

Leucemia mieloide crónica



Coordinadores:

Freitas, María Josefina
mjosefinafreitas@hotmail.com

Pavlovsky, Carolina
cpavlovsky@fundaleu.org.ar

Autores:

Beligoy, Luis
Bendek, Georgina
Bengiό, Raquel
Bullorsky Laura
Enrico, Alicia
Franceschi, Erica
Larripa Irene
Moiraghi, Beatriz
Osycka, Victoria
Riveros, Dardo
Rojas, Francisca
Varela, Ana
Ventriglia, Verónica

Declaración de conflictos de interés:

La Dra Carolina Pavlovsky declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Pint Pharma por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra Raquel Bengiό declara haber recibido honorarios por parte de Academia Nacional de Medicina/ Laboratorio Novartis por concepto de conferencias/ ctividades educativas /responsable estudio de mutaciones en LMC sin cargo para pacientes de Argentina hasta 2018. La Dra Beatriz Moiraghi declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, BMS y Pinth Pharma por concepto de conferencias, actividades educativas y asesoría/consultoría en las que ha participado. El Dr Dardo Riveros declara haber recibido honorarios por parte de BMS por concepto de conferencias, actividades educativas, consultorías / asesorías en las que ha participado. La Dra Ana Ines Varela declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y BMS por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra Verónica Ventriglia declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de asesorías / consultorías. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Abreviaturas.....	462
Definiciones	463
Procedimientos diagnósticos.....	464
Elección del tratamiento	465
Seguimiento	466
Definiciones de respuesta a ITK	468
Farmacología de las drogas utilizadas en el tratamiento de la LMC	468
Manejo LMC en fase crónica.....	470
Manejo de LMC en estadios avanzados	471
Resistencia	471
Manejo de la toxicidad con imatinib.....	472
Manejo de la toxicidad con nilotinib	473
Manejo de la toxicidad con dasatinib	474
Manejo de la toxicidad con ponatinib.....	474
Manejo de la toxicidad con bosutinib	476
Situaciones especiales	477
Discontinuación de tratamiento	478
Bibliografía.....	479

Abreviaturas

ACC	alteraciones cromosómicas clonales
CB	crisis blástica
CG	citogenético
CTCAE	Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos
EA	evento adverso
FSP	frotis de sangre periférica
FA	fase acelerada
FISH	hibridización in situ con fluorescencia
IBMTR	Registro Internacional de Trasplante de Médula Ósea
IS	escala internacional
ITK	inhibidores de tirosina kinasa
HTP	hipertensión pulmonar
LMC	leucemia mieloide crónica
LSN	límite superior normal
MDACC	MD Anderson Cancer Center
MO	médula ósea
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAOD	enfermedad oclusiva arterial periférica
Ph	Philadelphia
QTc	QT corregido
RAN	recuento absoluto de neutrófilos
RC	respuesta citogenética
RCC	respuesta citogenética completa
RHC	respuesta hematológica completa
RHN	respuesta hematológica nula
RHP	respuesta hematológica parcial
RLT	remisión libre de tratamiento
RM	respuesta molecular
RMM	respuesta molecular mayor
SP	sangre periférica
TCPH	trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Introducción

La LMC es una enfermedad que afecta a las células madre hematopoyéticas. Se caracteriza por la presencia del cromosoma Ph, que resulta de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 [t(9;22)(q34;q11)], y genera la yuxtaposición de los genes BCR y ABL1 dando origen a una proteína oncogénica con actividad de tirosina kinasa incrementada, alterando las vías de proliferación y supervivencia.

Según el punto de ruptura de los genes BCR y ABL1, se generan distintos rearrreglos (b2a2 o b3a2, e1a2 y e19a2), dando lugar a proteínas de distintos pesos moleculares (P210, P190, P230). En la mayoría de las LMC, se puede detectar el transcrito de la isoforma P210, pero se han descrito casos con P190, P230 u otras con menor frecuencia.

El mejor conocimiento de la biología de la enfermedad y la descripción de los mecanismos de resistencia, permitió el desarrollo de tratamientos blanco-moleculares como ITK, logrando una ventaja significativa en la sobrevida de estos pacientes, dada la gran efectividad en la inactivación de la proteína oncogénica.

De esta manera, la introducción del imatinib, generó un cambio en el seguimiento de la LMC. La necesidad de mejorar su eficacia y optimizar el manejo de los pacientes llevó al desarrollo de nuevas formulaciones dentro de los ITKs, dasatinib, nilotinib, ponatinib y bosutinib*. La evolución de las técnicas genéticas y moleculares también permitió mejorar el monitoreo de esta enfermedad. La evaluación de la carga tumoral a través de la cuantificación de transcritos BCR-ABL1 y su actual posibilidad de detectar hasta 4.5 log de reducción de los mismos, así como la posibilidad de evaluar los mecanismos de resistencia con la detección de mutaciones del gen translocado y la descripción de nuevos potenciales sitios de acción, nos muestran que estamos una vez más en un proceso de constante progreso en el manejo de esta patología.

Diversas instituciones y grupos de trabajo en el mundo, como ELN, NCCN, NICE, ESMO, han desarrollado recomendaciones para el manejo de la LMC, logrando generar pautas homogéneas, tanto diagnósticas como terapéuticas y de monitoreo.

En Argentina, la política de salud aprobó para el manejo de estos pacientes, el tratamiento con los ITK: imatinib, dasatinib, nilotinib y ponatinib y todas las técnicas de monitoreo: citogenético, FISH, PCR cualitativa (RT-PCR) y cuantitativa (qRT-PCR) con laboratorios que informan en la IS y análisis de mutaciones. Además, contamos con centros de investigación clínica que reciben continuamente ensayos clínicos de nuevas moléculas para el manejo de esta enfermedad.

Así la SAH ha decidido revisar las recomendaciones publicadas durante 2017 para unificar los criterios de manejo de esta enfermedad en Argentina y permitir que todos los pacientes tengan acceso a los mismos recursos que signifiquen ventajas en la evolución de la enfermedad.

Todas las recomendaciones son categoría 2A salvo se indique lo contrario.

*aún no aprobado en Argentina a la fecha de la publicación de estas guías

Definición

Tabla1. Definición de fase crónica y fase blástica según recomendaciones de WHO e IBMTR

Fase crónica	Fase blástica	
	WHO	IBMTR/MDACC
SP: leucocitosis neutrofilica con precursores mieloides, basofilia <20% Blastos <10% Plaquetas normales o aumentadas. Esplenomegalia.(50%) Hepatomegalia (10%) Fosfatasa alcalina leucocitaria ausente o disminuída MO: hipercelular. Hiperplasia mieloides. Algunos blastos Promielocitos < 10% de la celularidad total. Leve aumento de fibras de reticulina	Blastos \geq 20% en SP y/o células nucleadas de MO Proliferación blástica extramedular Clusters de blastos en MO	\geq 30% de blastos en SP o MO (Categoría 1) Infiltración extramedular

NO hay consenso sobre la definición exacta de la fase acelerada de la LMC. Cabe destacar que la mayor parte de los estudios clínicos con ITK se basaron en la definición propuesta por MDACC.

Tabla 2. Lista de los criterios que definen fase acelerada de la LMC según recomendaciones de MDACC, WHO y ELN

Criterio	MDACC	WHO	ELN
Blastos	SP o MO 10-29%	SP o MO 10-19%	SP o MO 15-19%
Blastos y promielocitos	≥30%	NA	≥30% con blastos < 30%
Basófilos	SP o MO ≥20%	SP≥20%	SP≥20%
Plaquetas	>1000 x10 ⁹ /l o <100 x 10 ⁹ /l sin respuesta al tratamiento	>1000 x10 ⁹ /l o <100 x 10 ⁹ /l sin respuesta al tratamiento	Trombocitopenia persistente (<100 x 10 ⁹ /l no relacionada al tratamiento)
Leucocitos	>10 x 10 ⁹ /l	Incremento del recuento sin respuesta al tratamiento	NA
Anemia	NA	NA	NA
Esplenomegalia	Persistente sin respuesta al tratamiento	Aumento del tamaño del bazo	NA
Citogenético	NA	Evolución clonal ausente al momento del diagnóstico	Anormalidades cromosómicas clonales en las células Ph+ (ACA/Ph19 ruta mayor en tratamiento)
Otros		Grandes focos o acúmulos de blastos en la biopsia de MO	

NA: no aplica

Procedimientos diagnósticos

La enfermedad se identifica mediante un hemograma y frotis de sangre periférica que revela hiperleucocitosis con marcada desviación a la izquierda. Puede haber esplenomegalia.

La confirmación del diagnóstico se obtiene por la identificación del cromosoma Ph (estudio citogenético por bandeo G) o PCR para BCR-ABL1. La RT-PCR informa el tipo de transcripto presente en cada paciente (b2a2 o b3a2 u otras) y la qRT-PCR (opcional en el momento del diagnóstico) permite conocer el nivel basal de transcriptos y es el método recomendado para el seguimiento de la enfermedad residual.

A. Estudio citogenético

El estudio citogenético por bandeo G se realiza de médula ósea y es una metodología que tiene alta especificidad y baja sensibilidad. Se recomienda su realización al momento del diagnóstico y hasta que alcance la RCC.

Para este estudio, es importante disponer de una buena calidad de médula ósea (1-2 ml del primer aspirado) colectada con heparina y obtenida en forma estéril (dado que cualquier contaminación impide el desarrollo celular).

En el 95% de los casos se detecta la t(9;22)(q34; q11), denominada translocación clásica. En el 5% restante el cromosoma Ph puede no detectarse aún ocurriendo la fusión BCR-ABL (Ph enmascarado) o resultar de translocaciones variantes, involucrando a otro/s cromosomas además de los cromosomas 9

y 22 (variantes crípticas de la translocación). En este caso, la confirmación del diagnóstico depende de la detección del gen de fusión BCR-ABL1 por otros métodos más específicos y sensibles como FISH y PCR. Estos pacientes se tratan de la misma manera que los pacientes Philadelphia positivos (Ph+). El estudio citogenético al diagnóstico se realiza evaluando entre 10-20 metafases, durante el seguimiento es necesario analizar entre 20-25 metafases para poder definir correctamente el tipo de respuesta citogenética alcanzada (ver Criterios de evaluación). Cuando el número de metafases es insuficiente (o no se pudo detectar Ph) los mismos extendidos citogenéticos pueden ser procesados para la técnica de FISH. En la LMC se ha observado que el clon Ph+ puede adquirir nuevas alteraciones citogenéticas además del clásico cromosoma Ph lo cual se denomina evolución clonal. Este mecanismo se asocia con evolución de la enfermedad. Las anomalías cromosómicas más frecuentes se indican en la Tabla 3.

Tabla 3. Alteraciones citogenéticas clonales y su valor pronóstico

Alteraciones Citogenéticas de la ruta mayor#	% de casos	Valor pronóstico
Trisomía 8 [+8]	35%	Adverso
Duplicación Ph [+der(22)t(9;22) (q34;q11)]	30%	Adverso
Isocromosoma 17 [i(17)(q10)]	20%	Adverso
Trisomía 19 [+19]	15%	Adverso
Isoderivado 22 [ider(22)(q0)t(9;22)(q34;q11)]	5-10%	Adverso
Otros hallazgos citogenéticos*		
Deleción del derivado 9 [del (9)]	10-15%	Sin valor pronóstico
Ph variante	2-10%	Sin valor pronóstico

Se denominan de la ruta mayor por ser las alteraciones cromosómicas más frecuentemente observados en la progresión de la enfermedad

* La del(9) y Ph variante no poseen valor pronóstico en la era de los ITK

B. FISH

La técnica emplea sondas locus específicas y permite detectar el 100% de las fusiones BCR-ABL, aunque no identifica el tipo de transcrito.

La técnica de FISH resulta de gran utilidad cuando el citogenético no es concluyente por falta de células en división o en caso de translocación críptica que no se observa por citogenética convencional. El mismo se puede realizar de sangre periférica.

C. Estudio molecular BCR-ABL1 cualitativo (RT-PCR) y cuantitativo (qRT-PCR).

El estudio RT-PCR identifica de manera específica el reordenamiento BCR-ABL1 con alta sensibilidad, en toda sus isoformas: p210 (b2a2, b3a2), p190 (e1a2), p230 (e19a2), etc. Es recomendable identificar la isoforma molecular del gen de fusión al momento del diagnóstico para el correcto monitoreo de enfermedad mínima residual, y así evitar posibles falsos negativos.

El estudio BCR-ABL1qRT-PCR permite cuantificar los transcritos BCR-ABL1 respecto de un gen control (ABL). Utiliza sondas y primers específicos y requiere un equipo de Real Time-PCR. Se realiza a partir de muestras de SP (10 ml) o MO (1 ml) extraídas con EDTA. El resultado se expresa como porcentaje de copias detectadas sobre el gen control. Es importante que el método se encuentre estandarizado a la escala internacional mediante un factor de conversión específico de cada laboratorio, lo cual permite armonizar los resultados obtenidos en diferentes laboratorios estandarizados. Esto posibilita una cuantificación de la enfermedad residual para la toma de decisiones.

Elección del tratamiento

La elección del tratamiento se realiza según diferentes variables como comorbilidades, escala de riesgo (Sokal, Hasford, EUTOS, ELTS) y edad. Es imprescindible conocer el perfil de efectos adversos de cada ITK para adecuar la mejor estrategia terapéutica.

A. Índices y escalas de riesgo

Se debe estadificar a los pacientes en fase crónica previa al inicio del tratamiento con los scores (tabla 4) de Sokal, Hasford o EUTOS. Esto resulta fundamental ya que no solo permite evaluar el riesgo de progresión sino la elección del tratamiento de primera línea: con riesgo intermedio o alto se recomienda inicio con ITK de segunda generación.

Tabla 4. Escalas de riesgo

SOKAL	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Bazo • Plaquetas • Blastos 	Bajo <0.8 Intermedio 0.8-1.2 Alto >1.2
HASFORD	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Bazo • Plaquetas • Blastos • Basófilos • Eosinófilos 	Bajo ≤780 Intermedio 781-1480 Alto >1480
EUTOS	<ul style="list-style-type: none"> • Bazo • Basófilos 	Bajo Alto
ELTS	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Bazo • % de blastos • Plaquetas 	Bajo Intermedio Alto

El riesgo relativo puede calcularse en:

http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/index_eng.html

https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos_score/index_eng.html

https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html

Seguimiento de la enfermedad

Es fundamental que el paciente sea controlado en los tiempos indicados para una correcta evaluación de la respuesta y detección de recaídas tempranas. (Tabla 5)

Tabla 5. Procedimientos al diagnóstico y seguimiento

Al diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> ● FSP ● Estudio CG en MO ● FISH en caso de Ph negativo para identificar translocaciones crípticas o fallas técnicas en el CG o diagnóstico dudoso ● RT PCR para identificar el tipo de transcrito (sólo al diagnóstico). ● Opcional: qRT PCR para establecer valor basal
Durante el seguimiento	<ul style="list-style-type: none"> ● FSP cada 2 semanas hasta la RHC, mensual hasta mes 3 y luego cada 3 meses. ● qRT PCR para determinar el nivel de transcritos BCR/ABL1 en IS cada 3 meses desde el inicio del ITK hasta alcanzar RMM(<0.1%), luego cada 3 o 6 meses. ● Estudio CG en MO a los 3, 6, 12 meses o hasta alcanzar RCC (Ph 0%) ● Si obtuvo RCC: repetir CG cada 12 meses o FISH en SP si no es posible un seguimiento molecular regular y estandarizado.
Falla y progresión previo al cambio de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> ● CG ● qRT PCR confirmatorio de falla ● Análisis de mutaciones ● En crisis blástica: los anteriores más inmunofenotipo
Advertencia	<ul style="list-style-type: none"> ● Estudio moleculares y CG a realizarse con mayor frecuencia ● CG de MO en casos de citopenias persistentes no justificadas o en presencia de alteraciones CG adicionales.

Definición de respuesta• **Hematológica:**- **RHC:**

Sin signos ni síntomas de LMC

Leucocitos <10x10⁹/L

Basófilos <5 %

Plaquetas < 450x10⁹/L

Ausencia de células inmaduras y blastos, promielocitos o metamielocitos en SP

Ausencia de esplenomegalia

• **Citogenética:**

- Respuesta completa	}0% células Ph+
- Respuesta parcial1	- 35% células Ph+
- Respuesta menor.....	36 - 65% células Ph+
- Respuesta mínima.....	Rta C Mayor66 - 95% células Ph+
- Respuesta nula.....	96 - 100% células Ph+

• **Molecular**

BCR-ABL/ABL1	Respuesta molecular	Copias gen ABL*
< 0,001% o indetectable	RM 5.0	≥ 100.000
<0,0032 o indetectable	RM 4.5	≥ 32.000
<0,01 o indetectable	RM 4.0	≥ 10.000
0,1 – 0.01%	RM Mayor	
1 – 0,1%	RM Menor	
10 – 1%	RM Mínima	
> 10%	RM Nula	

*En las respuestas moleculares completas (RM 4.0, RM 4.5 y RM 5.0) se debe tener en cuenta el n° de copias del gen ABL para evitar falsos negativos

Criterios de respuesta a los ITK

Tabla 6. Definiciones de respuesta a los ITK en primera línea o en segunda línea si el cambio fue por intolerancia

	RESPUESTA ÓPTIMA	ADVERTENCIA	FALLA
AL DIAGNÓSTICO	--	Alto riesgo o ACC adicionales en el clon Ph+, ruta mayor	--
3 MESES	BCR/ABL1 \leq 10% y/o Ph+ \leq 35%	BCR/ABL1 >10% y/o Ph+ 36-95%	Falta de respuesta hematológica y/o Ph > 95%
6 MESES	BCR/ABL1 < 1% y/o Ph+ 0%	BCR/ABL1 1- 10% y/o Ph+ 1- 35%	BCR/ABL1 > 10% y/o Ph+>35%
12 MESES	BCR/ABL1 \leq 0.1%	BCR/ABL1 > 0.1-1%	BCR/ABL1 > 1% y/o Ph>0%
EN CUALQUIER MOMENTO DE LA EVOLUCIÓN	BCR/ABL1 \leq 0.1%	ACC adicionales en el clon Ph - (-7 o 7q-)	Pérdida de RHC, pérdida de RCC, pérdida confirmada de RMM en dos oportunidades consecutivas una de ellas >1%. Mutaciones, ACC adicionales en el clon Ph+

Tabla 7. Definiciones de respuesta a la segunda línea en caso de falla a la primera línea

	RESPUESTA ÓPTIMA	ADVERTENCIA	FALLA
BASAL	--	Falta o pérdida de RHC con imatinib o falta de respuesta citogenética a la primera línea o alto riesgo	--
3 MESES	BCR/ABL1 \leq 10% y/o Ph+ < 65%	BCR/ABL1 > 10% y/o Ph+ 65-95%	Falta de respuesta hematológica y/o Ph > 95% y/o nuevas mutaciones
6 MESES	BCR/ABL1 \leq 10% y/o Ph+ < 35%	BCR/ABL1 \leq 10% y/o Ph+ 35-65%	BCR/ABL1 > 10% y/o Ph+ > 65% y/o nuevas mutaciones
12 MESES	BCR/ABL1 <1% y/o Ph+ 0	BCR/ABL1 1-10% y/o Ph+ 1-35 %	BCR/ABL1 > 10% y/o Ph > 35% y/o nuevas mutaciones
EN CUALQUIER MOMENTO DE LA EVOLUCION	BCR/ABL1 \leq 0.1%	ACC adicionales en el clon Ph - (-7 o 7q-) o BCR/ABL1 > 0.1%	Pérdida de RHC, pérdida de RCC o RCP, pérdida confirmada de RMM en dos oportunidades consecutivas que una sea >1% Nuevas mutaciones. ACC adicionales en el clon Ph+

Farmacología de las drogas utilizadas en el tratamiento de la LMC.**Inhibidores de tirosina kinasa: imatinib, dasatinib y nilotinib.****A. Mecanismo de acción:**

El imatinib, nilotinib y dasatinib son inhibidores de tirosina kinasa. Imatinib y nilotinib son selectivos

para BCR/ABL, c-KIT y PDGFR e inhiben a la tirosina kinasa BCR/ABL1 al unirse con alta afinidad a la conformación inactiva del dominio kinasa de ABL. Dasatinib es un inhibidor de múltiples tirosina kinasas: BCR/ABL1, Src, c-KIT, EPHA2 y PDGFR β e inhibe a la tirosina kinasa BCR/ABL1 al unirse con alta afinidad tanto a la conformación activa como inactiva del dominio kinasa. La unión más fuerte de nilotinib y dasatinib a BCR/ABL1 se traduce en una mayor potencia con respecto a imatinib.

B. Interacciones medicamentosas

<https://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm>

<https://crediblemeds.org/>

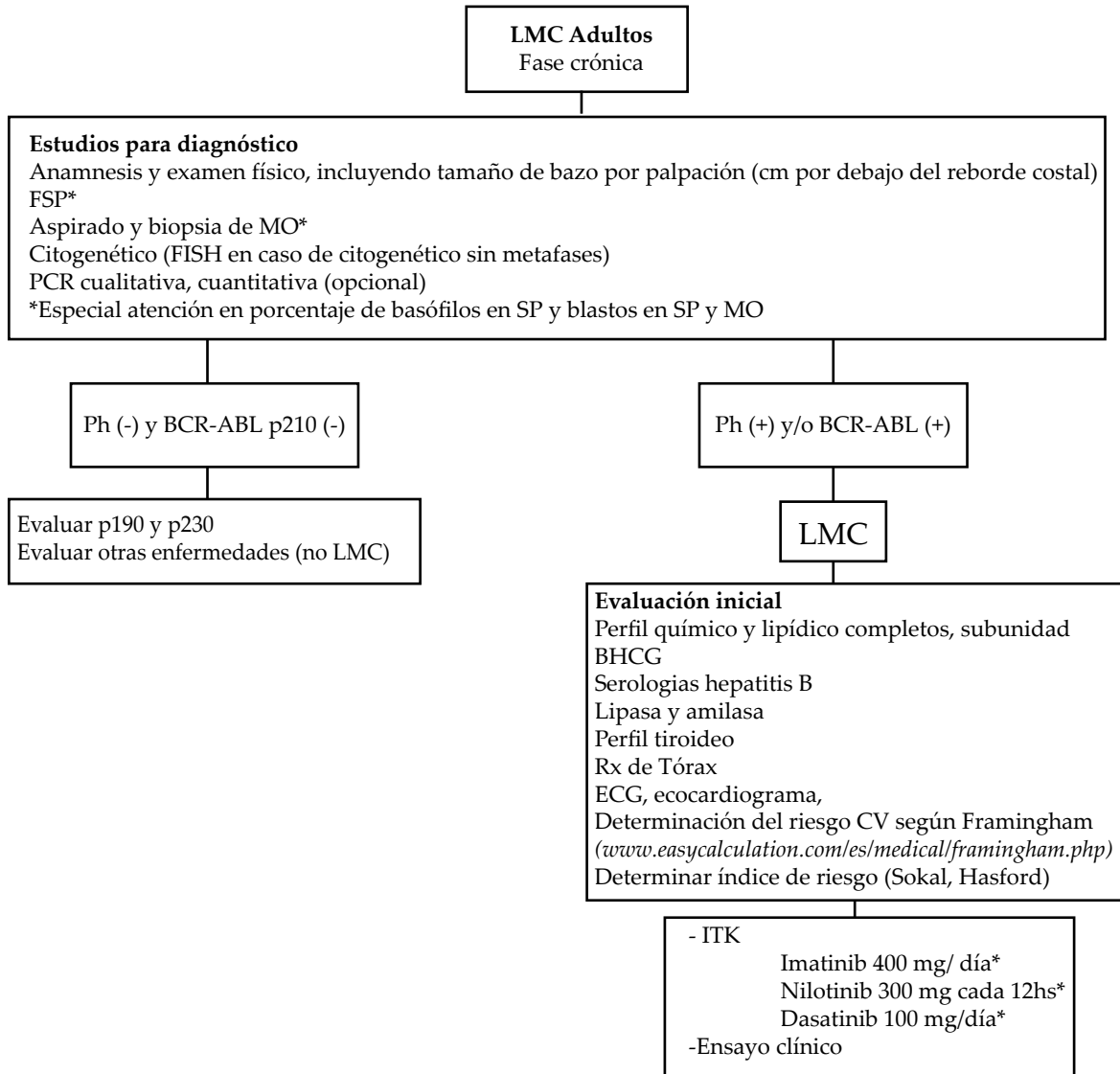
Tabla 8. Otras drogas: hidroxurea, interferón, omacetaxine

	HIDROXIUREA	INTERFERÓN ALFA	OMACETAXINE*
Farmacodinamia	Ciclo-específico de la fase S, inhibe la síntesis de ADN al bloquear a la ribonucleótido reductasa.	Desencadena vía de señalización intracelular responsable del efecto antiviral, antiproliferativo e inmunomodulador.	Derivado semisintético de homoharringtonina. Inducción de la apoptosis por disrupción mitocondrial y liberación de citocromo c con activación de caspasas
Farmacocinética	Biodisponibilidad entre 80 y 100% luego de la absorción por vía oral Unión proteica: 75 a 80% Metabolismo: hepático, utiliza el sistema CYP 450 Excreción: 80% por vía renal. Vida media: 3-4 horas	Biodisponibilidad del 84% luego de su administración parenteral Metabolismo: renal y en menor medida hepática Excreción: renal. Vida media: 4 -8 horas	Administración subcutánea Metabolismo hepático Excreción renal 11% sin metabolizar. Vida media 9 horas
Efectos Adversos	Mielosupresión mucositis, úlceras orales, trastornos gastrointestinales, disnea, fibrosis pulmonar, toxicidad renal reversible	Síndrome gripal, mielosupresión, hiperglucemia, hiperkalemia, dislipemia, alteración de la función tiroidea y pérdida de peso	Mielosupresión. Diarrea. Hipotensión. Arritmias. Hiperglucemia. Reacciones en sitio de inyección.
Dosis	15-20 mg/kg/día	5.000.000UI/m ² /día	1.25 mg/m ² /12hs por 14 días cada 28 días

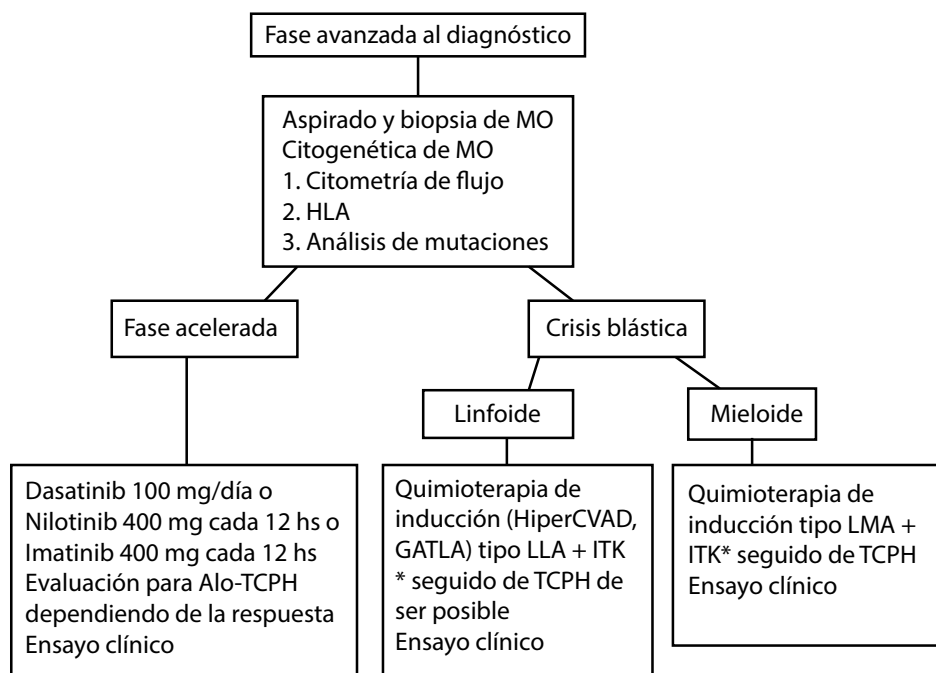
*aún no aprobada en Argentina

Manejo de la LMC

A. FASE CRÓNICA al diagnóstico



**Pacientes con Sokal bajo seguirían beneficiándose con Imatinib. Pacientes con Sokal intermedio y alto se beneficiarían con ITK de segunda generación en primera línea.*

B. Estadios avanzados.

**Dasatinib 140 mg*

***en pacientes añosos considerar utilizar solo ITK*

Resistencia a ITK

Resistencia primaria: incapacidad para alcanzar cualquier respuesta al tratamiento con ITKs (evaluadas sucesivamente según las pautas de seguimiento convencional a partir del diagnóstico). Se han postulado causales como expresión aberrante de los transportadores plasmáticos o niveles inadecuados de OCT1 intracelular.

Resistencia secundaria (adquirida): Pérdida de alguna de las respuestas alcanzadas (RHC, RCC ó RMM) durante el tratamiento con ITKs siendo el mecanismo más frecuente el dependiente de BCR-ABL1 representado por la aparición de las mutaciones de punto. Este evento se asocia con pobre pronóstico y riesgo de progresión de enfermedad si no se modifica la conducta terapéutica.

La mutación T315I en el dominio kinasa del *BCR-ABL1* confiere resistencia a imatinib, dasatinib, nilotinib y bosutinib siendo sensible a ponatinib.

Las mutaciones de punto en el *BCR-ABL1* originan sustitución de aminoácidos en el dominio kinasa de la proteína oncogénica *BCR-ABL1* y constituyen el mecanismo de resistencia a los ITK más frecuente y mejor conocido.

Tabla 9. Mutaciones de *BCR-ABL1* y su sensibilidad a ITKs

Mutación	Tratamiento recomendado
Y253H, E255K/V, F359V/C/I	Dasatinib
F317L/V/I/C, T315A, V299L	Nilotinib
E255K/V, F317L/V/I/C, F359 V/C/I, T315A, Y253H	Bosutinib
T315I	Ponatinib, omacetaxina, TALLO, o ensayo clínico

Manejo de toxicidades

Los EA de los ITK suelen aparecer al comienzo del tratamiento, la mayoría mejora con el tiempo, son dependientes de la dosis, pueden estar asociados a una toma incorrecta del fármaco y, salvo excepciones o efectos todavía no conocidos, no son acumulativos. Por ello, si un tratamiento está siendo eficaz, hay que optimizarlo al máximo, evitar cambios prematuros y no hacer disminuciones de dosis evitables.

El paciente debe ser monitorizado en cada visita mediante una anamnesis y examen físico dirigido a los eventos más habituales con cada fármaco y considerar, si es necesario, evaluar con el estudio complementario más adecuado. La monitorización de las toxicidades debe ser más cuidadosa en la población de riesgo: edad avanzada, con comorbilidades y en el paciente polimedicado considerar las interacciones farmacológicas.

Se ha de graduar su gravedad en leves, moderados o severos según CTCAE (https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm). Por último, se debe juzgar si existe o no relación causal con el ITK.

Los EA grado 1-2 requieren tratamiento óptimo del EA sin interrupción ni ajuste de dosis del ITK.

Los EA grados 3-4 requieren interrupción del tratamiento con ITK, sobre todo si éstos no son hematológicos. Cuando el EA mejora a grado 1, se puede reinstaurar el tratamiento con o sin ajuste de dosis, según la toxicidad de la que se trate o del número de ocurrencias de dicho EA; esto puede requerir medicación concomitante pero en algunos casos es necesario cambiar el ITK. No se debe reducir la dosis a niveles inferiores a los comprobados como eficaces. Si el EA pone en peligro la seguridad del paciente, puede ser necesaria la suspensión y rotar a otro ITK.

Ante un EA sostenido que afecta la calidad de vida del paciente, aunque sea grado 1-2, se debe considerar el cambio de tratamiento, pero siempre que sea posible, se procurará retrasar esta conducta hasta haber alcanzado la respuesta óptima.

La intolerancia cruzada no hematológica es poco frecuente entre los diversos ITK. Sin embargo, la intolerancia cruzada grado 3-4 hematológica es más frecuente.

1. Manejo de la toxicidad por imatinib

Toxicidad hematológica

Fase crónica: neutropenia $< 1.0 \times 10^9/L$ y/o trombocitopenia $< 50 \times 10^9/L$; suspender imatinib hasta la recuperación $RAN \geq 1,5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $> 75 \times 10^9/L$, luego reanudar la dosis de inicio original (400 mg/día). Si recurre: $RAN < 1.0 \times 10^9/L$, o plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ suspender hasta $RAN > 1,5 \times 10^9/L$ o plaquetas $> 75 \times 10^9/L$. Reducir la dosis de imatinib a 300 mg día.

Fase acelerada o crisis blástica $RAN < 0.5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 10 \times 10^9/L$: puede ser citopenia relacionada con la enfermedad, se recomienda realizar aspirado de MO o biopsia; en caso que la citopenia no esté relacionada con la enfermedad reducir la dosis a 400 mg. Si la citopenia persiste por 2 semanas, se recomienda la dosis de 300 mg. Si persiste por 4 semanas, suspender imatinib hasta $RAN \geq 1,0 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$ reanudar la dosis a 300 mg.

- Factores de crecimiento: pueden ser usados en combinación con imatinib en pacientes con neutropenia persistente.
- Anemia grado 3-4: se recomienda realizar recuento de reticulocitos, ferritina, saturación de hierro, dosaje de ácido fólico y vitamina B12. Corregir déficit nutricional si está presente. En caso de anemia sintomática: soporte con transfusiones. El uso de eritropoyetina no tiene impacto en la sobrevida ni en el grado de respuesta citogenética pero está asociada a mayor riesgo de trombosis.

Toxicidad no hematológica por imatinib

Bilirrubina > 3 LSN o transaminasas > 5 (LSN): Suspender imatinib hasta valor de bilirrubina < 1.5 y transaminasas < 2.5 , reanudar dosis reducida de imatinib (400 mg a 300mg, 600 mg a 400 mg, o 800 mg a 600 mg).

Hepatotoxicidad severa o retención de fluidos severa: suspender imatinib hasta que el evento se resuelva. El tratamiento puede reanudarse según corresponda en función a la gravedad del evento, o considerar cambio de ITK.

Pacientes con deterioro moderado de la función renal: (depuración creatinina: 20-39 mL/min) deben recibir el 50% de la dosis recomendada de inicio, y puede incrementarse según tolerabilidad. Dosis mayores de 600 mg no están recomendadas con deterioro leve de la función renal (depuración creatinina: 40-59 mL/min). Dosis mayores de 400 mg no están recomendadas con deterioro moderado de la función renal. Imatinib debe ser usado con cuidado en pacientes con deterioro severo de la función renal.

Intervenciones específicas.

Retención de líquidos: derrame pleural, derrame pericárdico, edema, ascitis: diuréticos, tratamiento sintomático, reducir, interrumpir o suspensión permanente. Considerar la realización de ecocardiograma a fin de verificar la fracción de eyección del VI.

Malestares gastrointestinales: tomar imatinib con los alimentos y un gran vaso de agua.

Calambres musculares: agua tónica.

Rash: corticoides tópicos o sistémicos, reducir, interrumpir o suspensión permanente de la dosis.

Diarrea: tratamiento sintomático.

2. Manejo de la toxicidad con nilotinib

Prolongación del intervalo QTc: nilotinib prolonga el intervalo QT. Previo a la administración se sugiere monitorear la hipokalemia y la hipomagnesemia. En caso de confirmarlo, corregirlas antes del inicio. Se debe realizar ECG y monitorizar el intervalo QTc basal. Controlar a los 7 días y periódicamente. De la misma forma cuando se ajusta dosis. Evitar el uso concomitante de drogas que prolonguen el intervalo QT e inhibidores fuertes de la CYP3A4. Evitar ingerir alimentos dos horas antes y una hora después de la toma de nilotinib.

ECG con QTc > 480 mseg: suspender si los niveles séricos de K y Mg se encuentran por debajo del límite inferior normal y corregir. Reanudar dentro de las 2 semanas:

- Si el QTc resulta inferior a 450 mseg y se encuentra dentro de un margen de 20 mseg respecto a la basal dejar igual dosis.
- Si el QTc se ubica entre 450-480 mseg al cabo de 2 semanas, reanudar con una dosis reducida, 400 mg una vez al día. Tras la reducción de la dosis, si el QTc retorna a >480 mseg, se debe suspender nilotinib permanentemente. Debe obtenerse un ECG siete días después de cualquier ajuste posológico a fin de monitorear el QTc.

Ajuste de dosis

Toxicidad hematológica:

Fase crónica o fase acelerada: neutropenia < 1 x 10⁹/L) trombocitopenia <50 x 10⁹/L): suspender nilotinib y monitorear recuentos sanguíneos. Con recuperación de los valores dentro de las 2 semanas: RAN > 1 x 10⁹/L y/o plaquetas > 50 x 10⁹/L; reanudar con la dosis previa. Si los recuentos perduran > 2 semanas: reducir la dosis a 400 mg una vez al día.

- Factores de crecimiento: pueden ser usados
- Hemoglobina <8 gr/dl se recomienda realizar recuento de reticulocitos, ferritina, saturación de hierro y dosaje de ácido fólico y vitamina B12; corregir déficit nutricional si está presente. En caso de anemia sintomática: soporte con transfusiones.

Manejo de la toxicidad no hematológica con nilotinib

Lipasa sérica elevada, amilasa, hiperbilirrubinemia o transaminasas elevadas: grado ≥ 3 del LSN, interrumpir nilotinib y monitorear hasta que el evento llegue a grado ≤ 1 y reducir la dosis a 400 una vez al día.

Deterioro de la función hepática: considerar terapia alternativa.

Glucosa: evaluar niveles de glucosa antes de iniciar el tratamiento y monitorear.

Efectos secundarios raros pero serios:

PAOD: nilotinib está asociado con un riesgo incrementado de eventos adversos vasculares incluyendo PAOD y debe ser usado con cautela en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, o antecedentes de PAOD. En caso de confirmarse el diagnóstico de PAOD debe ser discontinuado permanentemente.

Intervenciones específicas

Rash / prurito: prurito es un evento común, observado en las primeras semanas de tratamiento, que generalmente es autolimitado o requiere sólo tratamiento sintomático sin interrupción del ITK. Sólo en casos severos, que son infrecuentes, puede ser necesario interrumpir transitoriamente.

Se sugiere el seguimiento por dermatología. Antihistamícos y períodos breves de tratamiento con esteroides (prednisona, 20–25 mg día por 3–4 días, seguido de suspensión) puede aliviar los síntomas.

3. Manejo de la toxicidad con dasatinib

Ajuste de dosis: toxicidad hematológica

Fase crónica: neutropenia (grado 4: $< 0.5 \times 10^9/L$) trombocitopenia (grado 3–4 $< 50 \times 10^9/L$); suspender dasatinib hasta $RAN \geq 1.0 \times 10^9/L$ plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$. Reanudar a la misma dosis de inicio si la recuperación ocurre dentro de los 7 días. Si las plaquetas $< 25 \times 10^9/L$ o $RAN < 0.5 \times 10^9/L$ continúan bajos > 7 días se requiere suspender hasta $RAN \geq 1.0 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ reducir a 80 mg día en el segundo episodio. En caso de 3er evento se sugiere reducir a 50 mg/día, (para pacientes de reciente diagnóstico) o discontinuar dasatinib (para pacientes intolerantes o resistentes a terapias previas incluido imatinib).

Fase acelerada o crisis blástica: $RAN < 0.5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 10 \times 10^9/L$ en citopenia no relacionada con la enfermedad reducir la dosis hasta $RAN \geq 1.0 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$ y luego reanudar la dosis original. Si el evento recurre suspender dasatinib hasta $RAN \geq 1.0 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$ e iniciar a dosis de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg (3er episodio).

- Factores de crecimiento pueden ser usados junto con dasatinib en neutropenia persistente.
- Anemia grado 3–4: se recomienda realizar recuento de reticulocitos, ferritina, saturación de hierro y dosaje de ácido fólico y vitamina B12; corregir déficit nutricional si está presente. En caso de anemia sintomática: soporte con transfusiones.

Toxicidad no hematológica por dasatinib

Si el evento no hematológico es severo: dasatinib debe ser suspendido hasta que el evento se resuelve o mejora. Posteriormente el tratamiento puede reanudarse según corresponda a una dosis reducida en función de la gravedad inicial del evento.

Efectos secundarios raros pero serios:

HTP: dasatinib puede incrementar el riesgo de desarrollar de HTP, puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. La HTP puede ser reversible con la suspensión de dasatinib. Los pacientes deben ser evaluados antes de iniciar y durante el tratamiento para detectar signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente. Si la HTP se confirma, dasatinib debe ser discontinuado en forma permanente.

Intervenciones específicas

Retención de líquidos (ascitis, edema, derrame pleural y pericárdico): diuréticos, tratamiento sintomático.

Derrame pleural/pericárdico: diuréticos, interrumpir dosis. Si los síntomas son significativos considerar el uso de corticoides por períodos cortos (prednisona 20 -50 mg día x 3–4 días puede continuar con 20 mg día x 3–4 días): cuando se resuelve el evento evaluar reducir un nivel de dosis (de acuerdo a la severidad del evento).

Malestar gastrointestinal: tomar dasatinib con los alimentos y un vaso de agua grande.

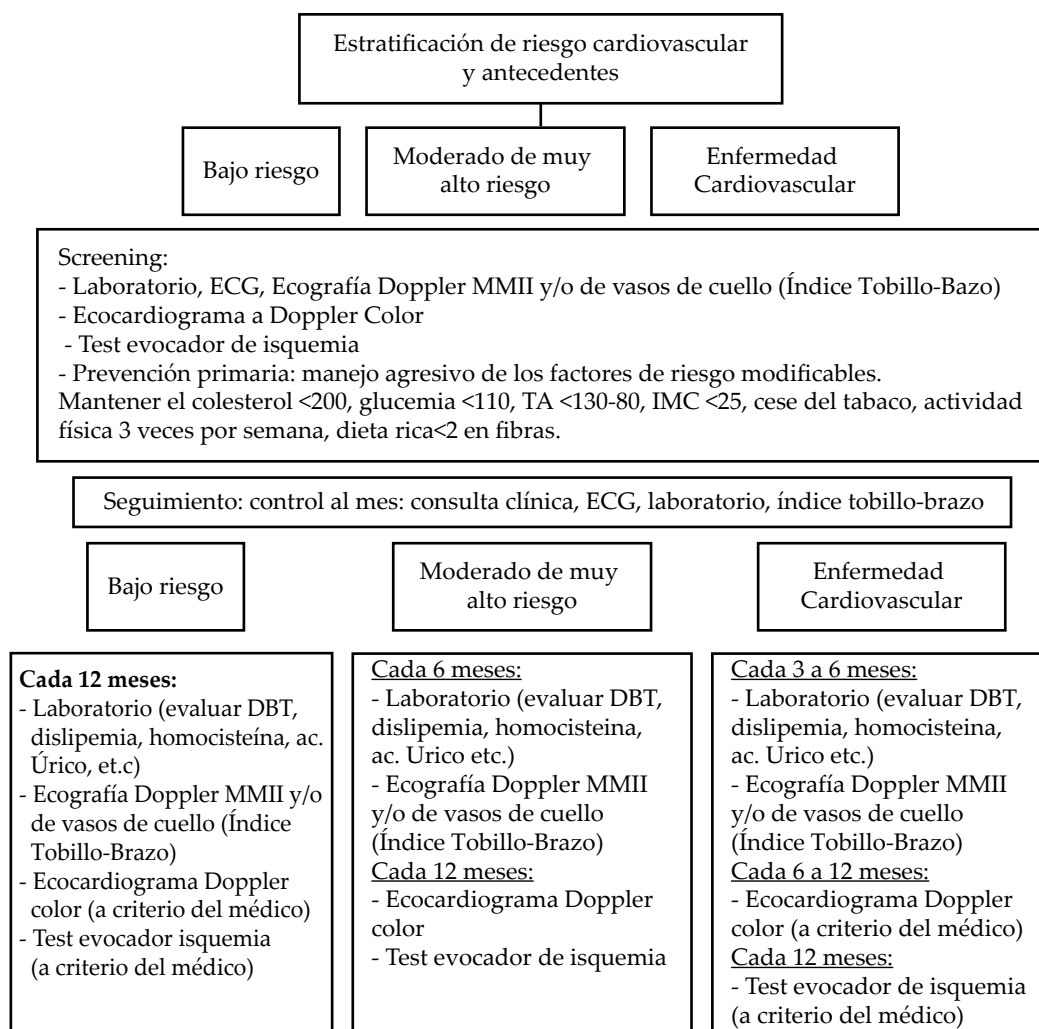
Rash: corticoides tópicos o sistémicos, reducir dosis, interrumpir o discontinuar.

Diarrea: tratamiento sintomático.

4. Manejo de la toxicidad con ponatinib

Oclusión vascular: trombosis arterial y venosa; incluye infarto de miocardio e isquemia cerebral. Monitorear con pruebas para detectar el evento. Interrumpir o suspender inmediatamente en caso de oclusión vascular.

Falla cardíaca: monitoreo de la función cardíaca. Interrumpir o suspender en caso de repetir evento o empeoramiento del mismo.



Hepatotoxicidad: monitorear la función hepática antes y durante el tratamiento. Interrumpir la administración cuando se sospecha hepatotoxicidad.

Riesgo cardiovascular: se indica identificar factores de riesgo tradicionales (diabetes mellitus, HTA, hiperlipemia, tabaquismo, uso de estrógenos) antes de iniciar la terapéutica con ponatinib, pacientes con riesgo deben ser referidos al cardiólogo.

Otros: asociado con rash grado > 3 y pancreatitis que conducen a modificaciones de dosis (retrasos o reducciones).

Dosis: la dosis inicial recomendada de ponatinib es de 45 mg una vez al día. Sin embargo, una dosis inicial de 30 mg puede ser segura y efectiva, para pacientes con factores de riesgo. La seguridad y eficacia de ponatinib en dosis por debajo de 45 mg está siendo evaluada en ensayos clínicos randomizados.

Ajuste de dosis toxicidad hematológica

RAN < 1 x 10⁹/L y/o trombocitopenia < 50 x 10⁹/L. Primer episodio: suspender hasta la recuperación RAN > 1.5 x 10⁹/L y/o plaquetas > 75 x 10⁹/L reanudar la dosis de inicio original. Segundo episodio: suspender ponatinib hasta RAN > 1.5 x 10⁹/L o plaquetas > 75 x 10⁹/L. Reducir dosis a 30 mg día. Tercer episodio: suspender ponatinib hasta RAN > 1.5 x 10⁹/L o plaquetas > 75 x 10⁹/L. Reducir la dosis a 15 mg día.

- Factores de crecimiento pueden ser usados en neutropenia resistente.
- Anemia grado 3-4: se recomienda realizar recuento de reticulocitos, ferritina, saturación de hierro, dosaje de ácido fólico, vitamina B12, corregir déficit nutricional si está presente. En caso de anemia sintomática: soporte con transfusiones.

Toxicidad no hematológica

Transaminasas: $> 3 \times$ LSN monitorear la función hepática. Suspender la droga hasta que los valores se encuentren por debajo de 3. Reducir la dosis a 30 mg si el paciente recibía 45 mg, a 15 mg si recibía 30 mg y suspender si el paciente recibía 15 mg.

TGO o TGP $> 3 \times$ LSN concurrente con bilirrubina $> 2 \times$ LSN y fosfatasa alcalina $< a 1$ del LSN: discontinuar ponatinib.

Elevación de lipasa/amilasa: grado 1-2 (asintomático), considerar interrumpir o reducir dosis. Elevación de lipasa grado 3 ó 4 ($> 2.0 \times$ LSN) sin síntomas o síntoma radiológico de pancreatitis: interrumpir hasta que los niveles se encuentren menos de $1.5 \times$ LSN. Reanudarlo a dosis de 30 mg si el paciente recibía 45 mg, 15 mg si recibía 30 mg. Discontinuar si recibía 15 mg.

Pancreatitis (sintomática) grado 3, interrumpir ponatinib y reanudarlo a dosis de 30 mg tras la recuperación menor grado 1. Reanudarlo a dosis de 30 mg si el paciente recibía 45 mg, 15 mg si recibía 30 mg. Discontinuar si recibía 15 mg. Grado 4 discontinuar ponatinib.

Efectos secundarios raros pero serios:

Hemorragia: los eventos hemorrágicos fueron reportados en los ensayos clínicos. Sangrado gastrointestinal y cerebral fueron los más comunes. Las hemorragias severas deben ser manejadas con interrupción de la dosis.

Arritmia cardíaca: asesorar al paciente a reportar los signos y síntomas sugestivos a alteraciones de la frecuencia cardíaca (palpitaciones, dolor torácico).

Síndrome de lisis tumoral: asegurar una adecuada hidratación, corregir los valores elevados de ácido úrico en pacientes con enfermedad avanzada antes de iniciar ponatinib.

Intervenciones específicas:

Retención de fluidos: (edema, ascitis, derrame pleural o pericárdico) son manejados con interrupción o discontinuación de ponatinib como clínicamente esté indicado.

Hipertensión: monitoreo y manejo de la tensión arterial.

Rash: corticoides tópicos o sistémicos, reducir dosis, interrumpir o discontinuar.

5. Manejo de la toxicidad por bosutinib

- Ajuste de dosis: RAN $< 1.0 \times 10^9/L$, trombocitopenia $< 50 \times 10^9/L$. Suspender bosutinib hasta RAN $> 1.0 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $> 50 \times 10^9/L$. Reanudar la dosis de inicio original si la recuperación ocurrió antes de las 2 semanas. Si los recuentos continúan bajos $> a 2$ semanas se requiere reducir 100 mg y reiniciar el tratamiento. Si la citopenia recurre luego de la recuperación, la reducción de otros 100 mg adicionales está sugerida. Dosis menores a 300 mg/día no han sido evaluadas.

- Factores de crecimiento: pueden ser usados cuando se produce neutropenia resistente.

- Anemia grado 3-4: se recomienda realizar recuento de reticulocitos, ferritina, saturación de hierro, dosaje de ácido fólico vitamina B12, corregir déficit nutricional si esta presenta. En caso de anemia sintomática: soporte con transfusiones.

Toxicidad no hematológica

Elevación de transaminasas: $> 5 \times$ LSN suspender bosutinib hasta que los valores se encuentren $< de 2.5$, y reducir la dosis a 400 mg una vez al día. Si la recuperación tomó más de 4 semanas discontinuar bosutinib. Si la elevación de las transaminasas $> 3 \times$ LSN concurrente con bilirrubina $> 2 \times$ LSN y fosfatasa alcalina < 2 LSN, discontinuar bosutinib.

Diarrea: grado 3-4 (definido por más de 7 deposiciones diarias sobre el pretratamiento) suspender bosutinib hasta recuperación a grado 1 y puede ser reintroducido a una dosis de 400 mg.

Otras toxicidades no hematológicas moderadas o severas: suspender bosutinib hasta que el evento se recupera a grado 1. Bosutinib puede ser reiniciado a dosis de 400 mg/día.

Situaciones Especiales en LMC

Embarazo

a) ITK en el embarazo: No existen estudios prospectivos sobre el impacto y seguridad de los ITK en la fertilidad y el desarrollo fetal. Se han comunicado malformaciones fetales y abortos espontáneos por el uso de imatinib por lo que la recomendación es no usar ITK durante el embarazo. Las pacientes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos. No se dispone de estudios sobre seguridad durante la lactancia. Imatinib se excreta por leche materna. No hay datos al respecto sobre dasatinib y nilotinib. Categoría de riesgo de la FDA: D.

b) Planificación de embarazo: La planificación de un embarazo es una situación cada vez más frecuente que debe ser discutida con las pacientes en edad reproductiva al diagnóstico de la enfermedad.

En el caso de considerar la discontinuación para planear un embarazo se podrá considerar la interrupción del ITK si cumple los siguientes criterios, para minimizar el riesgo de pérdida de control de la LMC:

1. Consentimiento de la paciente luego de haber discutido los potenciales riesgos y beneficios de esta conducta.
2. Pacientes con diagnóstico de LMC BCR-ABL positivo en fase crónica, NO tener antecedentes de fase acelerada o crisis blástica.
3. Haber cumplido ≥ 4 años de tratamiento con imatinib, nilotinib o dasatinib.
4. Haber alcanzado por lo menos una RM 4.0 en laboratorio estandarizado.
5. Evidenciar por lo menos una RM 4.0 sostenida durante ≥ 2 años, según lo documentado en al menos 4 pruebas realizada con 3 meses de diferencia entre cada una como mínimo.
6. Evidencia de transcripto BCR-ABL1 típico cuantificable (b3a2 [e14a2] y / o b2a2 [e13a2], isoformas típicas de la p210)
7. No haber presentado falla a cualquier ITK en cualquier momento
8. No tener transcripto atípico no cuantificable por RT qPCR
9. No tener mutación BCR-ABL detectada en cualquier momento durante el curso de la enfermedad resistente
10. Tener acceso a estudios seriados moleculares de qRT-PCR para control de la evolución. Monitoreo molecular mensual durante el embarazo.
11. Inmediato reinicio de tratamiento con mismo ITK luego del parto. Evaluar según persistencia de respuesta molecular la posibilidad de diferir reinicio para permitir lactancia algunos meses.
12. Consulta con centro de mayor complejidad especializado en LMC o Subcomisión de LMC para discutir si es apropiada la discontinuación, potenciales riesgos y beneficios previos a discontinuar.

No obstante dado que sólo una pequeña proporción de pacientes cumplen estos requisitos, la evaluación debe ser individualizada comprendiendo los riesgos. Se recomienda previo a la discontinuación realizar una consulta gineco-obstétrica e interconsultar un centro de fertilización asistida. Aquellas pacientes que conserven la respuesta molecular profunda con el ITK suspendido podrían considerar la lactancia, siempre con estricto control médico continuando con estrictos monitoreos moleculares. No se debe considerar la lactancia en mujeres bajo tratamiento con ITK ya que pasa a leche materna.

En el caso del hombre, los reportes no demostraron un incremento del riesgo en aquellos niños concebidos durante la toma de ITK. La recomendación actual es no suspender el tratamiento debiendo explicar claramente a la pareja la calidad de la evidencia e informar al equipo obstétrico.

Tabla 11. Manejo de LMC de reciente diagnóstico en embarazo y lactancia

	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	Lactancia
Leucoaféresis	Mantener leucocitos <100x10 ⁹ /L	Idem	Idem	--
AAS+/- HBPM	Si plaquetas 500x10 ⁹ /L	Idem	Idem	--
IFN- α	Evitar	Evaluar	Evaluar	Evitar
Peg-IFN- α	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	Evitar
Hidroxiurea	Evitar	Evitar	Evitar	Evitar
ITK	Evitar	Evitar	Evitar	Evitar

Pacientes añosos

La terapia con ITK puede considerarse para todos los pacientes con LMC, independientemente de la edad. Sin embargo, se deben considerar las comorbilidades de cada paciente, los factores de riesgo cardiovascular y las interacciones de medicamentos que pueden acentuar la toxicidad de ITK impactando en la eficacia del tratamiento. Se recomienda realizar un seguimiento más cercano para detectar posibles toxicidades. La elección del tratamiento vendrá determinada por la comorbilidad y no por la edad biológica.

Discontinuación de tratamiento

La remisión libre de tratamiento (RLT) es una posibilidad en esta era pero debe realizarse únicamente bajo muy estrictas circunstancias.

En nuestro país esta guía recomienda considerar la discontinuación de tratamiento con ITK solo dentro del protocolo abierto en Argentina AST 2018: ARGENTINA STOP TRIAL” con estricta coordinación, supervisión y control del monitoreo molecular guiados por médicos investigadores.

Realizar la discontinuación de tratamiento con ITK en LMC implica una gran responsabilidad del médico y del paciente para cumplir con TODOS los requisitos y así evitar riesgos.

Los siguientes criterios se deben considerar para considerar la opción de RLT:

1. Edad \geq 18 años
2. Pacientes con diagnóstico de LMC BCR-ABL positivo en FC, NO tener antecedentes de fase acelerada o crisis blástica.
3. Tratamiento con ITK aprobado (imatinib, nilotinib o dasatinib) en 1.ª línea.
 - o en 2da línea debido a intolerancia a la 1.ra línea.
 - o en 2da línea debido a la falta de RM profunda con ITK de 1.ª línea, que nunca presentó criterios de falla de tratamiento.
4. \geq 4 años de tratamiento con imatinib, nilotinib o dasatinib.
5. Logro de RM 4.0 en laboratorio estandarizado, (BCR-ABL1 IS \leq 0,01).
6. Evidencia de RM 4.0 sostenida durante \geq 2 años, según lo documentado en al menos 4 pruebas realizada con 3 meses de diferencia entre cada una como mínimo.
7. Evidencia de transcripto BCR-ABL1 típico cuantificable (b3a2 [e14a2] y / o b2a2 [e13a2], isoformas típicas de la p210).
8. No haber discontinuado ITK previamente y demostrando luego recurrencia de la enfermedad.
9. NO HABER PRESENTADO falla a cualquier ITK en cualquier momento.
10. No tener transcripto atípico no cuantificable por RT qPCR
11. No tener Mutación BCR-ABL detectada en cualquier momento durante el curso de la enfermedad resistente.
12. Acceso a prueba qRT-PCR con sensibilidad de al menos MR4.5 (BCR-ABL1 -0.0032% IS) que entregue resultados dentro de las 2 semanas de realizada la prueba.
13. Monitoreo molecular mensual los primeros 6 meses, luego cada 2 meses hasta el Mes 12. A partir del 2do año cada 3 meses para los pacientes que sostienen RMM (MR3; BCR-ABL1 -0.1% IS).

14. Reinicio inmediato de tratamiento con mismo ITK dentro de las 4 semanas de la pérdida de RMM y monitoreo cada 4 semanas hasta lograr nuevamente RMM (realizar estudio de mutaciones para quienes no logran RMM tras 3 meses de reinicio y continuar monitoreo mensual por 6 meses más).
15. Consulta con centro especializado en LMC o Subcomisión de LMC para discutir si es apropiada la discontinuación, potenciales riesgos y beneficios incluyendo síndrome de suspensión

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA (ver sección de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Bibliografía

- Arbner DA et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 19 may 2016 x volume 127, number 20.
- Abruzzese E, de Fabritiis P, TrawinskaMM et al. Back to the future: Treatment-free remission and pregnancy in chronic myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 2019 Feb;102(2):197-199.
- Baccarani M, Saglio G, Goldman J y col.: Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809-1820.
- Baccarani M, Cortes J, Pane F y col.: Chronic myeloid leukemia: An update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27 (35): 6041-6051.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia 2013. *Blood* 2013; 122(6):872-884.
- Constance C, Trudeau L, Jolicoeur EM, Langleben D, Rivard A, Chehayeb R, et al. Cardiologist's perspective to the European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016; Dec 2;31(3):771–2.
- Cortes JE, Jones D, O'Brien S, Jabbour E, Konopleva M, Ferrajoli A, et al. Nilotinib as front-line treatment for patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):392–39.
- Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, BaccaraniM, Mayer J, Boqué C, Shah NP, Chuah C, Casanova L, Bradley-Garelik B, Manos G, Hochhaus A Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2333.
- Cortes JE et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the Phase 2 PACE trial. *Blood* 132(4), 393–404 (2018).
- Cross N C, White HE, Müller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012 Apr 16. doi: 10.1038/leu.2012.104. [Epub ahead of print]
- Deininger MW: Nilotinib. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4027-4031.
- Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood*. 2011;118(26):6760-6768.
- Haferlach C, Rieder H, Lillington D, Dastugue N, Hagemeijer A, Harbott J, Stilenbauer S, Knuutila S, Johansson B, Fonatsch C. Proposals for Standardized protocols for Cytogenetic analyses of Acute Leukemias, Chronic Lymphocytic Leukemia, Chronic Myeloproliferative Disorders and Myelodysplastic Syndromes. *Genes, Chromosomes & Cancer* 2007; 46: 494 – 499.
- Haouala A et al. Drug interactions with tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib and nilotinib. *Blood* 2011;117(8):e75-e87.
- Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, et al.: Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008; 22:1200-1206.
- Hughes TP, Branford S: Monitoring disease response to tyrosine kinase inhibitor therapy in CML. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 477-487.
- Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich J, Branford S, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(10):917–27.

- Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al.: Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase, chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 2260--2270.
- Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al.: Nilotinib (AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2008; 110: 3540-3546.
- Khoury HJ et al. Analysis of the cardiovascular risk profile of Ph⁺ leukemia patients treated with ponatinib. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31(15 suppl),7048–7048 .
- Luatti S, Castagnetti F, Marzocchi G, et al. Additional chromosome abnormalities in Philadelphia-positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood.* 2012;120(4):761-767.
- Luskin MR. Chronic Myeloid Leukemia and pregnancy: patient and partner perspectives. *Expert Rev Hematol* 2018 Aug;11(8):597-99
- Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11 (11):1029-35.
- Mitelman F, Johansson B, Mertens F, editors: Mitelman Database of Chromosome Aberrations in Cancer, 2008. Available <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosome/Mitelman>
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia. Version 1.2019
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson R et al.: Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348:994-1004.
- O'Brien SG, Guilhot F, Goldman J, et al.: International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: Sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib (IM). *Blood* 2008; 112: 76 (abstr 186).
- Palani R, Milojkovic D & Apperley JF. Managing pregnancy in chronic myeloid leukaemia. *Ann Hematol* 2015; 94 (Suppl 2): S 167-S 176
- Palera A, Altman JK, Berman E et al. NCCN Guidelines Insights: Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:1505-12
- Ramasamy K, Hayden J, Lim Z et al. Successful pregnancies involving men with chronic myeloid leukemia on imatinib therapy. *Br J Hematol* 2007; 137:374-5
- Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, et al.: Physician's guide to the clinical management of adverse events on nilotinib therapy for the treatment of CML. *Cancer Treatment Rev*; 38 (2012) 241–248 .
- Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jun;19(6):747-757.
- Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al.: Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 2251-2259.
- Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, et al.: Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and-intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3204-3212.
- Silver RT, Wolf SH, Hehlmann R, et al.: An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: Developed for the American Society of Hematology. *Blood* 1999; 94: 1517-1536.
- Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, Casado LF, García-Gutiérrez V, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2016;30(8): 1648–71