

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC)

Es la enfermedad mieloproliferativa crónica más frecuente. Representa el 20-30% de las leucemias del adulto, observándose el pico de incidencia entre los 40 a 50 años.


El evento patogénico iniciador es la traslocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, lo cual da lugar al cromosoma Philadelphia (t 9:22 (q34; q11), en la célula madre hematopoyética pluripotencial. Dicha traslocación provoca el rearreglo de los genes BCR y ABL generando un gen de fusión BCR/ABL1 p210 con actividad de tirosina-kinasa. (**Cuadro 1**).

Por medio de las técnicas citogenéticas y de biología molecular se establece el diagnóstico, se monitorea la respuesta terapéutica, se decide la eventual discontinuación del tratamiento y se identifican los mecanismos de resistencia.

El desarrollo de tratamientos blanco-moleculares como los inhibidores de tirosina kinasa (ITK) mejoraron la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes. El objetivo es lograr una respuesta molecular profunda estable. Los pacientes respondedores presentan una expectativa de vida cercana a la población general. El manejo óptimo de los eventos adversos favorece la adecuada adherencia al tratamiento crónico, lo cual junto al acceso y monitoreo adecuado resultan primordiales para la respuesta.

Cuadro 1. Diagnóstico LMC

EVALUACION DIAGNOSTICA

- Hemograma y frotis sangre periférica.
- Valoración del tamaño del bazo.
- Biopsia de MO: valoración morfológica (% blastos y basófilos), presencia de fibrosis y nidos de blastos.
- Estudio citogenético (CG) por bandeo G de MO para determinación del cromosoma Ph y otras anomalías cromosómicas adicionales. Al diagnóstico y hasta RCC (remisión completa citogenética).
- FISH (Hibridización *in situ* por fluorescencia) si CG es negativo (5% son Ph negativo) y detección de alteraciones citogenéticas adicionales. Puede realizarse sobre SP.
- Estudio molecular BCR/ABL de SP
 - Cualitativo (RT/PCR) al diagnóstico: identifica el reordenamiento BCR/ABL1 en todas sus isoformas p210 (b2a2, b3a2), p190 (e1a2), p230 (e19a2) y detecta transcritos atípicos para adecuado monitoreo y evitar falsos negativos (2-4%).
 -  Cuantitativo (qRT-PCR): alta sensibilidad. Cuantifica los transcritos BCR-ABL1 respecto de un gen control (ABL) usando escala internacional (IS) para monitoreo de respuesta. En los últimos años se ha recomendado efectuar el estudio cuantitativo también al momento del diagnóstico para favorecer el monitoreo de la velocidad del descenso de los transcritos con el tratamiento.

- Serologías virales (existen reportes de reactivación hepatitis B con ITK).
- Laboratorio completo que incluya *clearence* de creatinina, calcio, Mg, lipasa, amilasa y perfil tiroideo.
- Rx de tórax, ECG y Ecocardiograma.
- Valoración cardiológica: Determinación del riesgo CV según Framingham
(www.easycalculation.com/es/medical/framingham.php)

La mayoría de los pacientes se presentan en fase crónica la cual se caracteriza por la presencia de leucocitosis con neutrofilia y elementos juveniles de la serie mieloide en sangre periférica en hemograma de rutina en paciente asintomático. Otras veces los pacientes presentan síntomas como fatiga, pérdida de peso, sudoración nocturna, esplenomegalia y anemia.

Las definiciones de fase crónica (FC), fase acelerada (FA) y fase blástica (FB) se basan en parámetros hematológicos y clínicos (Cuadros 2 y 3)

Cuadro 2. Fase crónica y blástica de la enfermedad (WHO-IBMTR)

Cuadro 3. Criterios de Fase acelerada

CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA DE LA ENFERMEDAD

1. Sistemas de estadificación de riesgo al diagnóstico (Cuadro 4):
Se han utilizado tres sistemas de pronóstico, Sokal, Euro y EUTOS para estimar el riesgo de supervivencia o respuesta. EUTOS Long Term (ELTS) ha sido desarrollada para predecir mortalidad relacionada a LMC.
Se puede acceder a una calculadora de puntuación a través de http://www.leukemianet.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html

Cuadro 4. Sistemas de estadificación de riesgo al diagnóstico

2. Anomalías cromosómicas clonales adicionales de alto riesgo predicen mala respuesta y mayor riesgo de progresión. Estos incluyen +8, duplicación Cromosoma Ph (+ Ph), isocromosoma 17 [i (17q)], trisomía 19 [+19], -7 / 7q-, 11q23 o aberraciones 3q26.2 y cariotipos aberrantes complejos. Se recomienda considerarlos como pacientes de alto riesgo junto con los que presentan fibrosis en MO al diagnóstico.

DEFINICIONES DE RESPUESTA TERAPEUTICA

Cuadro 5: Definiciones de respuesta terapéutica

La respuesta molecular debe evaluarse de acuerdo con la escala internacional (IS) como la relación entre BCR-ABL1 y ABL1. $BCRABL1 \leq 1\%$ es equivalente a la remisión citogenética completa. En respuesta molecular completa (RM 5.0, RM 4.5 y RM 4.0) se debe considerar el número copias de ABL para evitar falsos negativos.

El seguimiento de la respuesta al tratamiento debe ser realizado según las recomendaciones del Cuadro 6.

Cuadro 6. Objetivos del tratamiento con ITK y definición de tipos de respuesta.

TRATAMIENTO DE FASE CRÓNICA LMC

Cuadro 7

PRIMERA LINEA

Si el paciente presenta recuentos muy elevados de glóbulos blancos, puede iniciarse el tratamiento con un ciclo breve de citorreducción con hidroxiaurea (15 o 20 mg/kg/día VO) hasta la confirmación diagnóstica y disponibilidad del ITK.

El tratamiento de primera línea es cualquiera de los ITK aprobados y disponibles: imatinib (ITK de primera generación), nilotinib, dasatinib y bosutinib (ITKs de segunda generación).

Estudios comparativos de eficacia mostraron que imatinib tiene menor velocidad y profundidad de respuesta, pero sin diferencia en supervivencia global y fue superior en cuanto a perfil de seguridad, más tolerable y sin eventos adversos graves.

Las comorbilidades son la mayor causa de muerte en pacientes con LMC por lo que la elección del ITK debe considerar: aspectos de la enfermedad, edad, comorbilidades del paciente, tolerancia, perfil de toxicidad, interacciones medicamentosas y acceso.

En primera línea de fase crónica se utiliza el score de riesgo para elección del tratamiento. Los datos de estudios consideran usar ITK 2° generación en riesgo Intermedio/alto y en pacientes que se beneficiarían con respuesta más rápida y profunda como los jóvenes para una eventual discontinuación o planificación familiar.

SEGUNDA LINEA

En segunda línea se recomienda el cambio a un ITK no utilizado previamente a dosis estándar o en altas dosis (imatinib 600-800 mg/día, nilotinib 400 mg c/12 hs y dasatinib 70 mg c/12 hs ó 140 mg/día). El aumento de dosis del ITK utilizado en la primera línea es una opción, pero el cambio a ITK no usado previamente, especialmente de 2° generación, es más efectivo.

Deben descartarse previamente errores en la toma e interacciones.

.

También debe realizarse estudio mutacional de BCR/ABL1 ya que ciertas mutaciones generan resistencia al uso de los determinados ITK. Por ejemplo:

- Dasatinib es resistente a las mutaciones T315I/A, F317L/V/C, o V299L.
- Nilotinib es resistente a las mutaciones T315I/A, Y253H, E255K/V o F359V/C/I.
- Bosutinib es resistente a las mutaciones T315A, V299L, G250E o F317L
- Ponatinib, Omacetaxine, alo TCPH, Asciminib no presentan resistencias a las mutaciones descritas.

Cuadro 7. Tratamiento fase crónica

TRATAMIENTO DE LA FASE AVANZADA LMC. Cuadro 8

Se procederá a la tipificación de la estirpe de las células inmaduras, mediante examen citomorfológico, técnicas citoquímicas y citometría de flujo.

En FA de reciente diagnóstico se recomienda ITK en altas dosis (Imatinib 400 mg c/12 h, o dasatinib 100 mg/día o 70 mg c/12 h o nilotinib 400 mg c/12 h) y búsqueda de donante.

En CB se recomienda quimioterapia de inducción + ITK seguido de Alo-TCPH o ITK seguido de Alo-TCHP o estudio clínico.

Cuadro 8. Tratamiento estadios avanzados

ROL DEL TRASPLANTE ALOGENICO DE CELULAS HEMATOPOYETICAS

El trasplante alogénico continúa siendo una opción importante en pacientes en FC resistentes o intolerantes a por lo menos dos ITK. Pacientes con alto riesgo de transformación también deben ser considerados para trasplante.

En FB es la única opción curativa y debe considerarse en pacientes que presentan fase acelerada durante el tratamiento con ITK o pacientes de alto riesgo con respuesta insuficiente. Un ITK, solo o en combinación con QT, puede ser una opción mientras el trasplante no esté posible o previo al mismo.

No se recomienda en pacientes con alto riesgo asociado al trasplante

TOXICIDAD POR ITK

Los eventos adversos por ITK suelen aparecer al comienzo y mejoran con el tiempo. Son dependientes de la dosis y pueden corregirse optimizando la toma del medicamento.

El perfil de toxicidad debe considerarse para la elección de ITK.

- Dasatinib debe evitarse en pacientes con riesgo de derrame pleural, complicaciones pulmonares o hipertensión pulmonar previa y usar con precaución en anticoagulados.
- Nilotinib debe usarse con cuidado en pacientes con DBT mal controlada y enfermedad cardiovascular (coronaria, cerebrovascular y arterial periférica).

- Imatinib provoca efectos adversos leves y moderados pero persistentes los que afecta la calidad de vida (aumento de peso, fatiga y náuseas).
- Ponatinib presenta riesgo de eventos serios que incluyen enfermedad vascular, eventos tromboembólicos y pancreatitis. El riesgo disminuye con dosis menores de 15 y 30 mg/día.
- Todos los ITK pueden ser cardiotoxicos y prolongar el intervalo QT. Por ello se recomienda estratificación de riesgo cardiovascular y seguimiento. (Cuadro 9)
- Al inicio se recomienda prevención de lisis tumoral con hidratación 2.5-3L/día, considerando función cardiaca y renal, y asociar a citoreducción con Hidroxiurea.

Cuadro 9. Estratificación riesgo cardiovascular y seguimiento

Los cuadros 10 a 14 detallan la toxicidad de los ITK.

Cuadro 10: Imatinib

Cuadro 11: Nilotinib

Cuadro 12 Dasatinib

Cuadro 13 Ponatinib

Cuadro 14 Bosutinib

La adecuada adherencia requiere la detección temprana de eventos adversos (EA), educación del paciente sobre potenciales EA y tratamiento preventivo para reducir el riesgo de su aparición. Para esto, se recomienda una evaluación inicial de los parámetros y su seguimiento.

En caso de respuesta, la reducción o interrupción del tratamiento sólo debe realizarse si el manejo óptimo de los EA no puede lograrse de otra manera.

DISCONTINUACION DEL TRATAMIENTO

Es una opción para pacientes con respuesta molecular profunda sostenida. Es posible para pacientes seleccionados, dentro de estudios de investigación y siempre que se pueda asegurar un monitoreo molecular estricto luego de la suspensión. Son requisitos para la suspensión: identificar transcripto BCR/ABL1 típico al diagnóstico, tratamiento durante 5 años con el mismo ITK (si debió rotar a ITK se acepta que el cambio haya sido por intolerancia y no por falta de respuesta), y con RM 4.0, 4.5 o 5.0, estable durante 2 años entre otros.

En resumen:

- ***Los pacientes respondedores a ITK presentan una expectativa de vida cercana a la población general.***
- ***El estado de riesgo del paciente debe evaluarse al diagnóstico.***
- ***El objetivo es lograr una respuesta molecular profunda estable.***
- ***Monitorear la respuesta con PCR cuantitativa siempre que sea posible.***
- ***El manejo óptimo de los eventos adversos favorece la adecuada adherencia al tratamiento crónico. Dicha***

adherencia junto con el acceso y el monitoreo adecuado resultan primordiales para la respuesta

- ***Se recomienda cambio de tratamiento cuando la intolerancia no se puede mejorar o cuando no se alcanzan los hitos moleculares.***
 - ***El trasplante alogénico sigue siendo una opción terapéutica en particular para la LMC en fase avanzada en pacientes jóvenes.***
 - ***El tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa debe suspenderse durante el embarazo.***
-

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Arbner DA y col. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood, mayo 2016 vol 127, 20
- Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM y col. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment - naive chronic myeloid leukemia patients trial. J Clin Oncol 2016; 34: 2333–2340
- Hasford J, Pfirmann M, Hehlmann R, y col. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. J Natl Cancer Inst. 1998;90(11): 850-858
- Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, y col. 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

- Hochhaus M, Baccarani M. European Leukemia Net 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020 volume 34.
- Hochhaus A, Gambacorti-Passerini C, Abboud C, et al. Bosutinib for pretreated patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: primary results of the phase 4 BYOND study. *Leukemia*. 2020 Aug;34(8):2125-2137
- Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016; 30: 1044–1054
- Hochhaus M, Saussele S, y col. Chronic myeloid leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28 (suppl 4): iv41-51
- Pfirmann M, Baccarani M, Saussele S, y col. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2016;30:48-56
- Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789-799