECTO ICLUSIG 45 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 18 de mayo de 2023]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/113839003/P\\_113839003.html#4-posibles-efectos-adversos](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/113839003/P_113839003.html#4-posibles-efectos-adversos)
24. European Medicines Agency | [Internet]. [citado 18 de mayo de 2023]. Disponible en:  
<https://www.ema.europa.eu/en>
25. Information on Gleevec (Imatinib Mesylate) | FDA [Internet]. [citado 18 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/information-gleevec-imatinib-mesylate>
26. A multicenter prospective study on efficacy and safety of imatinib generics: A report from Polish Adult Leukemia Group imatinib generics registry - PubMed [Internet]. [citado 18 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28376561/>
27. Mejorar la adherencia al tratamiento antineoplásico oral | Nursing [Internet]. [citado 18 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-nursing-20-articulo-mejorar-adherencia-al-tratamiento-antineoplasico-S0212538214000909>

## **ANEXOS**

(Anexo 1) Clasificación de los síndromes mieloproliferativos (1).

Leucemia mieloide crónica
Neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas clásicas: Policitemia vera Trombocitosis esencial Mielofibrosis primaria
Neoplasias mieloproliferativas crónicas poco frecuentes: Leucemia neutrofílica crónica Leucemia eosinofílica crónica Neoplasias mieloproliferativas crónicas no clasificables.

(Anexo 2) Fases de la Leucemia Mieloide Crónica (9).

Fase crónica	Fase acelerada	Fase blástica
<p>Escasas manifestaciones clínicas, puede durar 3 años.</p> <p>Aunque existe en la sangre un aumento del número de glóbulos blancos, predominan los leucocitos maduros y diferenciados. El cromosoma Ph+ es la única alteración genética que se detecta.</p> <p>Controlable con tratamiento</p>	<p>Puede durar 12-18 meses</p> <p>Aparición de síntomas sistémicos, como cansancio, sudoración excesiva, pérdida de peso, dolores óseos, aumento del tamaño del bazo.</p> <p>10 a 19% blastos en SP o MO</p> <p>Basófilos en sangre periférica <math>\geq 20\%</math></p> <p>Plaquetas <math>&lt; 100\ 000\ \mu\text{L}</math>, no relacionado con el tratamiento.</p> <p>Aparición de nuevas anomalías cromosómicas: trisomía 8, trisomía Ph, trisomía 19, i(17)(q10).</p> <p>Los pacientes dejan de responder de una forma adecuada al tratamiento</p>	<p>Puede durar de 3 a 9 meses</p> <p>Es una transformación en leucemia aguda que puede ser de estirpe mieloide o linfoide.</p> <p>Blastos en SP o MO <math>\geq 20\%</math></p> <p>Infiltración blástica de ganglios, SNC, piel, pleura u otros órganos.</p> <p>Son frecuentes las infecciones y las complicaciones hemorrágicas.</p>



(Anexo 3) Estados en función de la respuesta obtenida en los tiempos establecidos.

“Esta tabla fue publicada por la European LeukemiaNet 2013” (16).

	Óptima	Alarma	Fallo
Basal	No aplicable	ACC/Ph+ en ruta mayor	No aplicable
3 meses	BCR-ABL IS $\leq$ 10%	BCR-ABL IS $>$ 10%	BCR-ABL IS $>$ 10% confirmada en 1-3 meses.
6 meses	BCR-ABL IS $\leq$ 1%	BCR-ABL IS $>$ 1-10%	BCR-ABL IS $>$ 10%
12 meses	BCR-ABL IS $\leq$ 0.1%	BCR-ABL IS $>$ 0.1-1%	BCR-ABL IS $>$ 1%
Después, en cualquier momento	BCR-ABL IS $\leq$ 0.1%	BCR-ABL IS $>$ 0.1-1% Pérdida de RMM ( $\leq$ 0.1%)	BCR-ABL IS $\leq$ 1% o mutaciones de resistencia o ACC/Ph+ en ruta mayor

Criterios de respuesta según la ELN 2013

ACC: Alteraciones Citogenéticas Clonales; IS: Escala Internacional; RMM: Respuesta molecular Mayor. Ruta mayor: trisomía 8, trisomía Ph(der(22)t(9;22)(q34q11)), isocromosoma 17(i(17)(q10)), trisomía 19, e ider (22)(q10)t(9;22)(q34;q11). Pérdida de RMM significa fallo de tratamiento tras la discontinuación de tratamiento.

(Anexo 4).”Recomendaciones para el tratamiento en fase crónica según revisión de la European LeukemiaNet de 2013 “(16).

Primera línea	Imatinib o nilotinib o dasatinib Buscar hermanos y pacientes HLA compatibles, solo en caso de advertencias (alto riesgo, ruta mayor ACA/Ph+)
Segunda línea, intolerancia al primer ITK	Cualquiera de los otros ITK aprobados en primera línea (imatinib, nilotinib, dasatinib)
Segunda línea, fracaso a imatinib en 1ª línea	Dasatinib o nilotinib o bosutinib o ponatinib Buscar hermanos y pacientes HLA compatibles.
Segunda línea, fracaso a nilotinib en 1ª línea	Dasatinib o bosutinib o ponatinib Buscar hermanos y pacientes HLA compatibles; buscar un donante no emparentado; considerar trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH).
Segunda línea, fracaso a dasatinib 1ª línea	Nilotinib o bosutinib o ponatinib Buscar hermanos y pacientes HLA compatibles; buscar un donante no emparentado; considerar alo-TPH
Tercera línea, Fracaso y/o intolerancia a dos ITC	Cualquiera de los ITK restantes; se recomienda alo-TPH en todos los pacientes elegibles.
Cualquier línea, mutación T315I	Ponatinib Buscar hermanos y pacientes HLA compatibles; buscar un donante no emparentado; considerar alo-TPH

(Anexo 5). Definiciones de respuesta citogenética. Esta tabla se publicó en la “*European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia*”(17)

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

Definiciones de respuesta citogenética (RCg), según recomendaciones ELN-2020 (17), 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 (IS).

(Anexo 6) La respuesta molecular tienen varias definiciones:.

Tabla extraída de: “*European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia*”(17).

Grado de respuesta	Nivel de transcrito y número mínimo de transcritos requeridos para graduar la respuesta
Respuesta molecular mayor (RMM)	BCR/ABL IS $\leq 0,1\%$ con nº copias ABL1 $\geq 10.000$
Respuesta molecular grado 4 (RM4)	BCR/ABL IS detectable $\leq 0,01\%$ BCR/ABL IS no detectable con nº copias ABL $\geq 10.000$
Respuesta molecular grado 4.5 (RM4.5)	BCR/ABL IS detectable $\leq 0,0032\%$ BCR/ABL IS no detectable con nº copias ABL1 $\geq 32.000$ (=indetectable con un número de copias analizadas de ABL1 $\geq 32.000$ y $< 100.000$ )
Respuesta molecular grado 5 (RM5)	BCR/ABL IS detectable $\leq 0,001\%$ BCR/ABLE IS no detectable con nº copias ABL1 $\geq 100.000$

La QRT-PCR para la determinación de BCR-ABL debe realizarse cada 3 meses hasta la RMM y posteriormente cada tres a seis meses. En caso de alarma se recomienda repetir la determinación con más frecuencia y también se debe realizar siempre que exista fallo terapéutico.

(Anexo 7). Principales características de los fármacos (24).

	Imatinib(19)	Dasatinib (20)	Nilotinib (21)	Bosutinib (22)	Ponatinib (23)
Dosis (FC)	400 mg/día Oral	100 mg/día oral	300 mg/12h oral	500 mg/día oral	45 mg/día Oral
Reducción de dosis	Insuficiencia renal y/o hepática		Insuficiencia hepática	Insuficiencia hepática	Insuficiencia hepática
Interacción con comidas	Mejora tolerabilidad con comidas. Tomar con un vaso grande de agua	Puede tomarse con o sin comidas	Tomar con el estómago vacío (1h antes o 2h después de comer)	Mejora tolerabilidad con comidas. Tomar con un vaso grande de agua	Puede tomarse con o sin comidas
Metabolismo	Sustrato e inhibidor del CYP3A4. Inhibidor débil del CYP2D6 y CYP2C9	Sustrato del CYP3A4	Sustrato e inhibidor del CYP3A4, del CYP2C8 CYP2C9 CYP2D6	Sustrato del CYP3A4	Sustrato del CYP3A4
Interacciones farmacológicas	Precaución con warfarina	Evitar antagonistas H2 e inhibidores de la bomba de protones durante 2h	Potencia el alargamiento del intervalo QT	Los IBP disminuyen la concentración de bosutinib, valorar antagonistas H2 o antiácidos de corta duración	Evitar antagonistas H2, inhibidores de la bomba de protones y antiácidos.

# LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA : EL CAMBIO EN EL PARADIGMA DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO EN EL PERÍODO 2011-2022 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA



Joyce Patricia Zamora Cuichán  
Tutor: Dr. Luis Javier García Frade  
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA



## INTRODUCCIÓN

La LMC es un síndrome mieloproliferativo crónico provocado por una traslocación entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 t(9:22) que da lugar al cromosoma Filadelfia. La consecuencia molecular es el gen de fusión BCR-ABL, cuyo transcrito codifica una proteína con actividad tirosin-quinasa (BCR/ABL) y está implicada en el control del crecimiento y la proliferación celular. En la actualidad, el 75% de los pacientes siguen vivos 10 años tras el diagnóstico y la tasa de mortalidad es inferior al 5%. El tratamiento actual de la LMC se basa en inhibidores de la tirosin-quinasa (ITK) BCR-ABL que han logrado aumentar la supervivencia y paradójicamente la prevalencia de la enfermedad.



## OBJETIVOS

- Evaluar la supervivencia global
- Valorar las fases de la enfermedad, las líneas de tratamiento y los grados de respuesta obtenidos
- Efectos adversos de los ITKs
- proporción de pacientes que han discontinuado el tratamiento

## MATERIALES Y MÉTODOS

- Estudio retrospectivo
- Se obtuvieron 45 pacientes a partir de los registros de biopsias de médula ósea.
- Información recogida: edad, sexo, fecha de diagnóstico, fecha última revisión, fases de la enfermedad (crónica, acelerada, blástica), líneas de tratamiento y las respuestas hematológica, citogenética y molecular alcanzadas, causas de cambio de tratamiento.

## CONCLUSIONES

- La aparición de los ITKs ha significado un importante cambio en la historia natural de la LMC, los pacientes tienen una esperanza de vida similar a la de la población general.
- El registro adecuado de los efectos adversos es fundamental para optimizar el manejo de los ITK y la adherencia al tratamiento
- Mirando hacia el futuro, el objetivo es incrementar la calidad de vida de los pacientes y evitar la órgano-toxicidad asociada a los ITKs e identificar estrategias para lograr la discontinuación del tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA DESTACADA

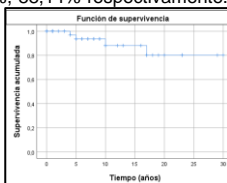
1. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. Am J Hematol. marzo de 2018;93(3):442-59.
2. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood [Internet]. 2013 [citado 13 de abril de 2023];122(6):872-84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569>

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

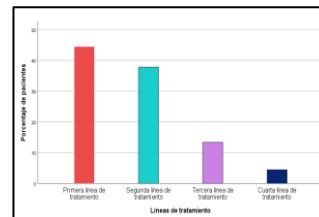
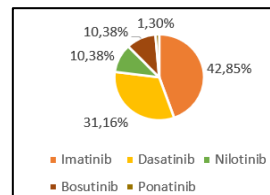
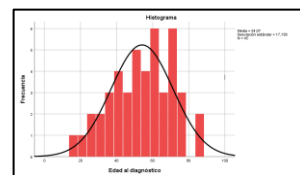
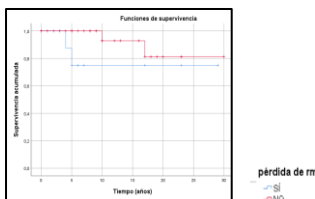
- Un 55,6% (n=25) fueron varones y un 44,4% (n=20) fueron mujeres.
- La edad media al diagnóstico fue de 54,07 años.
- La incidencia aumenta con la edad, siendo máxima en el intervalo que abarca desde los 55 a 79 años (22 casos, 48,88% del total).
- 100% de los pacientes al comienzo del diagnóstico se encontraban en fase crónica.
- El imatinib (42,85%) fue el tratamiento más empleado, seguido de dasatinib (31,16%), nilotinib (10,38%), bosutinib (10,38%) y ponatinib (1,30%).
- 20 pacientes (44,4%) sólo han necesitado una primera línea de tratamiento, 17 (37,8%) una segunda línea de tratamiento, 6 (13,3%) una tercera línea de tratamiento y 2 (4,4%) una cuarta línea de tratamiento.

### Efectividad

- 17,95% RMM y 74,35% RMC. 6,66% pacientes han perdido la RMC. En la actualidad 8,88% pacientes se encuentran en discontinuación del tratamiento y han conseguido la RMC. 24,44% suspendieron el tratamiento por pérdida de RM
- Supervivencia global (SG) a 1,5,10 años fue del 100%, 93,6%, 88,14% respectivamente.



SG a los 5 años en pacientes que no han perdido la RMM o RMC a lo largo del seguimiento es del 100%. En los que la han perdido en algún momento es del 75%



### Seguridad

Respecto a los efectos adversos (EA) hematológicos:

- Anemia 57,80% pacientes
- Trombocitopenia en 31,10% pacientes.
- EA no hematológicos más frecuentes: edemas 31,10%, dolor músculo-esquelético 28,90% y diarrea (28,90%).
- EA más graves: derrame pleural (6,70%), pancreatitis necrotizante (2,20%) e ictus (2,20%). Un 22,22% suspendieron el tratamiento por efectos adversos.

