



Guías Prácticas Clínicas

PARA DIAGNÓSTICO Y

TRATAMIENTO

DE LA

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Aprobadas por Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2017

1

Sociedad Chilena de Hematología
Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile
Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com
www.hematologia.org | www.sochihem.cl



Declaración

Este documento es una guía general para el manejo adecuado de la enfermedad, que debe ser utilizada con el adecuado juicio médico para cada individuo.

Las guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible hasta agosto 2016.

Conflicto de intereses

El desarrollo de esta guía de práctica clínica ha sido desarrollado por trabajo no remunerado de un grupo de médicos de la Sociedad Chilena de Hematología.

Actualización periódica

Nueva información científica disponible que se considere importante de ser posteriormente discutida en forma periódica en la Sociedad Chilena de Hematología, y que deberá ser aprobada para su inclusión.

Autores:

Los siguientes especialistas han contribuido con la elaboración de esta guía clínica:

Dra. María de los Ángeles Rodríguez Siclari

Dra. María Soledad Undurraga Sutton

Dra. Patricia Fardella Bello

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas:

Dra. Carmen Cao Pochintesta



ALCANCE DE LA GUÍA

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere

- Población de ambos sexos mayores de 15 años con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica, candidatos a recibir quimioterapia. La LMC es una enfermedad maligna que se clasifica según CIE-10 (desde 1997), con el código C921

Usuarios a los que está dirigida la guía

- Médicos hematólogos.
- Otros profesionales de salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes hemato-oncológicos: enfermeras, kinesiólogos, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos y psicólogos, entre otros.
- Directivos de instituciones de salud.

OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con Leucemia Mieloide crónica mayores de 15 años, candidatos a recibir quimioterapia específica.

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre las indicaciones principales de quimioterapia en pacientes portadores de Leucemia Mieloide crónica, basadas en la mejor evidencia científica disponible, en el consenso de los expertos y adecuadas al contexto nacional.
- Contribuir a disminuir la mortalidad ajustada por edad en Chile de esta patología en particular, mejorando el conocimiento y la posibilidad de acceso a las terapias más actualizadas a los pacientes afectados.
- Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo preventivo, el tratamiento y seguimiento de los pacientes con LMC.
- Orientar a médicos generales y otros no especialistas respecto de la identificación de los pacientes de riesgo que debieran ser candidatos a derivación.
- Apoyar la identificación de estándares para la evaluación de estructuras, procesos y resultados de las instituciones involucradas en el manejo de pacientes adultos con LMC.

3



TABLA DE CONTENIDOS

1.- INTRODUCCIÓN

2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

3.- ETAPIFICACIÓN

4.- CLASIFICACION PRONÓSTICA

5.- TRATAMIENTO

6.- CRITERIOS DE RESPUESTA

7.- SEGUIMIENTO

8.- ALGORITMO

9.- ANEXO

10.- BIBLIOGRAFÍA



1.- INTRODUCCIÓN

La incidencia de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es de 1-2/100.000 hab./año.

La edad media de presentación es entre 45 y 55 años y aumenta del 12% al 30% en mayores de 60 años, con predominio en hombres en una relación 1,3:1.

Desde el año 2007 la incidencia de LMC ha aumentado debido a un mejor registro de casos y su prevalencia va en continuo aumento desde la introducción de los Inhibidores de Tirosina Kinasa (ITK) en su tratamiento.

La tasa de supervivencia global (SG) a 5 años de la LMC también ha mejorado significativamente en la última década con la incorporación de los ITK como terapia.

De tal modo que en los años 60 una persona con LMC tenía un 14% de posibilidades de SG a 5 años, objetivándose en los años 70 un aumento de SG del 22% a 5 años y llegando a un 78% a 5 años en el año 2000, con el uso del Interferón (IFN) y el trasplante alogénico (TPH-alo).

En la actualidad, con el uso de ITK la SG supera el 90% a 5 años.

2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Sospecha diagnóstica

La **LMC** se presenta en forma asintomática en alrededor de un 50% de los pacientes, como hallazgo en un examen de rutina. Es esperable que esta forma de presentación sea cada vez más frecuente a medida que aumente la práctica del examen de salud preventivo. Además, esto significa que el tratamiento se puede instaurar en un paciente con un pronóstico más favorable, donde el tratamiento con ITK tiene su máxima eficiencia.

Motivos de consulta:

Sintomas inespecíficos:	
Fatigabilidad	
Baja de peso	
Anorexia	
Sensación de plenitud postprandial	
Fiebre	
Dolor en el hipocondrio izquierdo	Con o sin Esplenomegalia (BRC)
Estado avanzado:	
Compromiso del estado general severo	



El **hemograma** presenta:

- Leucocitosis, con desviación izquierda y presencia de todas las formas madurativas en sangre periférica
- Plaquetas que pueden estar aumentadas
- VHS baja, en ausencia de infección

El **mielograma** presenta:

- Médula ósea con gran hiperplasia granulocítica y megacariocítica y ausencia de adipocitos

Confirmación diagnóstica:

- Detección del gen *BCR-ABL*, ya sea por técnicas de biología molecular en sangre periférica (SP) o médula ósea (MO) (transcripción reversa por reacción de polimerasa en cadena (RT-PCR)
- Por citogenética convencional [traslocación t(9;22) o cromosoma Philadelphia (Phi)]
- Técnicas de hibridación “in situ” con fluorescencia (FISH)

Estas técnicas no son excluyentes, sino complementarias, especialmente en aquellos casos en que el cariograma es normal.

El resultado del estudio molecular por RT-PCR en SP es más rápido; no obstante, se debe tomar una muestra de MO para el análisis morfológico y citogenético, indispensable para evaluar etapa de la enfermedad y alteraciones citogenéticas adicionales, que pueden incidir en la decisión terapéutica.

Una vez confirmado el diagnóstico, el hematólogo tratante debe informar al paciente sobre el mismo, objetivos del tratamiento, alternativas terapéuticas y riesgos/beneficios.

Antes de iniciar tratamiento, se recomienda calcular el riesgo de acuerdo al índice Sokal o índice Hasford, para orientar la decisión terapéutica. *Grado de Recomendación B.*



3.- ETAPIFICACIÓN (WHO)

➤ **Fase crónica:**

Sangre periférica (SP):

1. Leucocitosis neutrofílica con precursores mieloides.
2. Blastos 1 - 3%, eosinofilia, basofilia.
3. Plaquetas normales o aumentadas.
4. Fosfatasa alcalina de los neutrófilos (FAL) ausente o disminuida.

Médula ósea (MO):

5. Hipercelular. Hiperplasia mieloide.
6. Blastos + Promielocitos (PM) < 10% de la celularidad total.
7. Leve aumento de fibras de reticulina.

➤ **Fase acelerada:**

SP:

1. Basófilos $\geq 20\%$
2. Trombocitopenia persistente ($< 100 \times 10^9/L$) sin relación al tratamiento
3. trombocitosis persistente ($> 1000 \times 10^9/L$) sin respuesta al tratamiento
4. Blastos 10-19% en SP y/o células nucleadas mieloides

Otros:

1. Aumento de tamaño del bazo y del recuento de leucocitos que no responde a tratamiento.
2. Evidencia citogenética de evolución clonal:
 - El clon Phi+ puede adquirir nuevas anomalías citogenéticas y esto se asocia a progresión de enfermedad. Puede observarse: trisomía+8, doble Phi, isocromosoma 17q [i(17q)], trisomía+19, etc.

➤ **Fase blástica:**

- Blastos $\geq 20\%$ en SP y/o células nucleadas mieloides
- Proliferación blástica extramedular
- Clusters de blastos en MO



4.- EVALUACIÓN PRONÓSTICA

Escalas de Pronóstico

Tabla N°1: Riesgo relativo para un paciente con LMC calculado en base al examen físico y recuentos en el hemograma

Estudio	Fórmula de cálculo	Definición de riesgo
Sokal y cols. 1984 ¹	$0.116x (\text{edad en años}-43.4) + 0.0345$ tamaño del bazo en cm. Bajo el reborde costal $-7.51) + 0.188x [(\text{recuento de}$ plaquetas/700) ² $-0.563] + 0.0887 x (\text{blastos}$ en sangre $-2.10)$	Bajo < 0.8 Intermedio 0.8-1.2 Alto > 1.2
Hasford y cols. 1998 ²	$0.666 \text{ edad} > o = 50 \text{ años} (0 \text{ cuando } <50$ años) + $(0.042 x \text{ tamaño del bazo}) + 1.0956$ cuando el recuento plaquetario es $> 1500 x$ $10^9/L + (0.0584 x \text{ blastos} + 0.20399 \text{ cuando}$ los basófilos $>3\% + (0.0413 x \text{ eosinófilos}) x$ 100	Bajo $\leq a 780$ Intermedio 781-1480 Alto > 1480
Eutos, 2011 ³	$7 x \text{ basófilos} + 4 x \text{ tamaño del bazo}$	Bajo <87 Alto > 87

Cálculo del riesgo relativo disponible en <http://www.icsg.unibo.it/recalc.asp>

Nota: La clasificación de Sokal se hizo evaluando pacientes en tratamiento con Hidroxiurea; la de Hasford con Interferón y la de EUTOS, que no ha sido validada oficialmente, en pacientes en tratamiento con Imatinib.

Evaluación de riesgo citogenético:

Sin valor pronóstico para tratamiento con ITK: Evolución clonal de vía menor en clon Phi+ (Delección 9q y otras alteraciones varias)

Mal pronóstico: Evolución clonal de vía mayor en clon Phi+: Trisomía 8, doble Phi, i(17q), Trisomía 19.



5.- TRATAMIENTO

Objetivos del tratamiento

Hoy en día, la LMC se ha transformado en una enfermedad crónica. El objetivo principal del tratamiento actual es **evitar la progresión y lograr una respuesta profunda**.

Existe evidencia de que los pacientes que han logrado una respuesta citogenética completa (RCyC), a los 6 meses de iniciado el tratamiento con ITK y/o una respuesta molecular mayor (RMM) ($\leq 1\%$ de *BCR-ABL* estandarizado (IS)) y que alcanzan una RM^{4.5} mantenida por más de 3 años, al ser sometidos a un protocolo de **suspensión de tratamiento**, el 40% aproximadamente mantienen su RM^{4.5} por más de 4 años de seguimiento.

Esta perspectiva resulta muy atractiva, ya que indica una posibilidad de:

“curación” o suspensión de tratamiento (en algunos casos calificados y dentro de un ensayo clínico) hecho que implica una mejor calidad de vida, ya que los ITK producen efectos secundarios indeseables para el paciente.

Por otro lado, las implicancias económicas tienen gran relevancia en base a la suspensión de este tipo de tratamiento.

La educación al paciente y su familia disminuye el estrés y mejora la adhesividad al tratamiento, fundamental para la buena respuesta, cuyo objetivo es evitar la progresión y en algunos pacientes, lograr la suspensión del tratamiento. (*Grado de Recomendación B*).

Tratamiento

1. Hidroxicarbamida: está recomendada como tratamiento inicial, mientras se reciben los exámenes que confirman la presencia del gen *BCR-ABL* para poder iniciar el tratamiento con ITK. También puede ser utilizada permanentemente en pacientes que no recibirán ITK, ya sea por comorbilidades, resistencia, intolerancia o decisión médica.

2. Inhibidores de Tirosina Kinasa: están recomendados en el tratamiento de pacientes con LMC con cromosoma Philadelphia (+). Existen en la actualidad tres moléculas disponibles en el país: Imatinib, el primer ITK, que se convirtió en el tratamiento estándar de la LMC, y otros dos ITK de segunda generación (2G), Nilotinib y Dasatinib. *Grado de Recomendación: Categoría 1 para todos*



- **2.a Imatinib:** (cristal Beta) tiene estudios con un mínimo de 10 años de seguimiento que muestran clara evidencia de beneficio en la supervivencia de los pacientes. La dosis recomendada es: 400 mg/día por vía oral (vo).
Existe alguna evidencia que sugiere respuestas más rápidas con dosis mayores, por lo que algunos recomiendan el inicio con dosis de 600 mg/día/v.o. A pesar de que los estudios con ITK de 2G usados en primera línea demuestran respuestas más rápidas y profundas que el Imatinib, éste no ha perdido su eficacia y es una buena opción en primera línea en pacientes de riesgo bajo, en pacientes con muchas comorbilidades o en pacientes muy añosos.
- **2.b Dasatinib:** es un ITK de 2G que tiene estudios clínicos en primera línea con seguimientos de 60 meses, que al igual que el Nilotinib, demuestran respuesta citogenética y molecular superiores que con Imatinib y con menor riesgo de progresión a fase acelerada y crisis blástica. La dosis recomendada es de 100 mg/día vo, en una dosis.
- **2.c Nilotinib:** es un ITK de 2G que tiene estudios clínicos en primera línea con seguimientos de 48 meses que demuestran respuesta citogenética y molecular superiores que con Imatinib y con menor riesgo de progresión a fase acelerada y crisis blástica. La dosis recomendada para usar en primera línea es: 300 mg c/12 horas vo.

No disponibles en Chile:

Ponatinib es un potente ITK oral, activo contra el BCR-ABL1 mutado y no mutado, incluyendo la mutación en posición 315 de la treonina por isoleucina (mutación T315I). La droga fue aprobada por la FDA (Food and Drugs Administration) en diciembre 2012. La dosis es: 45 mg/día/v.o. ; se han visto respuestas más elevadas en pacientes con esta translocación. En pacientes en fase acelerada intolerantes a Dasatinib o Nilotinib o resistentes se han visto respuestas del 57% a seis meses.

Otro ITK de segunda generación, aprobado por la FDA (Food and Drugs Administration) en septiembre 2012, es el **Bosutinib**, que es una quinasa dual ABL1/SRC que demostró tener efecto contra muchas mutaciones del dominio bcr-abl1 resistente a imatinib, dasatinib y



nilotinib, excepto la mutación T315I con una inhibición mínima de KITTY y PDGF; no está recomendado en primera línea. Las dosis es de 500 mg/día.v.o.

Omacetaxina, para el tratamiento de pacientes adultos en fase crónica o acelerada, con resistencia y/o intolerancia a dos o más inhibidores de tirosina quinasa (ITK), de uso subcutáneo.

3. Transplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)

La indicación debe evaluarse individualmente en comité de Trasplante. En pacientes jóvenes que fracasan a la primera línea de tratamiento con ITK se recomienda realizar estudio de antígenos-HLA en busca de un donante histocompatible, por la posibilidad de someterse a este tratamiento si no responde en forma óptima a una segunda línea. Se recomienda discutir en conjunto con el paciente los riesgos de mortalidad de este procedimiento.(ver Guía de Transplantes)

Criterios para indicación de ITK segunda generación:

Estarán dados por las comorbilidades que presente el paciente conociendo los efectos adversos de cada uno de los ITK y el perfil mutacional. *Grado de Recomendación: 2 A*

Tratamiento en Fase Crónica

Tratamiento 1ª línea	Medicamento	Dosis
Riesgo bajo	Imatinib	400-600 mg/día/vo
Riesgo Intermedio y Alto: 2G	Nilotinib	300 mg c/12 h/vo
Riesgo Intermedio y Alto: 2G	Dasatinib	100 mg/día/vo

Grado de Recomendación: Categoría 2A.



Tratamiento 2ª línea	Medicamento	Dosis
Si Resistencia a Imatinib	Dasatinib	100 mg/día/vo
	Nilotinib	400 mg c/12 h/vo
	Elegir 2G según comorbilidades	
	Imatinib: aumento de dosis	600 – 800 mg/día
Si intolerante a Imatinib con respuesta a terapia	Dasatinib	100 mg/día/vo
	Nilotinib	300 mg c/12 h/vo
	Elegir 2G según comorbilidades	
Si Resistencia a 2G sin mutación T315I	Elegir el otro inhibidor 2G	Dasatinib 100 mg/día/vo
	Considerar TPH alogénico	Nilotinib 400 mg c/12h/vo
Si Resistencia 2G con mutación T315I	Ponatinib (no disponible)	
	Considerar TPH alogénico	
Si intolerante a Dasatinib o Nilotinib con respuesta a terapia	Elegir el otro inhibidor 2G	Dasatinib 100 mg/día
		Nilotinib 400 mg c/12h/vo

Tratamiento 3ª línea	Medicamento	Dosis
Si Resistencia a 2G sin mutación de T315I	Elegir el 2G no usado	Dasatinib 100 mg/dia /vo
	Considerar TPH alogénico	Nilotinib 400 mg c/12h/vo



Si Resistencia a 2G con mutación de T315I	Considerar TPH alogénico Ponatinib (no disponible en Chile) Mantener el ITK ya que es mayor el beneficio de su uso que la suspensión de terapia	
--	--	--

Grado de Recomendación: Categoría 2A.

Tratamiento en Fase Acelerada y Crisis Blástica

Evaluación de pacientes: Al estudio debe agregarse inmunofenotipo por citometría de flujo de MO o SP para determinar si la crisis es de estirpe linfóide o mielóide y cTdt, y adicionar estudio de mutaciones.

En aquellos pacientes que no han recibido tratamiento, se estima que la fase acelerada es similar a aquellos de alto riesgo en fase crónica, por lo que el tratamiento con ITK es fundamental.

En pacientes que progresan a fase acelerada (FA) o crisis blástica (CB) estando en tratamiento, las respuestas son pobres y de corta duración por lo que el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH-alo) está indicado en todos aquellos elegibles para el procedimiento. Es necesario el uso de ITKs o quimioterapia previa para lograr algún grado de remisión que permita el trasplante. En pacientes con una CB descontrolada, resistente a tratamiento no está recomendado el TPH. No se incluye en el manejo el Nilotinib, que ha sido evaluado, pero no está aprobado para CB.

Manejo de FA o CB al diagnóstico, sin tratamiento previo con ITKs	Imatinib 600 mg c/12 h ó Dasatinib 70 mg c/12 h ó 140 mg/día Búsqueda de donante TPH-alo para todas las CB y FA sin respuesta óptima. Quimioterapia antes del TPH.
Manejo de la FA o CB como progresión de FC en paciente tratado con ITKs	Usar un ITK que no haya sido usado previo a la progresión En portadores: mutación T315I: Quimioterapia + Ponatinib, luego TPH-alo

Grado de Recomendación: Categoría 1



Omacetaxine mepesuccinato (aprobada en 2012 por FDA):

Ha demostrado actividad y riesgo/ beneficio favorable en pacientes adultos con LMC en CB y FA con resistencia o intolerancia a 2 o más ITKs por 28 días. La dosis recomendada para la fase de **inducción**: es 1.25 mg/m² subcutáneo, dos veces al día por 14 días; en ciclos de **mantenimiento** se usa la misma dosis por 7 días.

Manejo de Efectos adversos de ITK

IMATINIB

Hematológicos	<p>Fase Crónica: Neutropenia <1x 10⁹/L, trombocitopenia < 50 x 10⁹/L : suspender hasta RAN >1.5x 10⁹/L y recuento de plaquetas > 75x 10⁹/L; reanudar, si se repite volver a suspender y luego reanudar a 300 mg/día/v.o. Fase acelerada: RAN:< 0.5 x 10⁹/L y/o recuento de plaquetas <10⁹/L; si no se atribuyen a la enfermedad reducir dosis a 400mgdía/v.o. Si persiste 2 semanas reducir a 300 mg/d/v.o. Si persiste 4 semanas suspender hasta RAN >1.0 x 10⁹/L y plaquetas > 20 x 10⁹/L: Reiniciar a 300 mg/día/v.o. Uso de factor estimulante de colonias (G-CSF) con Imatinib en neutropenia resistente. Anemia : grado 3 o 4</p>
No hematológicos	<p>Bilirrubina >3 x límite superior normal (LSN), transaminasas > 5 x LSN, suspender hasta Bilirrubina <1.5 LSN. Reinicie a dosis reducidas (400 mg - 300 mg, 600 mg-400 mg, 800 mg-600 mg)</p> <p>Hepatotoxicidad severa o retención de líquido: suspenda hasta resolución del evento, el reinicio dependerá de la severidad del evento.</p> <p>En insuficiencia renal (IR) (clearance 20-39mL/min) no más de 50% de la dosis de inicio, no se recomienda dosis > 600 mg con IR moderada (clearance 40-59mL/min)</p>
Intervenciones específicas	<p>Retención de líquidos (derrame pleural, derrame pericárdico, edema y ascitis): diuréticos, tratamiento de sostén, reducción de dosis o suspensión. Malestar abdominal: Tomar con una comida o un vaso de agua Calambres: suplementación de calcio, agua tónica Rash: corticoides tópicos o sistémicos, reducción de dosis o interrupción.</p>



NILOTINIB

Hematológicas	<p>Fase crónica o acelerada: RAN $<1.0 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $<50 \times 10^9/L$, suspender y controlar recuentos.</p> <p>Reiniciar la misma dosis en 2 semanas si el RAN $>1.0 \times 10^9/L$ y plaquetas $>50 \times 10^9/L$.</p> <p>Si los recuentos permanecen bajos por más de 2 sem. bajar la dosis a 400 mg/d/v.o. una vez al día.</p> <p>Se puede usar G-CSF junto con Nilotinib en neutropenia o trombocitopenia resistente</p> <p>Anemia: grado 3 ó 4</p>
No hematológicas	<p>Elevación de lipasa, amilasa, bilirrubina o transaminasas de grado >3: suspender y controlar los niveles. Reiniciar a una dosis de 400 mg/d/v.o. una vez al día si los niveles regresan a grado <1</p> <p>Deterioro hepático: considere terapias alternativas.</p>
	<p>Prolongación del intervalo Q-T: Se ha descrito muerte súbita: Monitorear hipokalemia e hipomagnesemia y corregir.</p> <p>ECG basal a los 7 días y en forma periódica</p> <p>Evitar uso concomitante de drogas que prolongan el intervalo Q-T e inhibidores potentes de CYP3A4</p> <p>No comer 2 horas antes y una hora después de la dosis.</p>
	<p>Prolongación de Q-T >480 mseg: suspender, si el potasio y el magnesio están bajo el valor normal, corregir.</p> <p>Reiniciar en 2 sem. a la dosis previa si el QT es <450mseg y dentro de 20 mseg del basal, si está entre 450 y 480 mseg después de 2 semanas reiniciar a dosis reducidas (400 mg v.o. una vez al día).</p> <p>Si luego de reducir dosis se prolonga a >480 mseg, discontinuar. Efectuar ECG a los 7 días de cualquier ajuste de dosis.</p>

DASATINIB

Hematológicos	<p>Fase crónica: neutropenia RAN $<0.5 \times 10^9/L$ o plaquetas $<50 \times 10^9/L$ suspender hasta RAN $\geq 1.0 \times 10^9/L$ o plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ y reiniciar a la misma dosis si la recuperación ocurre en >7 días.</p> <p>Si plaquetas $\leq 25 \times 10^9/L$ o recurre el RAN $\leq 0.5 \times 10^9/L$ por >7 días, suspender hasta RAN $\geq 1.0 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$, reiniciar a 70 mg/d/v.o.</p> <p>En un tercer episodio reducir dosis a 50 mg día o discontinuar.</p> <p>Fase acelerada o crisis blástica: RAN $\leq 0.5 \times 10^9/L$ o plaquetas $\leq 10 \times 10^9/L$, si no se deben a la enfermedad suspender hasta RAN $\geq 1.0 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$ y reiniciar con la dosis inicial. Si se repite suspender hasta lograr estos mismos recuentos.</p> <p>Reiniciar a 100mg/d/v.o. (segundo episodio) ó 70 mg/d/v.o. (tercer episodio). Si la citopenia está relacionada con la leucemia considere escalar dosis hasta 170 mg/d/v.o.</p> <p>Puede usar G-CSF en neutropenia o trombocitopenia persistentes</p> <p>Anemia: grado 3-4</p>
No hematológicas	<p>Si se desarrolla una reacción severa, suspender hasta que el evento se resuelva o mejore. Luego reiniciar con una dosis menor dependiendo de la severidad del evento inicial.</p>



Toxicidades raras pero severas	Aumenta el riesgo de Hipertensión arterial pulmonar: aparición en cualquier momento y reversible al discontinuarlo. Si se confirma HT pulmonar discontinuar en forma permanente. Descartar enfermedad cardiopulmonar antes de iniciar el tratamiento.
Intervenciones específicas	Retención de líquidos (ascitis, edema, derrame pleural o pericárdico): usar diuréticos y tratamiento de sostén. Derrame pleural o pericárdico: diuréticos, interrupción del tratamiento, cursos cortos de corticoides (Ej. Prednisona 20 mg/d/v.o. por 3 días), cuando se resuelva reducir un nivel de dosis. Molestias gastrointestinales: tomar con una comida o agua. Rash cutáneo: corticoides tópicos o sistémicos, reducción o interrupción de dosis y discontinuación.

Grado de Recomendación: Categoría 1

Resistencia al tratamiento

- **Resistencia primaria** (intrínseca): incapacidad de alcanzar cualquier nivel de respuesta (RHC, RCC y RMM) en las distintas evaluaciones desde el diagnóstico.
- Evaluar siempre adherencia a tratamiento, que es generalmente la causa principal de fracaso al mismo.
- **Resistencia secundaria** (adquirida): la pérdida de la respuesta (RHC, RCC o RMM) después de haberla alcanzado, durante el tratamiento con ITK.
- Siempre evaluar adherencia.

Mecanismos de resistencia

- Dependientes de BCR-ABL
- Independientes de BCR-ABL

Adherencia al tratamiento

Se recomienda medir la adherencia al tratamiento por dos métodos diferentes:

- Encuesta estructurada
- Registro de dispensaciones por parte de farmacia.

Se considera una **adherencia adecuada** si el paciente toma más del 90% de las dosis prescritas



6.- CRITERIOS DE RESPUESTA

- **Óptima:** está asociada a una mejor supervivencia, comparable a la población general. No hay indicación de cambio de tratamiento.
- **Fracaso:** El paciente debe recibir otro tratamiento para limitar el riesgo de progresión y muerte.
- **Advertencia:** las características de la enfermedad y la respuesta al tratamiento requieren monitoreo más frecuente, para detectar tempranamente el fracaso.

CRITERIOS DE RESPUESTA A TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

(Baccarani, et al. *European Leukemia Net recommendations for the management of Chronic Myeloid leukemia: 2013 Blood* 2013, 122: 872-884)

	ÓPTIMA	ADVERTENCIA	FRACASO
Diagnóstico		Alto Riesgo ACC/Phi	
3 meses	Bcr/Abl \leq 10% y/o Phi < 35%	Bcr/Abl \geq 10% y/o Phi 36 a 95%	Sin RHC y/o Phi \geq 95%
6 meses	Bcr/Abl \leq 1% y/o Phi 0%	Bcr/Abl 1 a 10% y/o Phi 1 a 35%	Bcr/Abl \geq 10% y/o Phi > 35%
12 meses	Bcr/Abl \leq 0.1%	Bcr/Abl 0.1 a 1%	Bcr/Abl \geq 1% y/o Phi \geq 0%
En adelante	Bcr/Abl \leq 0.1%	ACC/Phi -: (-7 o -7q-)	Pérdida de RHC Pérdida de RCyC Pérdida confirmada de RMM Mutaciones ACC/Ph+

* Los criterios de respuesta se aplican a cualquier ITK en primera línea

RHC: Respuesta hematológica completa

ACC: Anomalías citogenéticas clonales

RCyC: Respuesta citogenética completa

RMM: Respuesta molecular mayor



La guía actual de NCCN versión 1.2016 recomienda cambio de ITK si a los tres meses hay > 10% BCR/ABL lo cual no es compartido por ELN NET

CRITERIOS DE RESPUESTA A TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

	ÓPTIMA	ADVERTENCIA	FRACASO
Basal		Sin RHC a Imatinib o Pérdida RHC a Imatinib Sin RC en 1ª Línea Alto Riesgo	
3 meses	Bcr/Abl ≤ 10% y/o Phi < 35%	Bcr/Abl ≥ 10% y/o Ph>35%	Sin RHC Phi ≥ 65% Nuevas Mutaciones
6 meses	Bcr/Abl ≤ 1% y/o Phi 0%	Phi 1- 35%	Bcr/Abl ≥10% y/o Ph ≥65 % y/o Nuevas Mutaciones
12 meses	Bcr/Abl ≤0,1%	Bcr/Abl ≥ 0,1 a 10% y/o Phi 1- 35%	Bcr/Abl ≥10% y/o Phi ≥35% y/o Nuevas Mutaciones
En adelante	Bcr/Abl ≤0,1%		Pérdida RHC Pérdida RCC o RCP Nuevas Mutaciones Pérdida de la RMM ACC/Phi pos

7.- SEGUIMIENTO: Recomendaciones para el monitoreo

Examen	Recomendación
Citogenética en médula ósea	<ul style="list-style-type: none"> Al diagnóstico: Si no es posible obtener médula, es aceptable una muestra de SP para efectuar el BCR-ABL y confirmar el diagnóstico y el tipo de transcrito. Sin embargo, la citogenética es importante para evaluar la presencia de otras alteraciones, con implicancia pronóstica. Cada 3 meses hasta la RCyC y/o QRT-PCR Si hay aumento de un log en los niveles de transcritos de BCR-ABL sin RMM



<p>PCR cuantitativo (QRT-PCR)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Al diagnóstico • La ausencia de RMM en presencia de RCC no se considera falla • Cada 3 meses si el paciente responde al tratamiento. Luego de obtenida la RCC, cada 3 meses por 3 años y luego cada 3-6 meses • Si hay aumento de 1 log en los niveles de transcritos de <i>BCR-ABL</i> con RMM, debe repetirse en 1-3 meses
<p>Estudio de mutaciones del dominio <i>BCR-ABL</i> kinasa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En fase crónica • Si hay una respuesta inicial inadecuada (falla en obtener RCParcial o <i>BCR-ABL</i> $\leq 10\%$ a 3 meses o RCC a los 12 y 18 meses) • Cualquier pérdida de respuesta (recaída hematológica o citogenética) • Aumento de 1 log en los transcritos de <i>BCR-ABL</i> y pérdida de la RMM • Progresión a fase acelerada o crisis blástica

Grado de Recomendación: Categoría 1

ANÁLISIS DE MUTACIONES

- Resistencia a *Nilotinib* mayor frecuencia de: Y253H, E255K/V, F359V/I/C o T315I
- Resistencia a *Dasatinib* mayor frecuencia de: V299L, F317L/V/I/C, T315A o T315I.

No disponemos de ITKs de tercera generación para los pacientes con resistencia a los tres ITKs en uso o presencia de mutación T315I, como el Ponatinib.

ITKs RECOMENDADOS SEGÚN MUTACIONES

Mutación	Inhibidor Recomendado
Mutación V299L ; Mutación Q252H	Nilotinib
Mutación T315A ; Mutación F317L/V/I/C	Nilotinib
Mutación Y253H; Mutación F359C/V/I	Dasatinib
Mutación E255K/V	Dasatinib

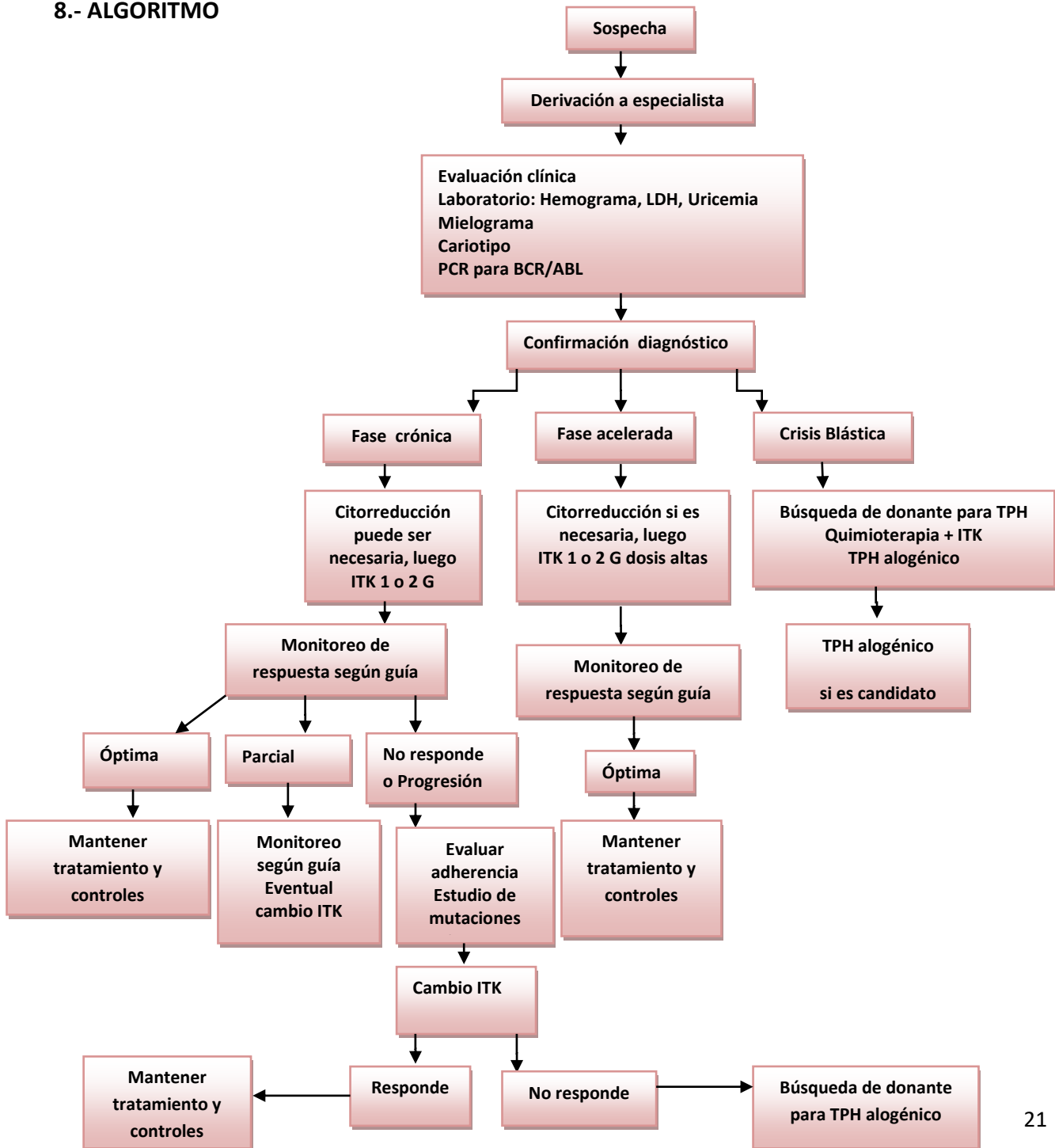


MANEJO EN EMBARAZO

- 1.- En mujeres en edad fértil se debe recomendar una anticoncepción efectiva
- 2.- Un embarazo puede ser planificado en pacientes que han alcanzado una respuesta molecular mayor o una respuesta profunda (MR ^{4,5}) por al menos 2 años
- 3.- Los ITKs deberían ser discontinuados justo antes de la concepción
- 4.- Los ITKs no deben usarse en el período de formación de órganos (5 a 13 semanas de gestación)
- 5.- RT PCR debería medirse cada 1-2 meses para demostrar la persistencia de respuesta molecular.
- 6.- En caso de recaída citogenética o hematológica debe considerarse reiniciar la terapia
- 7.- El interferón puede ser usado con seguridad durante la gestación
- 8.- La Hidroxiurea podría ser considerada para tratar leucocitosis después de la organogénesis
- 9.- Imatinib y Nilotinib tienen escaso paso a la placenta y podrían usarse si es necesario después de formada la placenta. Dasatinib pasa a la placenta y no debiera usarse en el embarazo.
- 10.- Postparto la terapia debe ser postergada para permitir la lactancia, si la respuesta molecular es estable. Si es necesario iniciar terapia, se debe permitir la lactancia por unos pocos días para que el recién nacido reciba el calostro



8.- ALGORITMO



21



9.- ANEXO: Hoja Seguimiento Leucemia Mieloide Crónica

Nombre			
Edad		RUT:	
Fono			
Fecha Diagnóstico		Sokal:	Hasford:
Hemograma al dg			
Citometría de Flujo al dg.	Sólo en casos de crisis blástica para determinar estirpe mieloide o linfoide para decidir tratamiento		
Citogenética al dg			
FISH			
Mielograma dg			
Biopsia M.Ósea	En caso de sospecha de mielofibrosis		
Otro al dg:			



Seguimiento	Mes 3	Mes 6	Mes 12
Cariograma			
RQ –PCR			
Tratamiento Recibido			
Tolerancia/RAM			
Respuesta a tto:			
Médico Tratante			Fecha último Control:



10.- BIBLIOGRAFÍA

- National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN) Versión 1.2015 Chronic Myelogenous Leukemia.
- Chronic Myeloid Leukemia; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23, (Supplement 7): vii72-vii77, 2012
- Sokal, J.; Cox, E.; Baccarani, M. y cols. Prognostic discrimination in “good risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984, 63: 789-799
- Hasford, J.; Pfirrmann, M.; Hehlmann, R.; y cols. A new prognostic score for survival in patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alpha. Writing committee for the Collaborative CML prognostic factors project group. *J. Natl Cancer Inst* 1998; 90: 850-858
- Hasford, J.; Baccarani, M.; Hoffmann, V.; y cols. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011, 118(3): 686-692
- Sweet K; Zhang L and Pinilla-Ibarz. Biomarkers for determining the prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Journal of Hematology & Oncology* 2013, 6:54
- Baccarani M; Deininger M; Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013, 122:872-884
- Baccarani M, Saglio G, Goldman J et al. European LeukemiaNet. 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
- Baccarani M, Cortes J, Pane F et al. European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009; 27(35): 6041-6051.
- 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.
- Müller MC, Cross NC, Erben P et al. Harmonization in molecular monitoring of CML therapy in Europe. *Leukemia*. 2009; 23(11) 1957-1963.
- Cross NCP, White HE, Müller MC et al. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012; 26(10): 2172-2175.
- 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.



- Cervantes F, Lopez-Garrido P, Montero MI et al. Early intervention during imatinib therapy in patients with newly diagnosed chronic phase myeloid leukemia: a study of the Spanish PETHEMA group. *Haematologica*.2010; 95(8): 1317-1324.
- Radich JP; Kopecky KL, Appelbaum FR et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2012; 120 (19):3898-3905.
- Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G et al. Nilotinib versus imatinib in the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome positive, chronic myeloid leukemia: 24 month minimum follow up on the phase 3 randomized ENESTnd trial.
- Saglio G, Kim DW, Issarafri S et al. ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med*. 2010; 362 (24): 2251-2259.
- Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3 year follow-up. *Leukemia*. 2012;26(10):2197-2203.
- Kantarjian H, Shah NP; Cortes JE et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med*. 2010; 362(24):2260-2270.
- Kantarjian H, 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.
- 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.
- Giles FJ, le Coure PD, Pinilla-Ibarz J et al. Nilotinib on imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48 months follow-up results of a phase II study. *Leukemia*. 2013; 27(1): 107-112.
- Shah NP, Kim DW, 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 or intolerance to imatinib. *Haematologica*.2010;95(2):232-240.
- Rea D, Vellenga E, Junghans C et al. Six years follow-up of patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia receiving dasatinib [abstract] *Haematologica*.2012; 97(s1).[Abstract 1430].
- Cortes JE, Kantarjian H, Shah NO et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias . *N Eng J Med*. 2012; 367 (22): 2075-2088.
- Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J et al. A pivotal phase 2 trial of ponatinib in patients with chronic myeloid leukemia and Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib or the 3151 BCR-ABL mutation: 12 months follow-up of the PACE trial. [abstract] *Blood*. 2012; 120(21). [Abstract 163].
- Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A et al. German CML Study Group. 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.



- Pavlu J, Szydlo RM, Goldman JM, Apperley JF. Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what we have learned?
- 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 EuropeanNet. *Blood*. 2011; 118(5):1208-1215.
- Hochhaus A, SaglioLarson RA et al. Nilotinib is associated with reduced incidence of BCR-ABL mutations vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood*. 2013; 121(18):3703-3708.
- 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.
- Milojkovic D, Apperley JF, Gerrard G et al. Responses to second line tyrosine kinase inhibitors are durable: an intention to treat analysis in chronic myeloid leukemia patients. *Blood*. 2012; 119(8): 1838-1843.
- Hoffmann VS, Baccarani M, Lindorfer D et al. Validation of the EUTOS score for prediction of complete cytogenetic response and progression-free survival: application to an independent multicentric series of 1288 patients with chronic myeloid leukemia and review of publications. *Leukemia*. 2013; 27 (10): 2016-2022.
- Hughes TP, Hochhaus A, Brandford S et al. IRIS investigators. 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 ST1571 (IRIS). *Blood*. 2010; 116(19):3758-3765.
- 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*. 2012; 30(3): 232-238.
- Jain P, Kantarjian HM, Nazha A et al. Early molecular and cytogenetic response predict for significantly longer event-free survival and overall survival in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase- an analysis of 4 tyrosine kinase inhibitor modalities (standard dose imatinib, high dose imatinib, dasatinib and nilotinib).[abstract].*Blood*. 2012; 120(21). [Abstract 70].
- Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Blood*. 2007; 110(8): 2828-2837.
- Hehlmann R. How I treat CML in blast crisis. *Blood*. 2012; 120(4): 737-747.
- Jabbour E, Deininger M, Hochhaus A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2011; 25(2): 201-210.
- 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.
- Valent P. Severe adverse events associated with the use of second line BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: preferential occurrence in patients with comorbidities. *Haematologica*. 2011; 96(10):1395-1397.



- 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.
- Shami PJ, Deininger M. Evolving treatment strategies for patients newly diagnosed with chronic myeloid leukemia: the role of second-generation BCR-ABL inhibitor as firstline therapy. *Leukemia*. 2012; 26(2): 214-224.
- Rüdinger H. CML-where do we stand in 2015? *Ann Hematol*. 2015, 94 (Suppl 2): S103-S105.
- Fava C, Rege-Cambrin G, Saglio G. The choice of first-line Chronic Myelogenous Leukemia treatment. *Ann Hematol*. 2015; 94 (Suppl 2): S 123-S 131.
- Hochhaus A, Ernst T, Eigendorff E et al. Causes of resistance and treatment choices of second- and thirs-line treatment in chronic myelogenous leukemia patients. *Ann Hematol*. 2015; 94 (Suppl 2): S 133-S140.
- Alvandi F., Kwitkowski V., Ko C., Rothmann M., Ricci S., Saber H., Ghosh D., Brown J., Pfeiler E., et al. U.S. Food and Drug Administration approval summary: Omacetaxine mepesuccinate as treatment Chronic Myeloid Leukemia. *The oncologist* 2014;19:1-6. www.theoncologist.com
- NCCN Guidelines for CML versión 1.2016