

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Reunión de Becados

SOCHIHEM

18 de noviembre 2015

Javier Díaz Díaz

INTRODUCCION

- ✓ Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas
 - ✓ Leucemia Mieloide Crónica (CML)
 - ✓ Policitemia Vera (PCV)
 - ✓ Trombocitemia Esencial (ET)
 - ✓ Mielofibrosis Primaria (PMF)
 - ✓ Leucemia Neutrofílica Crónica
 - ✓ Leucemia Eosinofílica Crónica
-

INTRODUCCION

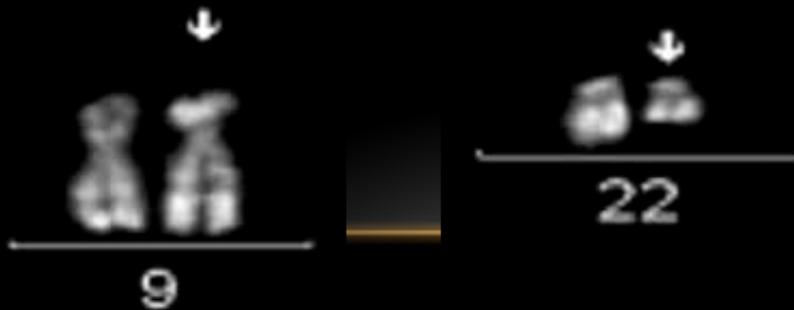
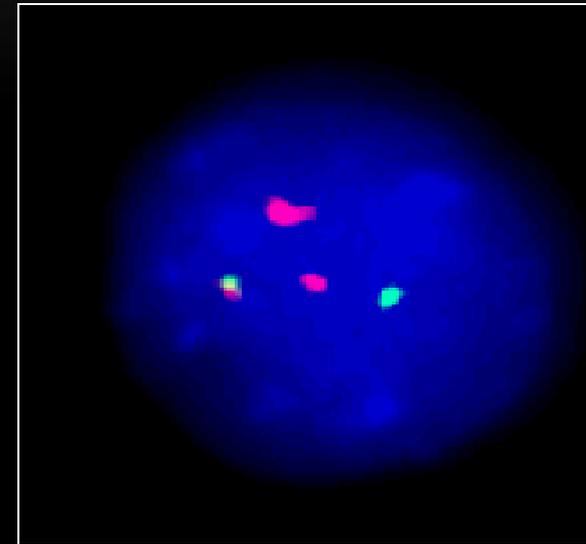
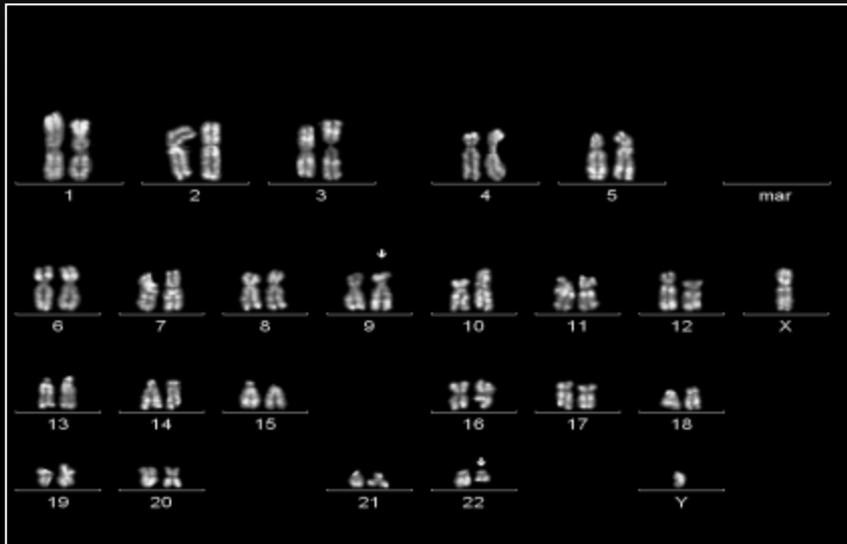
- ✓ Trastorno clonal de stem cell mieloide.
 - ✓ Alteración de proliferación granulocitaria con maduración y diferenciación normales.
 - ✓ Fusión de 2 genes: BCR (cr 22) y ABL1 (cr 9),
 - ✓ Cromosoma 22 anormal llamado Philadelphia (Phi)
 - ✓ Producto final: BCR-ABL1 proteína de fusión, tirosina kinasa de actividad constitutiva
 - ✓ Fenotipo: neutrofilia, basofilia, eosinofilia
 - ✓ Evolución trifásica ó bifásica
-

INTRODUCCION

- ✓ La t(9:22) y su oncoproteína son mutación driver
- ✓ Fenotipo varía según Región de quiebre (190, 210, 230)
- ✓ El desarrollo de LMC sería resultado directo de actividad BCR-ABL1, tirosina kinasa constitutiva:
 - I. Proliferación celular no regulada
 - II. Escape de la apoptosis
 - III. Interacción alterada con Matriz Celular
- ✓ La progression a fase acelerada o crisis blástica es un paso aún no dilucidado, pero está relacionado al aumento de señal BCR/ABL1.

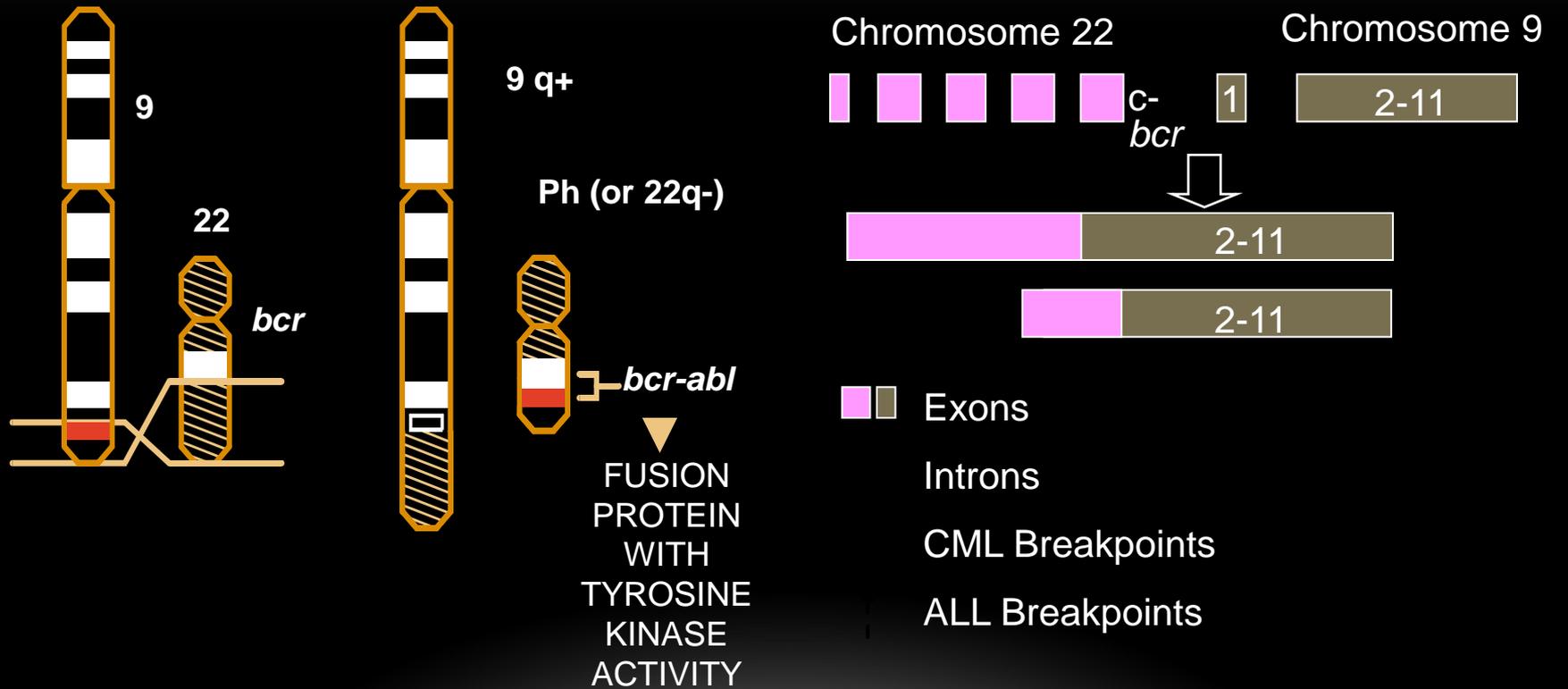
CROMOSOMA PHILADELPHIA

T(9;22)(Q34;Q11)



22q- = Philadelphia chromosome

CROMOSOMA PH1 Y GEN BCR-ABL

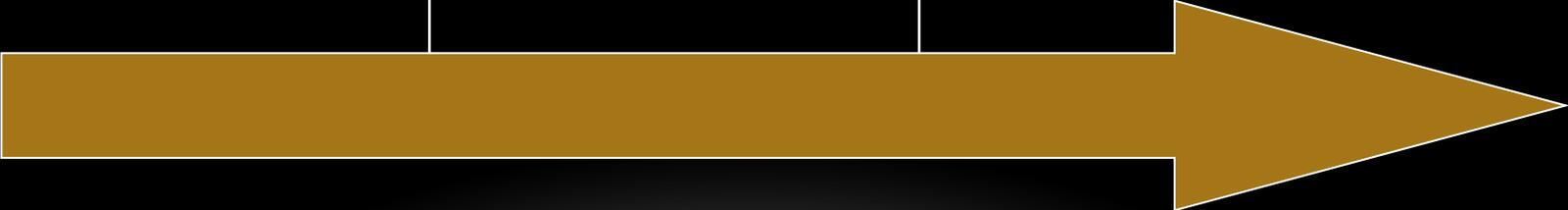


t(9;22) translocation

bcr-abl gene structure

EVOLUCIÓN NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Fase crónica	Fases avanzadas	
	Fase acelerada	Crisis blástica
Duración media 3 - 5 años	Duración media 6-9 months	Sobrevida media 3-6 meses



EPIDEMIOLOGÍA

- NMP más frecuente
- Incidencia: 1-1,5 / 100.000 personas / año
- 15-20% de todos los casos de leucemia
- Edad media de diagnóstico: 67 años (SEER)
- Leve mayor incidencia en hombres
- Sin tendencia étnica

FACTORES PRONÓSTICOS

INDICADORES MAL PRONOSTICO

- Edad avanzada
- Esplenomegalia gigante
- Trombocitosis intensa
- Blastos en SP
- Basofilos
- Eosinofilos

FÓRMULAS DE SOBREVIDA

- Sokal (Blood 1984)
 - Bajo: 1-2 años / CCR 89%
 - Medio: 3-4 años / CCR 82%
 - Alto: 5-6 años / CCR 69%
- Hassford (JNCC 1998 - IFN)
- EUTOS (Blood 2011-TKI)
 - Probabilidad de no RCC 18m

CUADRO CLÍNICO

- ✓ Debut en fase crónica 90-85% casos
 - ✓ Asintomático en 20-50% casos
 - ✓ Fatiga 34%, baja de peso 20%, diaforesis 15%, saciedad precoz 15%, sangrado 21%.
 - ✓ Dolor hipocondrio izquierdo (esplenomegalia)
 - ✓ Sensibilidad palpatoria en HCl
 - ✓ Esplenomegalia, anemia, hiperleucocitosis, trombocitosis > 600,000
-

CUADRO HEMATOLÓGICO

- ✓ Media de leucocitosis = 100.000 (sobre 25.000)
- ✓ Granulocitos en todas las etapas de diferenciación (sin displasia)
- ✓ Blastos entre 0,5 y 10%
- ✓ Predominio de mielocitos sobre metamielocitos
- ✓ Fosfatasa alcalina leucocitaria baja en 90% (excepto infección, tto)
- ✓ Basofilia en 90% de los casos (hasta 15% de fórmula)
- ✓ Eosinofilia absoluta (proporción mantenida)
- ✓ Trombocitosis en 50% casos (déficit agregación 2da onda epi)
- ✓ Aumento de linfocitos T
- ✓ Anemia N-N.

CUADRO BIOQUÍMICO

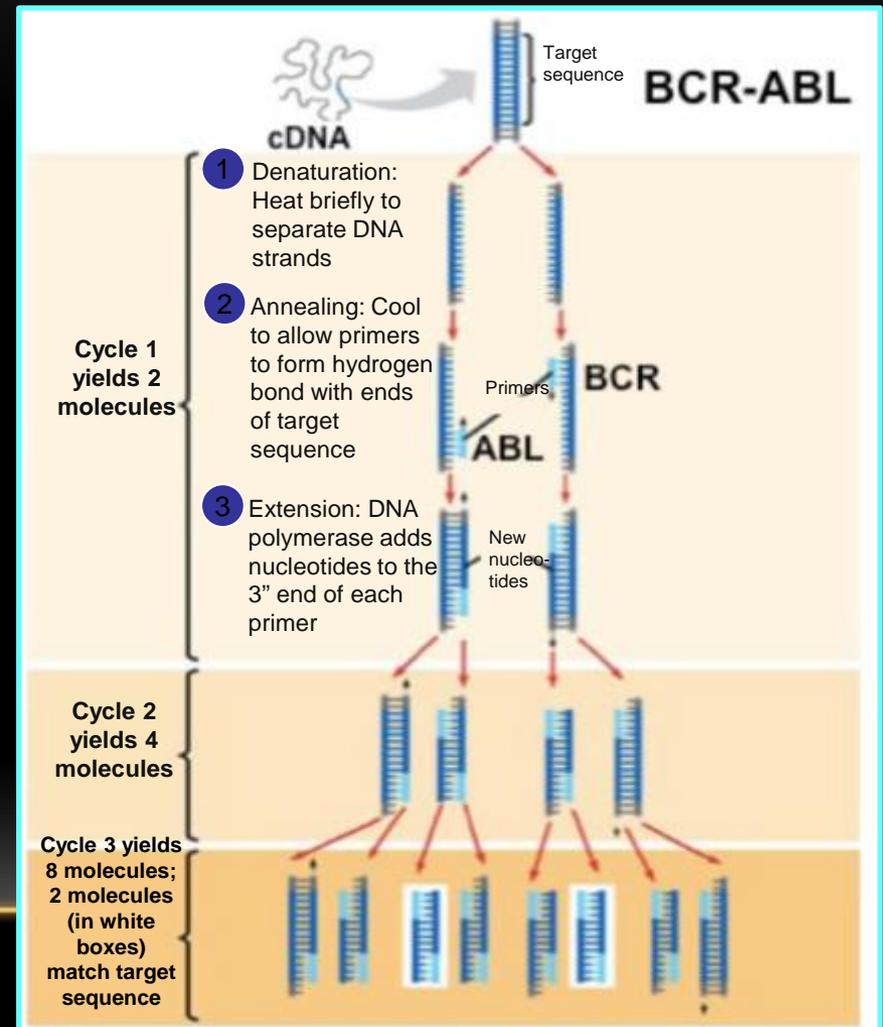
- ✓ Elevación LDH
 - ✓ Hiperuricemia, uricosuria, gota, nefropatía x cristales
 - ✓ Niveles de cianocobalamina > 10 veces lo normal
 - ✓ Aumento de transcobalamina I y II (PMN)
 - ✓ Pseudohiperkalemia
 - ✓ Hipoglicemia / hipoxemia espúrea por leucocitosis
-

DIAGNÓSTICO

- Cuadro hematológico compatible
 - Detección de transcrito BCR/ABL
 - Médula ósea
 - Citología e Histología de médula ósea
 - Citogenética convencional (bandeo G)
 - FISH, PCR TR
 - Calculo de riesgo (Sokal, Hassford, EUTOS)
 - Examen HLA
-

RT-PCR DE BCR-ABL

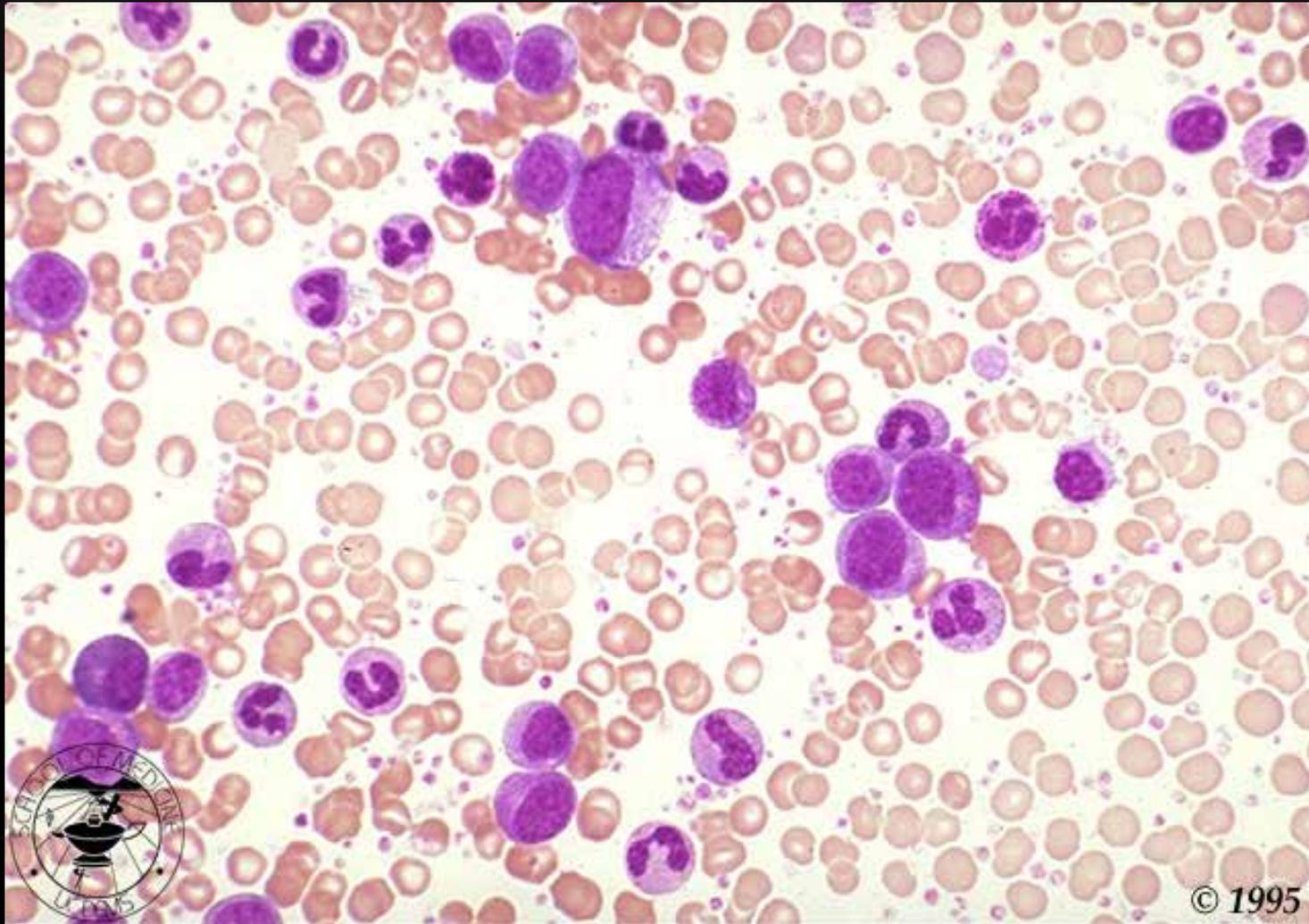
- ✓ RT-PCR cualitativa permite diagnóstico
- ✓ RT-PCR cuantitativa se usa para monitorizar (previo basal)
- ✓ Permite identificar translocaciones BCR-ABL crípticas
- ✓ Podría usarse en SP
- ✓ Se recomienda en MO



CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

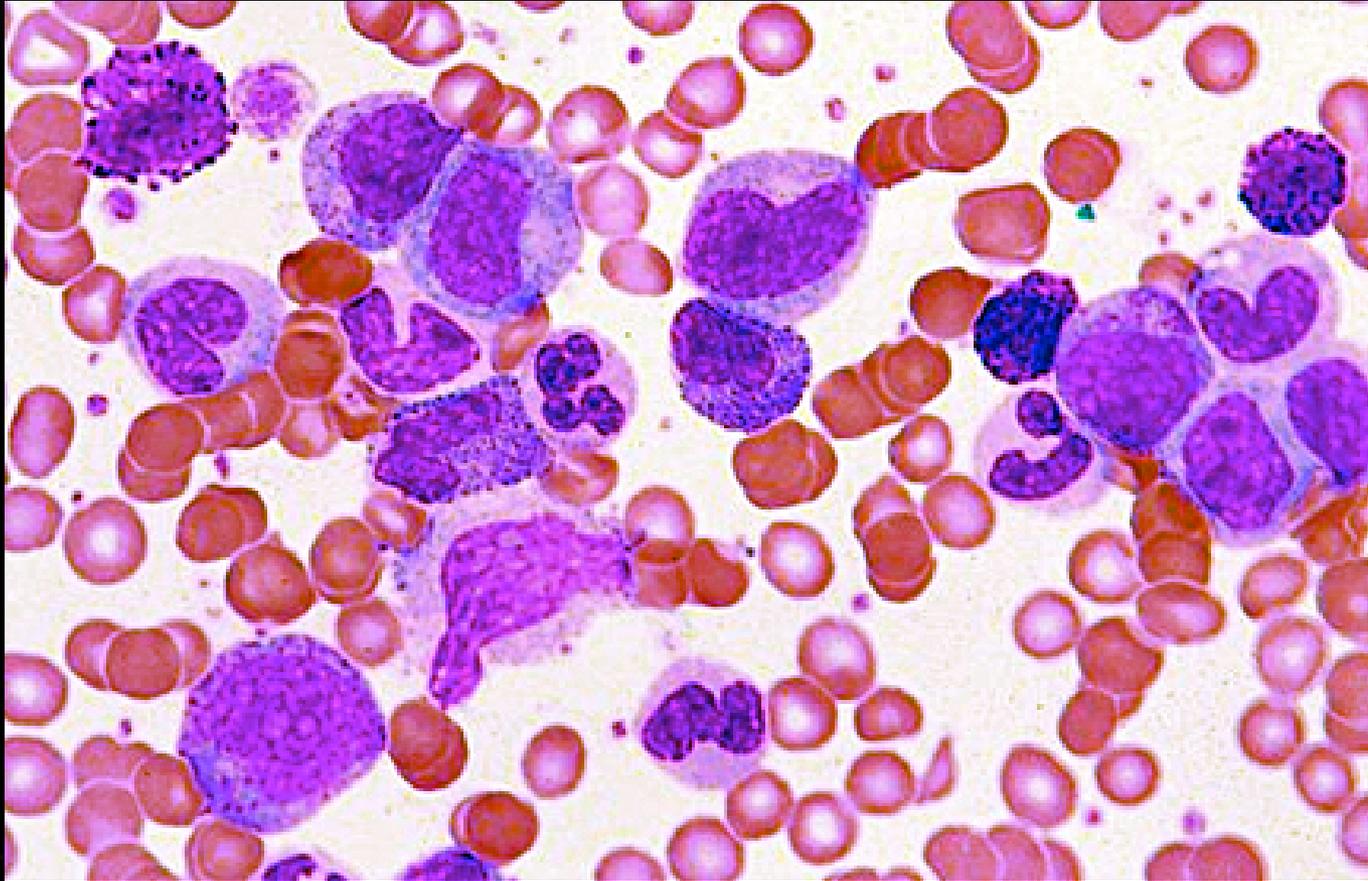
	WHO (2008, Swerldow)	ELN
Fase Acelerada	<p>Blastos 10 – 20 % SP ó MO</p> <p>Basófilos > 20%</p> <p>Trombopenia persistente <100mil</p> <p>Trombocitosis >1.000.000</p> <p>Anormalidades cromosómicas no Phi (durante el tratamiento)</p> <p>Esplenomegalia durante tratamiento</p>	<p>Blastos 15-30%</p> <p>Promielocitos >30% MO</p> <p>Basófilos >20%</p> <p>Trombopenia persistente <100.000</p> <p>Anormalidades cromosomicas no Phi (durante el tratamiento)</p>
Fase Blástica	<p>Blastos >20% SP ó MO</p> <p>Enfermedad extramedular (no bazo)</p> <p>Clusters blásticos en histología</p>	<p>Blastos >30% SP ó MO</p> <p>Enfermedad extramedular (no bazo)</p>

FROTIS SANGRE PERIFÉRICA

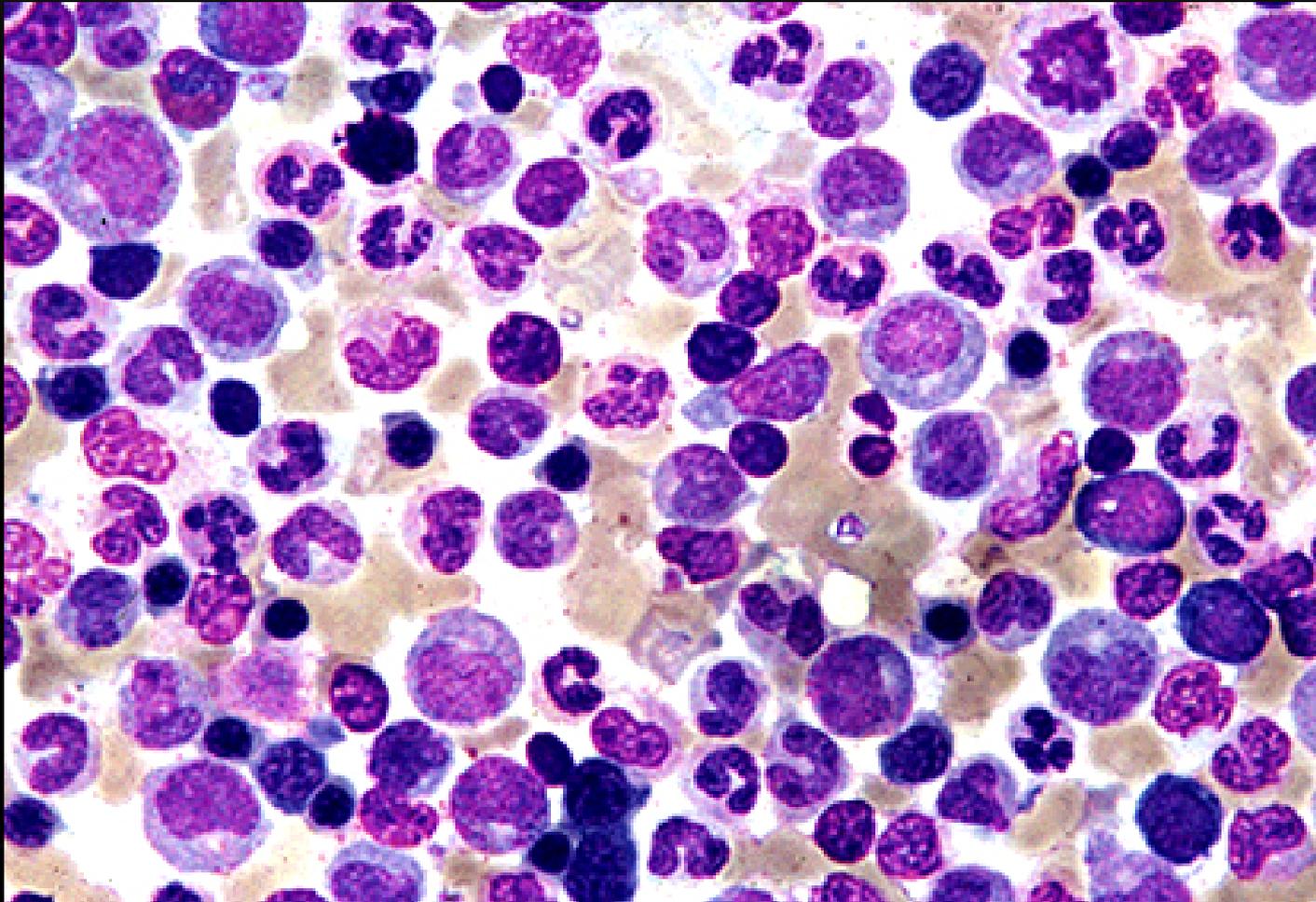


© 1995

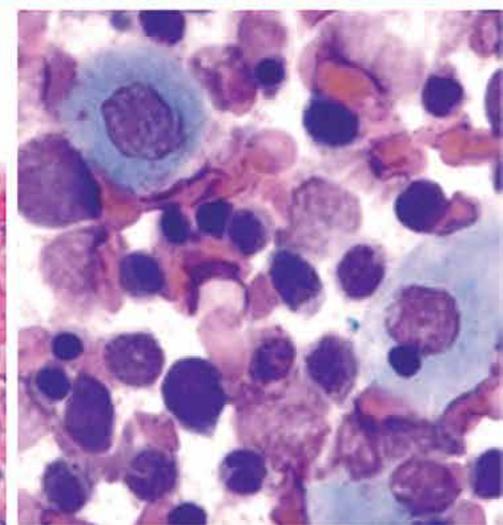
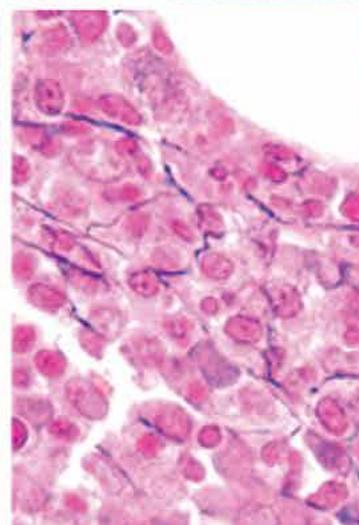
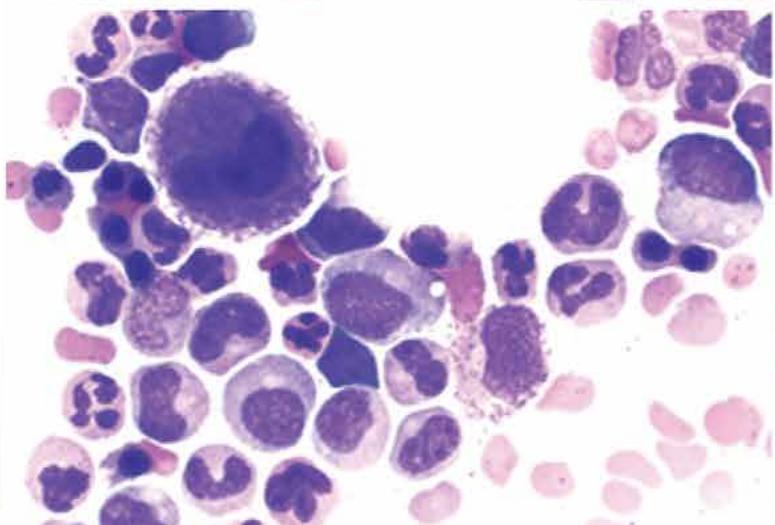
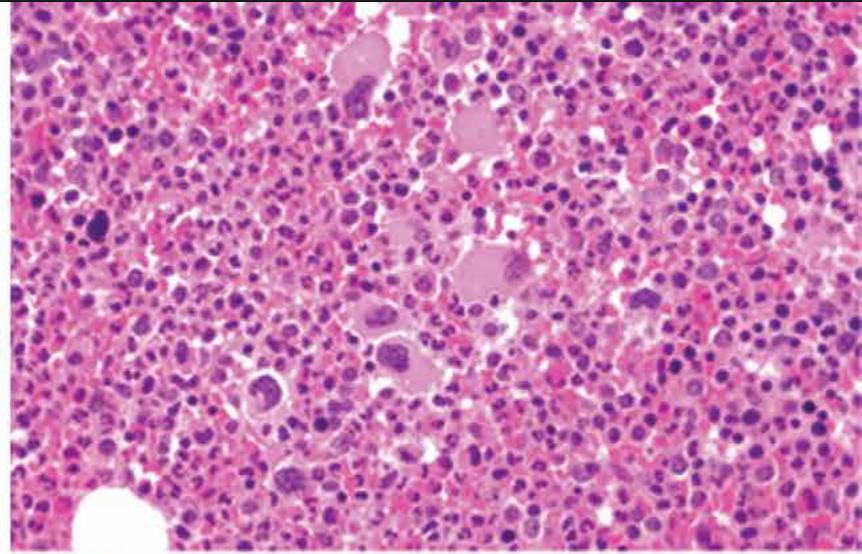
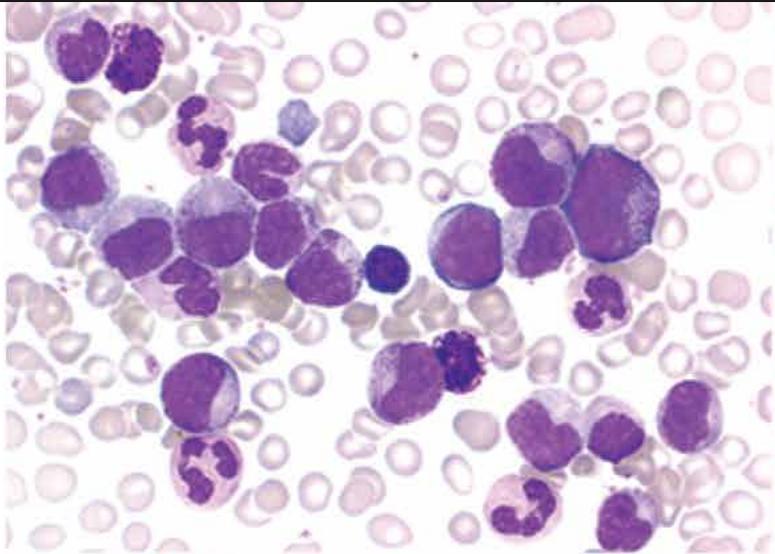
FROTIS SANGRE PERIFÉRICA



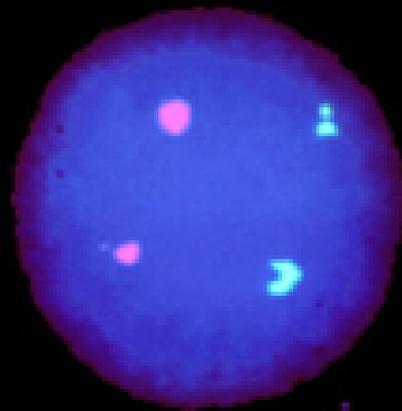
CITOLOGÍA MÉDULA ÓSEA EN LMC



ASPECTOS CITOMORFOLÓGICOS

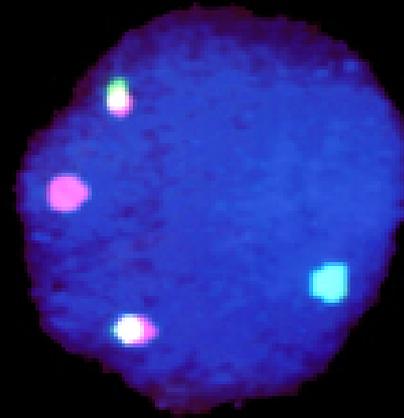


BCR-ABL (FISH)



Normal

green=ABL

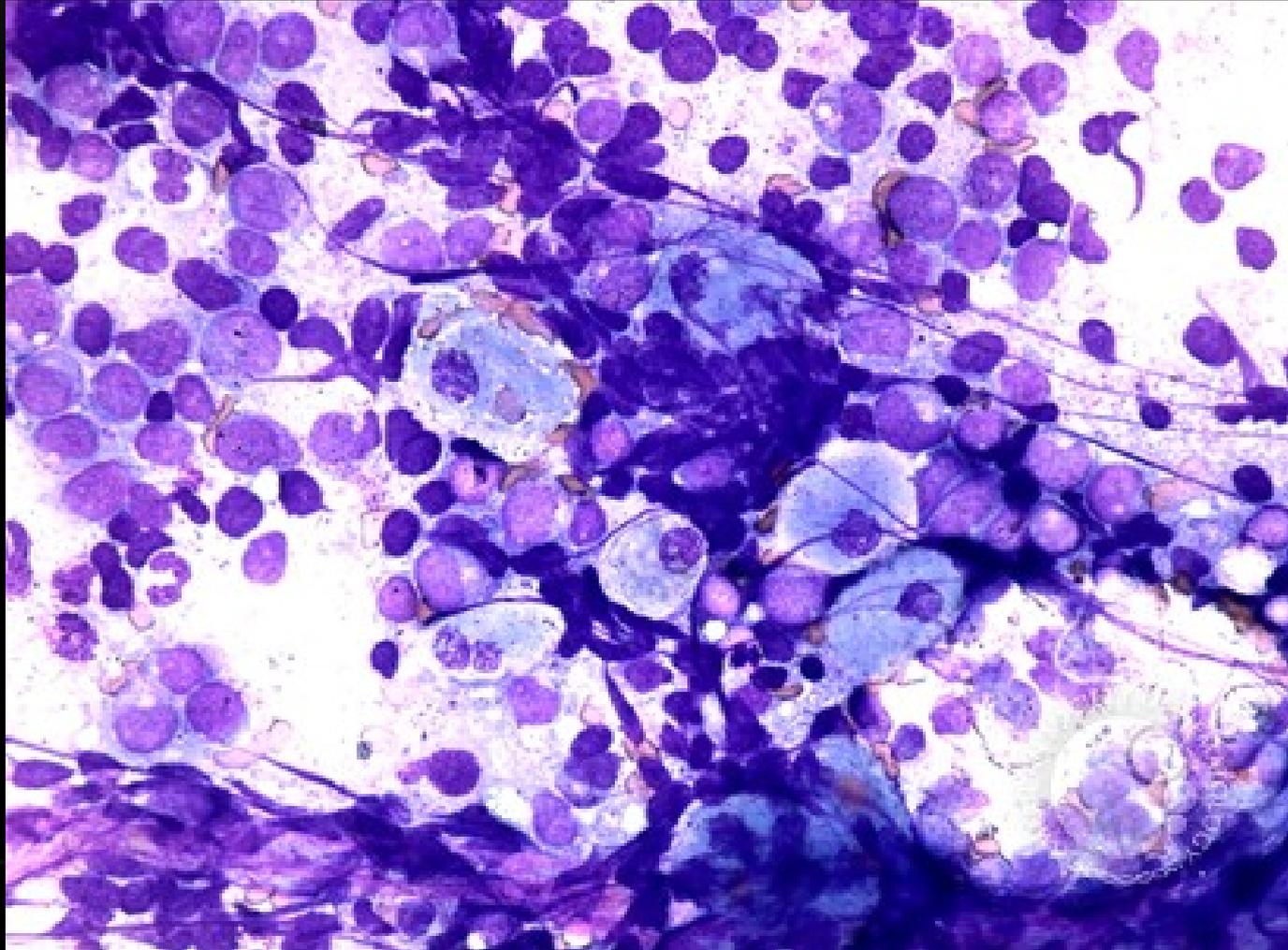


t(9;22)

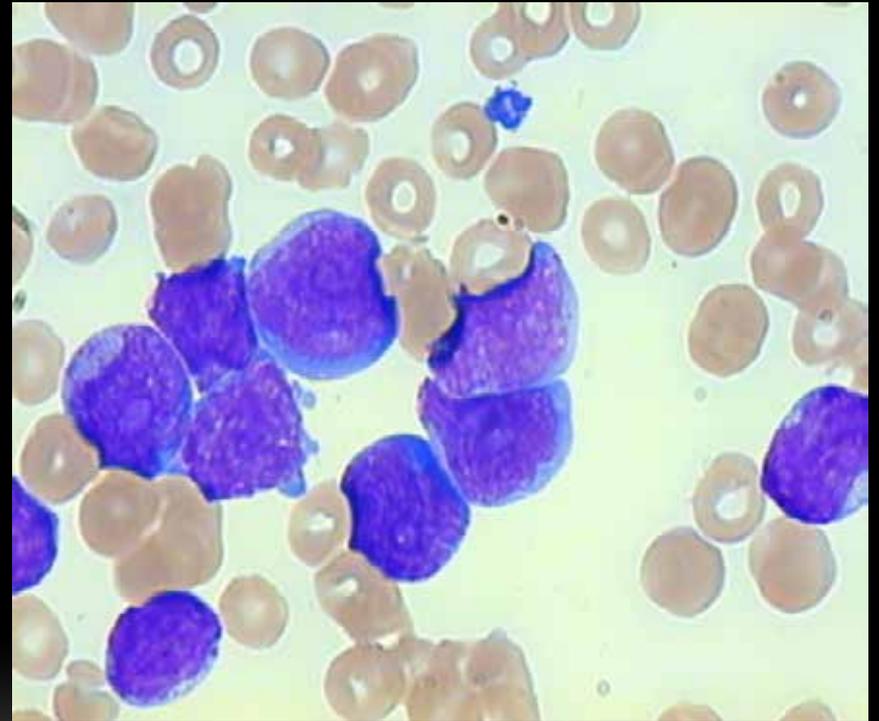
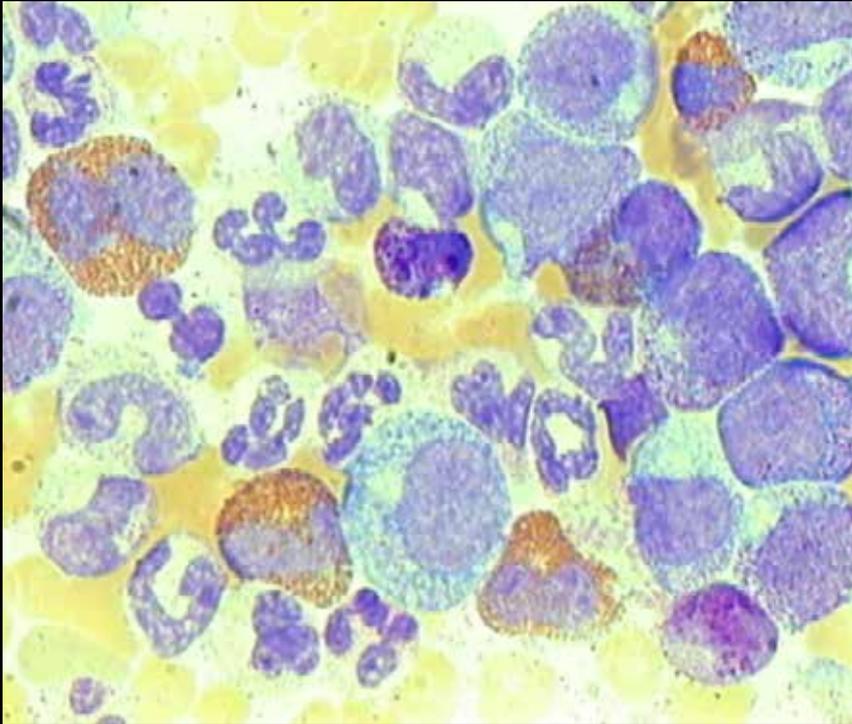
red=BCR

yellow-white=fusion

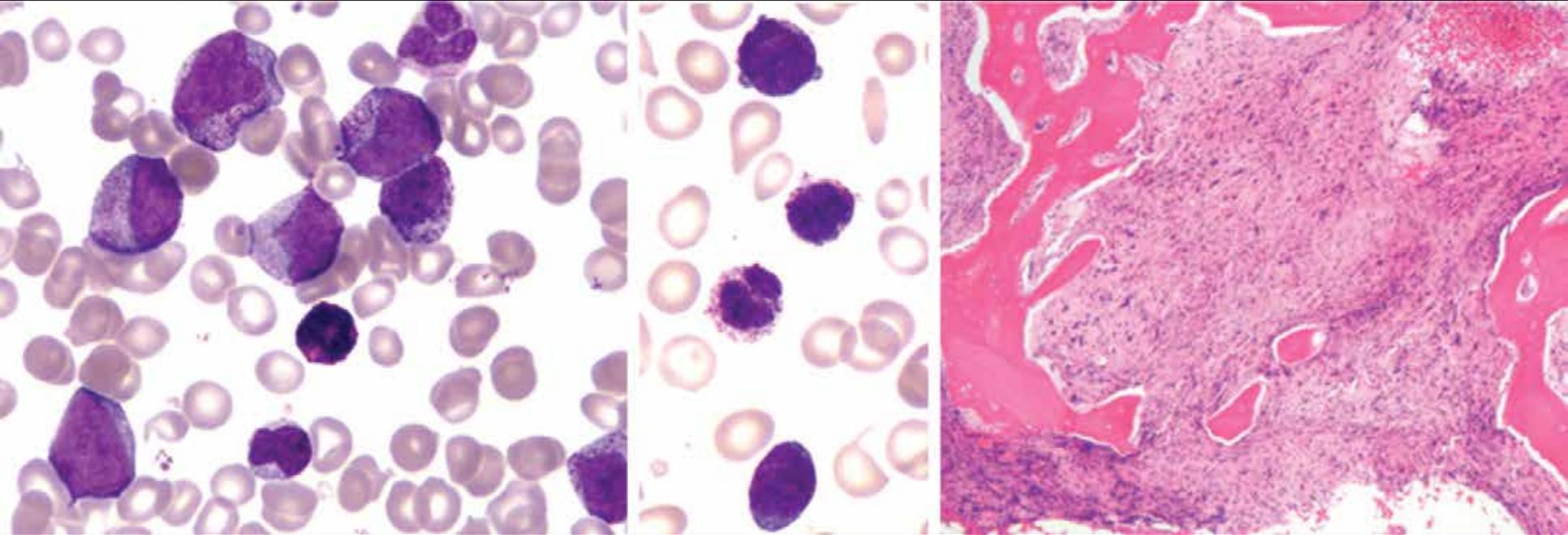
MIELOGRAMA; CELULAS PSEUDO GAUCHER



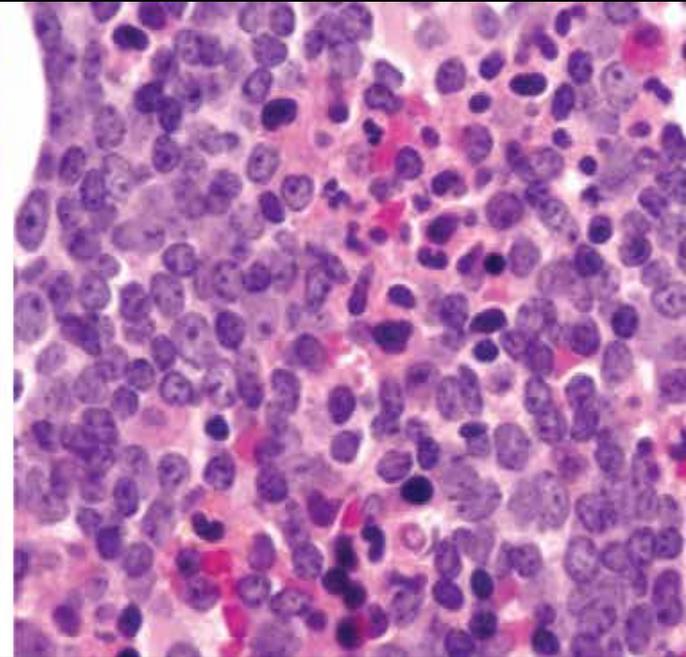
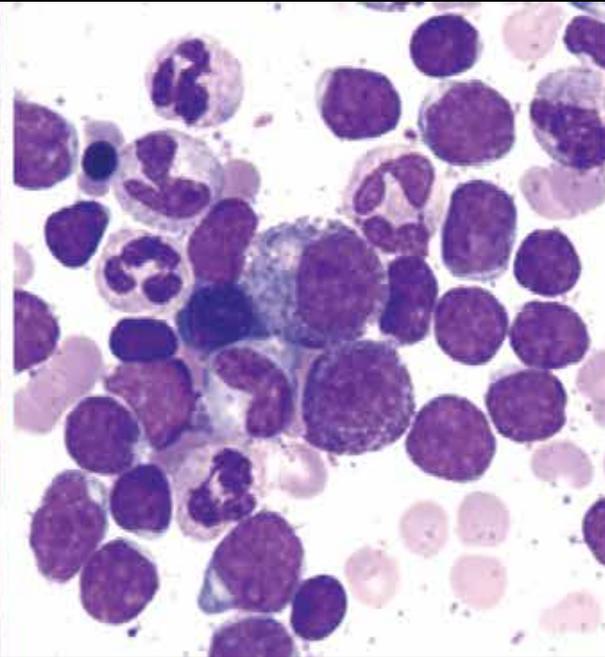
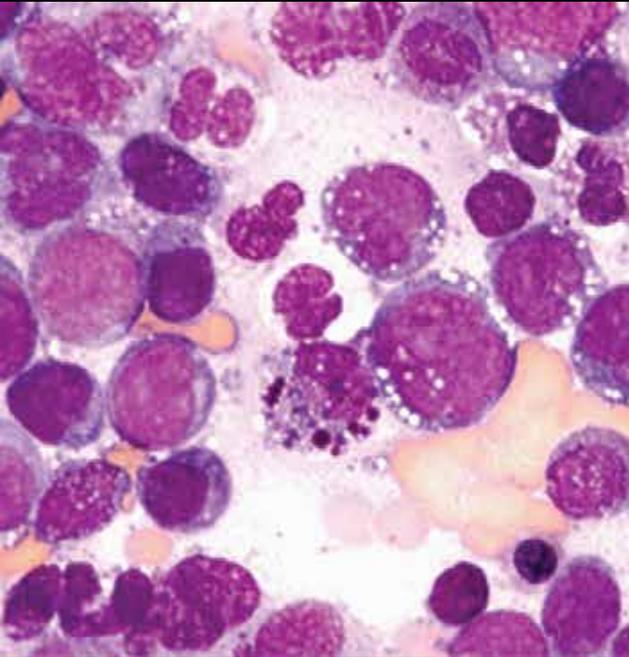
FASE CRÓNICA – FASE ACELERADA



FASE ACELERADA



FASE BLASTICA



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

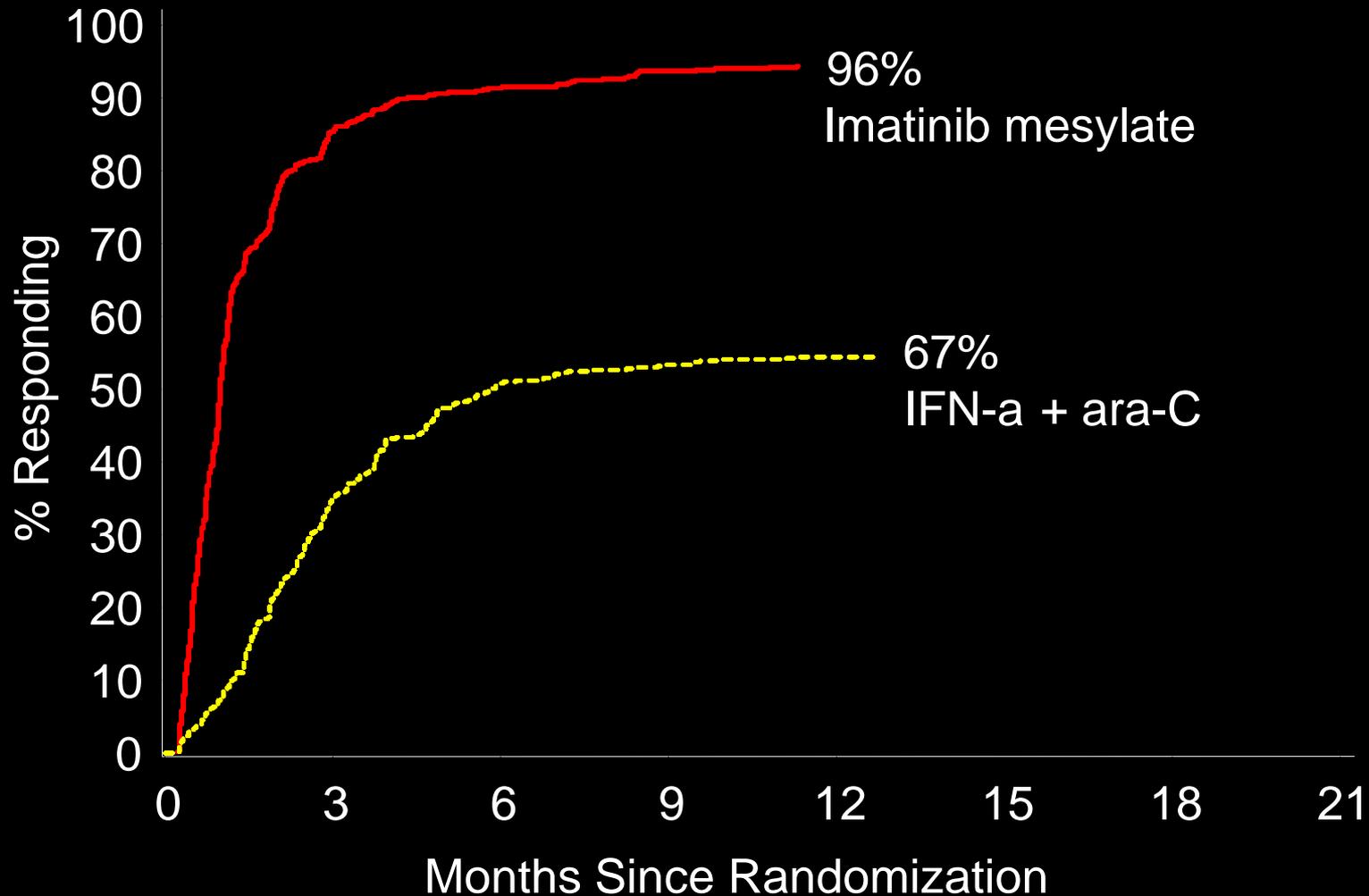
- ✓ Reacción Leucemoide
- ✓ Leucemia Mielomonocítica Juvenil (JMML)
- ✓ Leucemia Mielomonocítica Crónica (CMML)
- ✓ LMC Atípica
- ✓ Leucemia Eosinofílica Crónica
- ✓ Leucemia Neutrofílica Crónica

TRATAMIENTO LMC

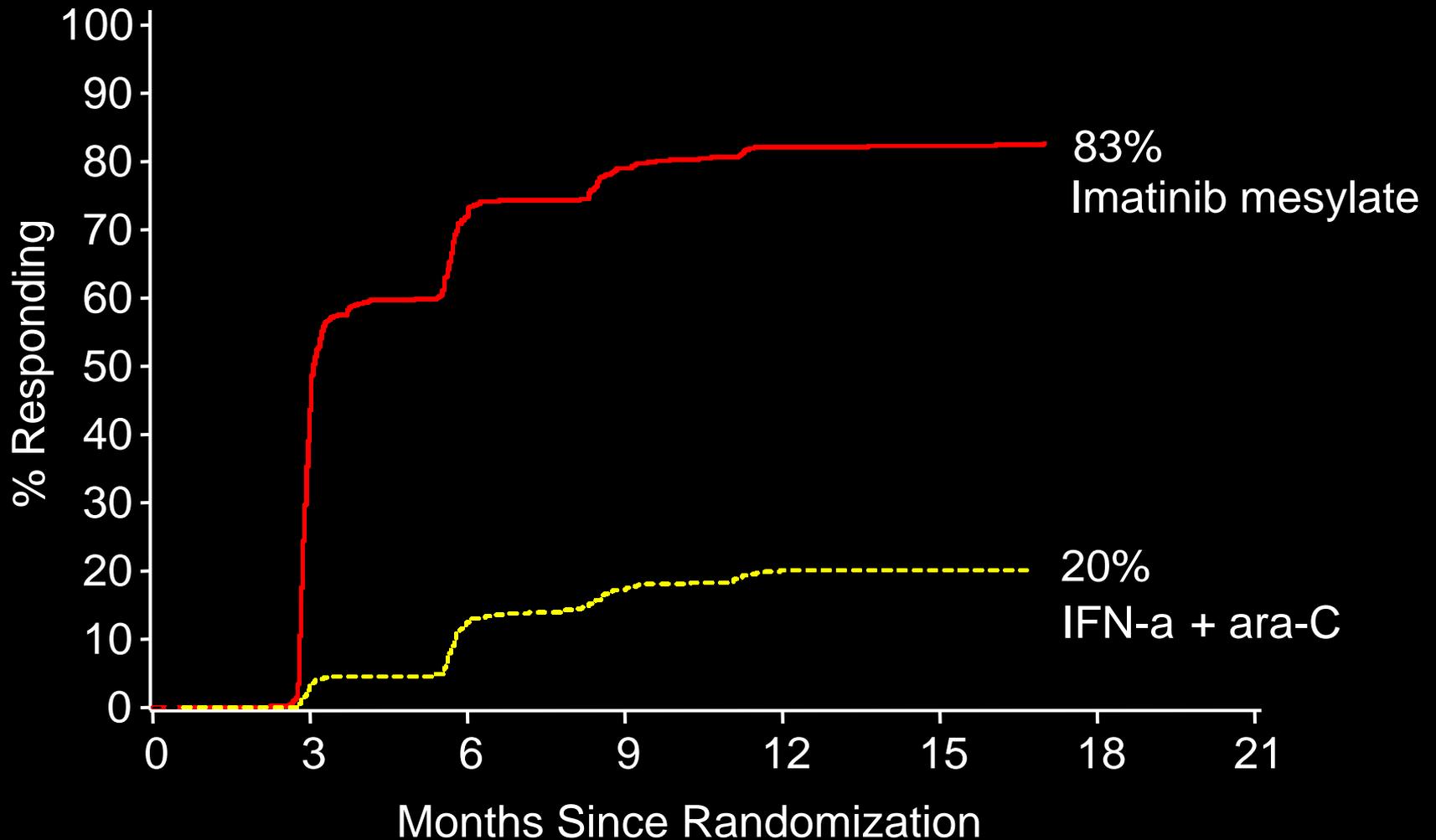
- 1950 Busulfan
 - 1960 Hidroxiurea
 - 1980 IFN
 - 2006 IRIS - TKI
-

Trial	Drugs	References
IRIS	IM 400 vs IFN/AraC	Druker, NEJM 2006. Hochhaus, Leukemia 2009; Hughes, Blood 2010
TOPS	IM 400 vs IM 800	Cortes, JCO 2009
GIMEMA	IM 400 vs IM 800	Baccarani, Blood 2009
SWOG 0325	IM 400 vs IM 800	Deininger, 2013
DASISION	IM 400 vs DAS 100	Kantarjian, NEJM 2010 and Blood 2012
SWOG 0325	IM 400 vs DAS 100	Radich, Blood 2012
SPIRIT	IM 400+/-AraC or +/- PegIFN vs IM 600	Preudhomme, NEJM 2010
CML IV	IM 400+/-IFN vs IFN vs IM 800	Hehlmann, JCO 2011; Fabarius, Blood 2011; Hanfstein, Leukemia 2012
ENESTnd	IM 400 vs NIL 300 vs NIL 400	Saglio, NEJM 2010; Larson, Leukemia 2012; Hughes, Blood 2014
BELA	IM 400 vs BOS 500	Cortes, JCO 2012
SPIRIT 2	IM 400 vs DAS 100	O'Brien, ASH 2014

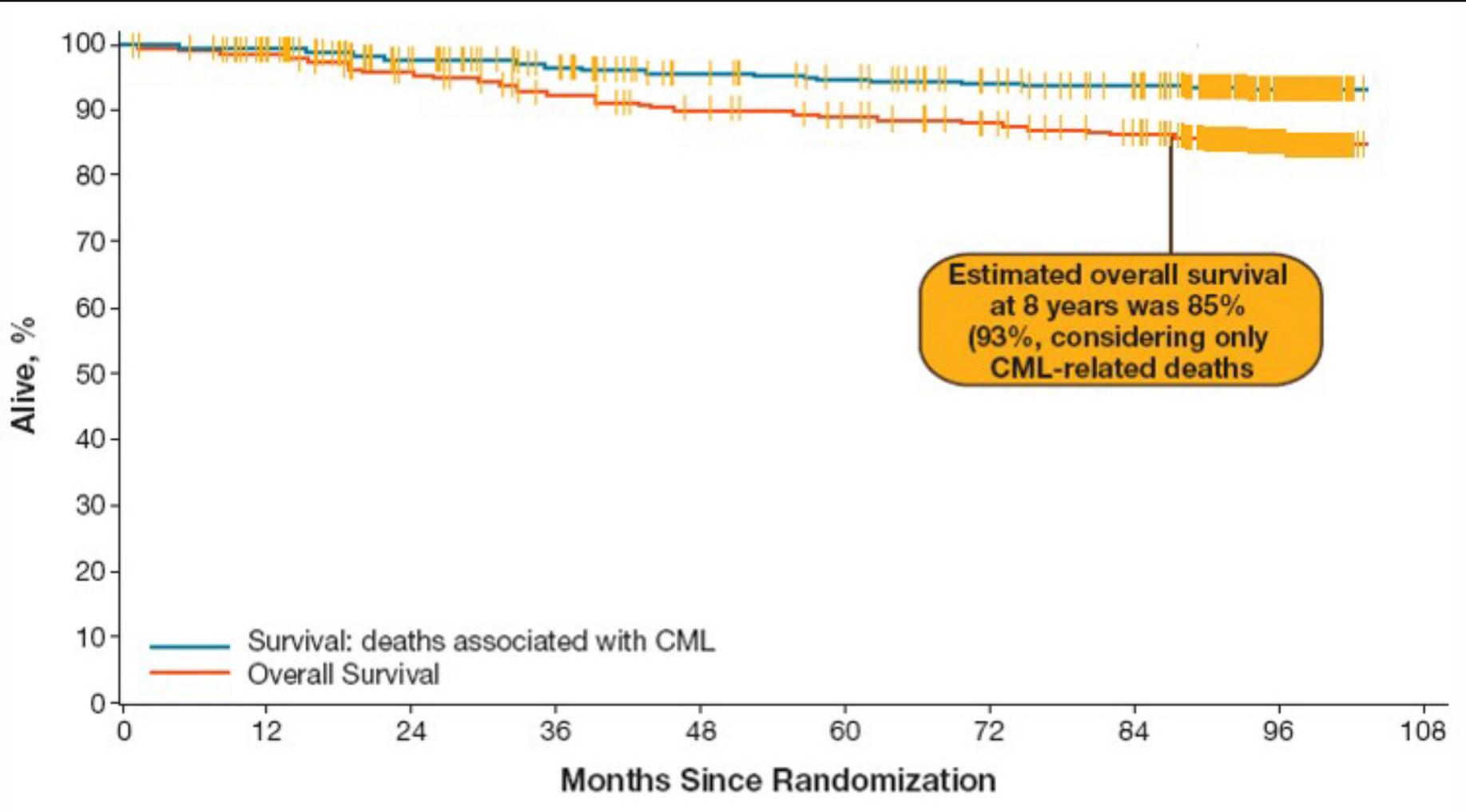
IRIS : Respuestas Hematológicas



IRIS : Respuestas Citogenéticas



IRIS: SOBREVIDA GLOBAL EN IMATINIB PRIMERA LÍNEA



OPCIONES TERAPEUTICAS EN LMC APROBADAS POR FDA

- PRIMERA LINEA:
 - Imatinib; 400mg/día
 - Dasatinib: 70mg/día
 - Nilotinib: 300mg c/12h
 - Interferon:
- SEGUNDA LÍNEA:
 - Bosutinib: 500mg/día
 - Ponatinib: 45mg/día
 - Omacetaxina
- TRASPLANTE ALOGÉNICO

RECOMENDACIONES MONITOREO DE TERAPIA

TEST	INDICACIÓN
Citogenética MO	<ul style="list-style-type: none">- Diagnóstico (FISH en SP si dry tap)- A 6 y 12 meses de TKI- Si se alcanza RCC, no requiere repetirse- Aumento de 1 log en pacientes con RMM
PCR de BCR/ABL	<ul style="list-style-type: none">- Diagnóstico- Cada 3 meses. Cada 6 meses si alcanza RCC- Cada 1 – 3 meses si aumento 1 log luego de RMM
Análisis mutacional ABL	<ul style="list-style-type: none">- Falta RHC a 3 meses, falta RCm 6 meses ó RCM 12 meses- Pérdida de respuesta alcanzada- Avance a fase acelerada ó blástica

CRITERIOS DE RESPUESTA

RESPUESTA HEMATOLÓGICA COMPLETA

Leucocitos < 10.000, plaquetas < 450.000

Sin mielocitos, promielocitos ni blastos en SP, basófilos <5%

Asintomático, sin esplenomegalia

RESPUESTA CITOGENÉTICA (mínimo 20 metafases)

Completa : sin metafases Phi +

Parcial: 1% – 35% metafases Phi +

Mayor: 0 – 35% metafases Phi + (completo + parcial)

Menor: 35% - 65% metafases Phi +

Minima: 65% - 95% metafases Phi +

RESPUESTA MOLECULAR

Completa (CMR): ARNm de BCR/ABL indetectable por PCR TR

Mayor (MMR): reducción de 3 log ó < 0,1%

Profunda (MR 4,0): reducción de 4 log

Muy profunda (MR 4,5): reducción de 4,5 log

OPCIONES TERAPEUTICAS SEGÚN MUTACIÓN

MUTACIÓN	RECOMENDACIÓN
T315I	TAMO ó ensayo clínico
V299L, T315I, F317L/V/I/C	Nilotinib > Dastinib
Y253H, E255K/V, F359V/C/I	Dasatinib > Nilotinib
Cualquier otra mutación	Dosis alta Imatinib, dasatinib, nilotinib

Soverini, Hochhaus, Nicolini. Analisis mutacional de BCR/ABL en pacientes con LMC tratados con TKI; recomendaciones de panel de expertos ELN. Blood 2011

ENFRENTAMIENTO EFECTOS ADVERSOS A TKI

Imatinib

Nilotinib

Dasatinib

Initial Grade 3/4 Myelosuppression

GI Toxicity
Edema (pleural effusions rare)
Rash
Myalgia
Diarrhea

Once/day.
Take with food.

Rash
QTc prolongation
Hepatotoxicity
Lipase elevation
Peripheral artery occlusion

Twice per day.
On empty stomach.
Avoid PPIs.
Monitor ECG, glucose and lipase.

Bleeding
Pleural effusions
(1% grade 3 in DASISION)
Pulmonary artery hypertension

Once/day.
Take with or without food.
Avoid PPIs.

BLACK BOX WARNING PARA PONATINIB

WARNING: VASCULAR OCCUSION, HEART FAILURE, and HEPATOTOXICITY

See full Prescribing Information for complete boxed warning

Vascular Occlusion:

- Arterial and venous thrombosis and occlusions have occurred in at least 27% of ponatinib-treated patients, including fatal myocardial infarction, stroke, stenosis of large arterial vessels of the brain, severe peripheral vascular disease, and the need for urgent revascularization procedures. Patients with and without cardiovascular risk factors, including patients less than 50 years old, experienced these events. Monitor for evidence of thromboembolism and vascular occlusion. Interrupt or stop ponatinib immediately.

Heart failure:

- Fatalities occurred in 8% of ponatinib-treated patients.

Hepatotoxicity:

- Hepatotoxicity, liver failure and death have occurred in ponatinib-treated patients. Monitor hepatic function prior to and during treatment. Interrupt and then reduce or discontinue ponatinib for hepatotoxicity

BLACK BOX WARNING PARA PONATINIB

Cardiovascular disorders	
Arterial ischemic event	11.8%
Myocardial infarction or worsening CAD	6%
Stroke or TIA	4%
Peripheral arterial disease	4%
CNS hemorrhage	2%
Gastrointestinal hemorrhage	2%
Cardiac failure	5%
Effusions (pleural, pericardial, ascites)	3%
Atrial fibrillation	2%
Venous thromboembolism	2%
Hypertension (grade 3 or 4 in 39% overall)	2%
Gastrointestinal disorders	
Pancreatitis	5%
Abdominal pain	4%

RECOMENDACIONES DE TRASPLANTE ALOGÉNICO CHP EN FASE CRÓNICA

- Mutación T315I sin respuesta imatinib, dasatinib, nilotinib
- No haber alcanzado RHC 3 meses
- Sin Respuesta citogenética 6 meses
- Respuesta citogenética menor a 12 meses
- Respuesta citogenética parcial a 18 meses
- Recaída citogenética a 12 ó 18 meses

BENEFICIO DE TRASPLANTE ALOGÉNICO MIELOABLATIVO EN LMC

- Sobrevida a 5 años:
 - 75% fase crónica – 40% fase acelerada – 10% crisis blástica
- Estudio Alemán IV (n=84, alto riesgo, fracaso TKI, progresión)
 - Sobrevida 3 años:
 - 91% fase crónica y 59% fases avanzadas
 - Mortalidad 8%
- MD Anderson; beneficio en T315I etapas tempranas

ES POSIBLE LA DESCONTINUACIÓN TKI?

EURO-SKI Study Design



Inclusion criteria

TKI treatment
at least 3 years
----->

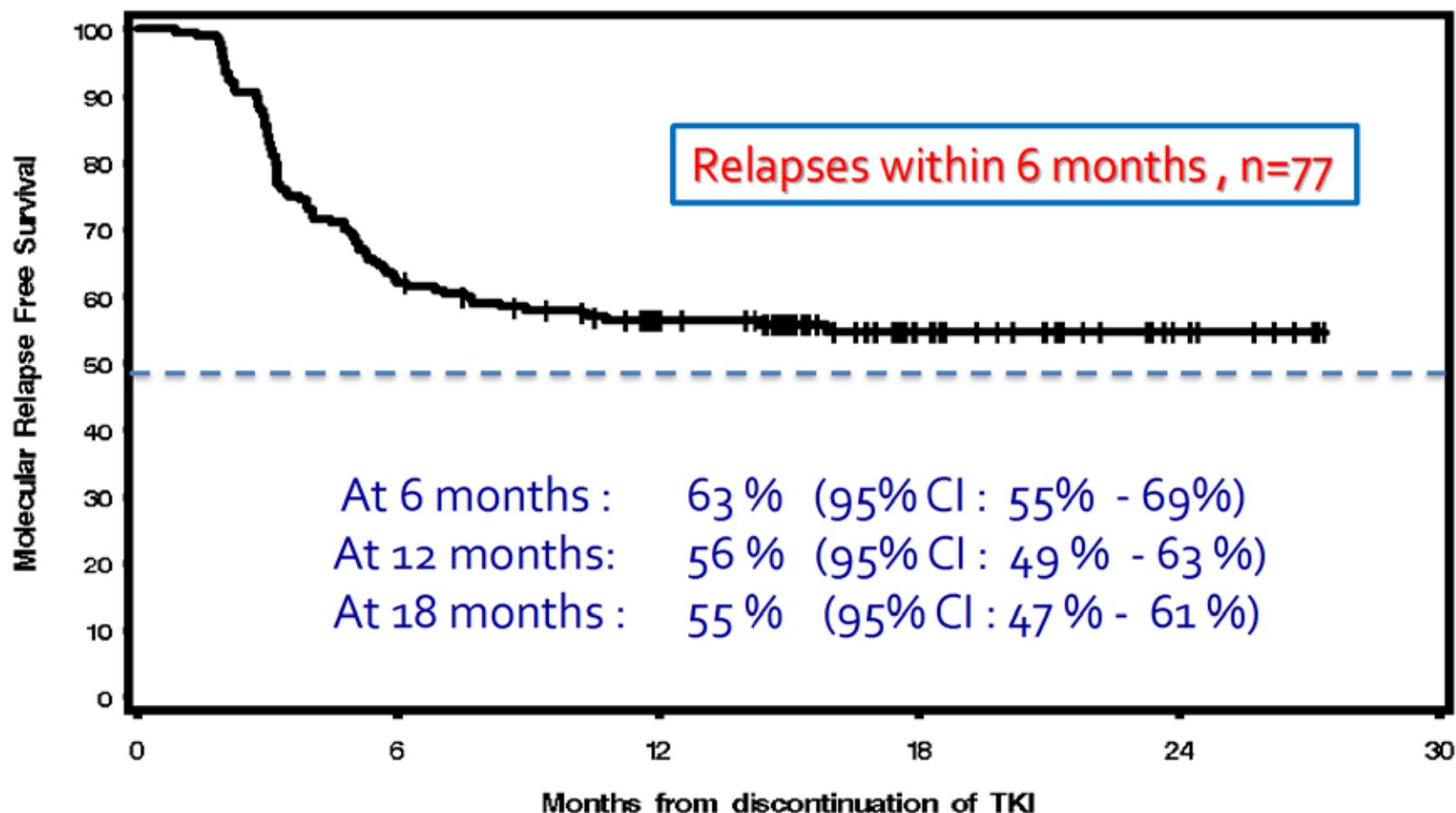
MR⁴
at least 1 year
----->



Relapse defined as
BCR-ABL > 0.1% (loss of MMR) on the
IS at one time point

EURO-SKI: Molecular Relapse Free Survival

Interim results in 200 patients – loss of MMR in 89



COROLARIOS

- El escenario mas controversial es paciente virgen en fase temprana
 - No hay evidencia sobre superioridad TKI sobre otro en primera línea
 - Puntos críticos:
 - La monitorización de la enfermedad (recomendaciones)
 - El manejo de interacciones y reacciones adversas TKI
 - Preguntas:
 - Descontinuación TKI?
 - Momento / indicación de TAMO
-