National Comprehensive Cancer Network®

Lineamientos de la NCCN para la Práctica Clínica Oncológica™

Leucemia Mielógena Crónica

V.2.2010

Reproducido de los Lineamientos de la NCCN para la Práctica Clínica Oncológica™ en Leucemia Mielógena Crónica V.2.2010 con permiso de NCCN. © 2010 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Los lineamientos no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Para ver la versión más reciente y completa de los lineamientos NCCN, visite www.nccn.org.

www.nccn.org

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Leucemia Mielógena Crónica

Miembros del Grupo de Expertos en Leucemia Mielógena Crónica de la NCCN

* Susan O'Brien, MD/Chair ‡
University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

Ellin Berman, MD ‡ † Þ
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Hossein Borghaei, DO, MS ‡ †
Fox Chase Cancer Center

* Daniel J. DeAngelo, MD, PhD ‡ †
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center

Marcel P. Devetten, MD ‡ †
UNMC Eppley Cancer Center at The Nebraska Medical Center

Steven Devine, MD †
The Ohio State University Comprehensive Cancer Center - James Cancer Hospital & Richard J. Solove Research Institute

Harry P. Erba, MD, PhD ‡ †
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

* Jason Gotlib, MD, MS ‡
Stanford Comprehensive Cancer Center

Madan Jagasia, MD ξ
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Joseph O. Moore, MD †
Duke Comprehensive Cancer Center

* Tariq Mughal, MD ‡ †
St. Jude Children's Research Hospital/ University of Tennessee Cancer Institute

Javier Pinilla-Ibarz, MD, PhD ‡
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute at the University of South Florida

* Jerald P. Radich, MD ξ
Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance

* Neil P. Shah, MD, PhD ‡
UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center

* Paul J. Shami, MD ‡
Huntsman Cancer Institute at the University of Utah

B. Douglas Smith, MD † Þ
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins

* David S. Snyder, MD ‡ ξ
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Martin S. Tallman, MD ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

Moshe Talpaz, MD †
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

* Meir Wetzler, MD † Þ
Roswell Park Cancer Institute

‡Hematología/Hemato-oncología
†Oncología Médica
Þ Medicina interna
ξ Trasplante de médula ósea
*Miembro del Comité de Redacción

Divulgaciones del grupo de expertos en cuanto a los Lineamientos del NCCN

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Leucemia Mielógena Crónica

Índice

Miembros del Grupo de Expertos en Leucemia Mielógena Crónica de la NCCN
Resumen de Actualizaciones a los Lineamientos
Estudios Diagnósticos (CML-1)
Tratamiento Primario – Imatinib (CML-1)
Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas (CML-6)
Progresión de la Enfermedad (CML-7)
Monitoreo de Pacientes Tratados con Inhibidores de la Tirosina Cinasa (CML-A)
Estrategias Terapéuticas Complementarias en Caso de Leucocitosis y Trombocitosis (CML-B)
Manejo de la Toxicidad de Imatinib (CML-C)
Criterios de Respuesta Citogenética, Hematológica y Molecular (CML-D)
Manejo de la Toxicidad de Dasatinib (CML-E)
Manejo de la Toxicidad de Nilotinib (CML-F)
Consideraciones Importantes Respecto a Nilotinib (CML-G)
Manejo de la Toxicidad de Interferón (CML-H)
Definiciones de Fase Acelerada (CML-I)
Definiciones de Crisis Blástica (CML-J)

Índice de los Lineamientos

Imprimir los Lineamientos de Leucemia Mielógena Crónica

Para obtener ayuda al utilizar estos documentos, por favor haga clic aquí

Discusión

Referencias

Estudios Clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Para buscar estudios clínicos en línea en las instituciones miembro de la NCCN, haga clic aquí: nccn.org/clinical_trials/physician.html

Categorías de Evidencia y Consenso de la NCCN: Todas las recomendaciones son de Categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Ver Categorías de Evidencia y Consenso de la NCCN

Estos lineamientos son una declaración de evidencia y consenso de los autores en relación a sus puntos de vista en cuanto a las propuestas actuales aceptadas del tratamiento. Se espera que cualquier médico que pretenda aplicar o consultar los presentes lineamientos aplique criterios médicos independientes en el contexto de las circunstancias clínicas específicas a fin de determinar la atención o el tratamiento de cualquier paciente. La National Comprehensive Cancer Network no establece ningún compromiso ni otorga garantías de ningún tipo con respecto al uso o aplicación de su contenido y declina cualquier responsabilidad por su aplicación o uso en cualquier forma. Los derechos de autor de los presentes lineamientos pertenecen a La National Comprehensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Los presentes lineamientos y las ilustraciones contenidas no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa por escrito de la NCCN. © 2009

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Resumen de actualizaciones de los Lineamientos

El resumen de los cambios en la versión 2.2010 de los Lineamientos para la Leucemia Mielógena Crónica respecto a la versión 1.2010 incluye:
La adición de la sección de discusión actualizada que corresponde a los cambios en el algoritmo. Niveles de dosis de dasatinib en las fases acelerada o blástica ajustados conforme al prospecto del envase actualizado (CML-E).

El resumen de los cambios en la versión 1.2010 de los lineamientos de Leucemia Mielógena Crónica respecto a la versión 2.2009 comprende:

Cambios globales

Se agregó PEG-interferón (PEG-IFN) como alternativa a IFN en circunstancias específicas. Esto afecta la nota "j" al pie en las páginas CML-1, CML-2 y en el algoritmo en CML-6.

CML-1

- La nota "d" al pie se actualizó de cinco a siete años en los datos de seguimiento.
- La recomendación "o más alta" se eliminó de la recomendación de imatinib en el tratamiento primario.
- La nota "h" al pie se modificó para especificar que "los datos sugieren un logro más acelerado de la RMM con una dosis más alta de imatinib, pero se desconoce si esto constituye un criterio de valoración importante en los resultados a largo plazo". Se agregó una referencia a un resumen de la ASH respaldando dicha afirmación. Cortes J., Bacarani M., Guilhot F., *et al. A phase III, randomized, open-label study of 400 mg versus 800 mg of imatinib mesylate in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular endpoints: 1 year results of TOPS study.* Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008;112:Abstract 335.

CML-2

- Se agregó una evaluación de las interacciones farmacológicas a la valoración del cumplimiento terapéutico del paciente.
- La nota "n" al pie es nueva en la página. Dicha nota al pie se vincula con una página nueva, la cual contiene información importante respecto a nilotinib.

CML-3

- Los pacientes que presentan una respuesta parcial tras la evaluación de seis meses fueron cambiados del grupo con respuesta citogenética menor al grupo con respuesta citogenética completa.
- Se agregó una evaluación de las interacciones farmacológicas a la valoración del cumplimiento terapéutico del paciente.
- La nota "n" al pie es nueva en la página. Dicha nota se vincula con una página nueva, la cual contiene información importante relacionada con nilotinib.
- La recomendación respecto al TCMH se modificó a fin de considerarlo simultáneamente con el tratamiento secundario y de evaluar la posibilidad de TCMH dependiendo de la repuesta a la terapéutica secundaria.

CML-4

- Fueron retirados del grupo de recidiva citogenética los pacientes con una respuesta citogenética menor o nula tras la evaluación a 12 meses y se eliminó la recomendación de incrementar la dosis de imatinib para dicho grupo.
- Se agregó una evaluación de las interacciones farmacológicas a la valoración del cumplimiento terapéutico del paciente.
- La nota "n" al pie es nueva en la página. Dicha nota se vincula con una nueva página, la cual contiene información importante relacionada con nilotinib.
- La recomendación respecto al TCMH se modificó a fin de considerarlo simultáneamente con el tratamiento secundario y de evaluar la posibilidad de TCMH dependiendo de la respuesta a la terapéutica secundaria.

CML-5

- Los pacientes con una recidiva citogenética tras la evaluación a 18 meses fueron cambiados del grupo con repuesta citogenética menor al grupo con respuesta citogenética parcial.
- Se agregó una evaluación de las interacciones farmacológicas a la valoración del cumplimiento terapéutico del paciente.
- La nota "n" al pie es nueva en la página. Dicha nota se vincula con una página nueva, la cual contiene información importante relacionada con nilotinib.
- La recomendación respecto al TCMH se modificó a fin de considerarlo simultáneamente con el tratamiento secundario y de evaluar la posibilidad de TCMH dependiendo de la respuesta a la terapéutica secundaria.

CML-C 1 DE 3

- Se agrega la nota 3 al pie con una referencia para respaldar el uso de apoyo con factores de crecimiento para la neutropenia resistente.

CML-G

- Este nuevo anexo enumera las advertencias de caja negra relacionados con nilotinib.

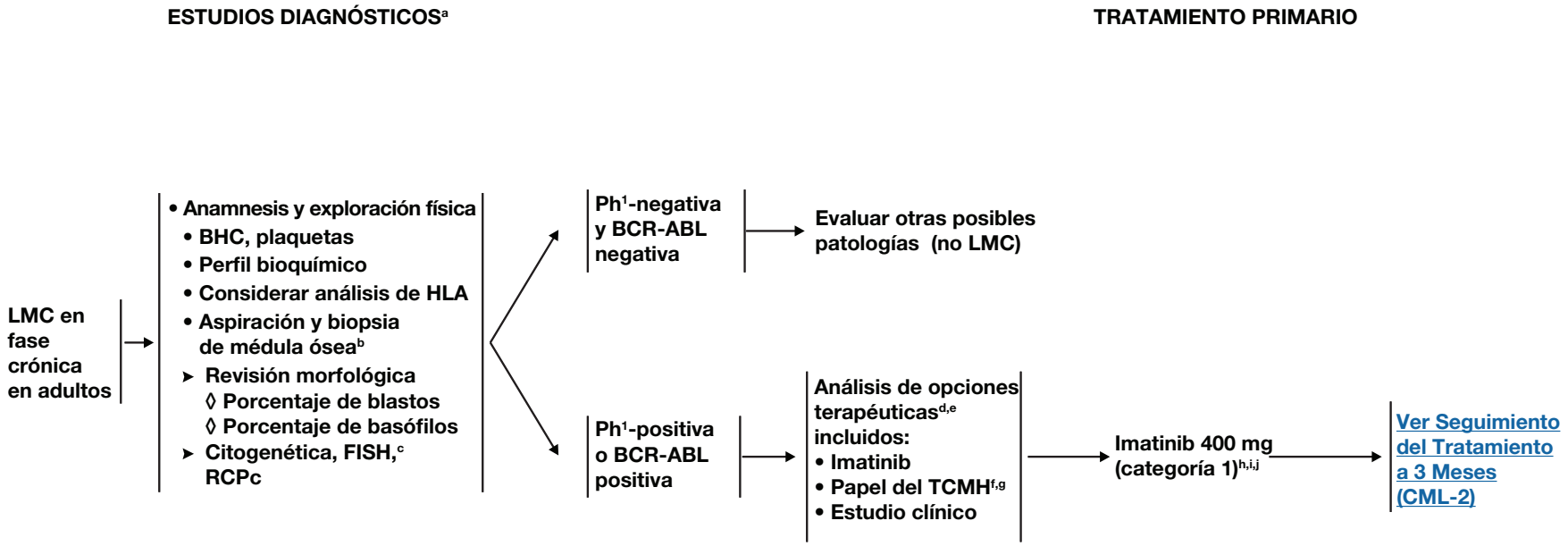
CML-1 y CML-J

- Referencia de la OMS actualizada conforme a la Edición de 2008.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Leucemia Mielógena Crónica



[a] Ver Monitoreo de Pacientes Tratados con Inhibidores de la Tirosina Cinasa (CML-A).

[b] La médula ósea es preferible para los estudios diagnósticos iniciales, no sólo para proporcionar un análisis morfológico, sino también a fin de detectar las anomalías cromosómicas no perceptibles en la FISH de sangre periférica.

[c] Ver el texto para un análisis más detallado respecto al papel de FISH en los estudios diagnósticos iniciales de los pacientes con LMC.

[d] Existen datos de siete años de seguimiento que muestran evidencia fehaciente del excelente beneficio de supervivencia con imatinib. Ver texto para información adicional.

[e] En el caso de los pacientes con leucocitosis o trombocitosis sintomáticas, ver Estrategias Terapéuticas Complementarias (CML-B).

[f] TCMH = Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas. Se refiere a un alotrasplante compatible de donante emparentado y no emparentado. Si se considera el TCMH, es preciso efectuar pruebas de HLA.

[g] Las indicaciones y los resultados de los trasplantes de donante emparentado y no emparentado son dependientes de la edad, del tipo de donante y del centro de trasplante. El trasplante no mieloablativo se encuentra en fase de investigación y deberá practicarse únicamente en el contexto de un estudio clínico.

[h] Existen datos que sugieren un logro más acelerado de la RMM con una dosis más alta de imatinib, pero se desconoce si esto constituye un criterio de valoración importante en el resultado a largo plazo. Cortes J., Baccarani M., Guilhot F., *et al.* *A phase III, randomized, open-label study of 400 mg versus 800 mg of imatinib mesylate in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular endpoints: 1 year results of TOPS study.* Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008;112:Abstract 335

[i] Ver Manejo de la Toxicidad de Imatinib (CML-C).

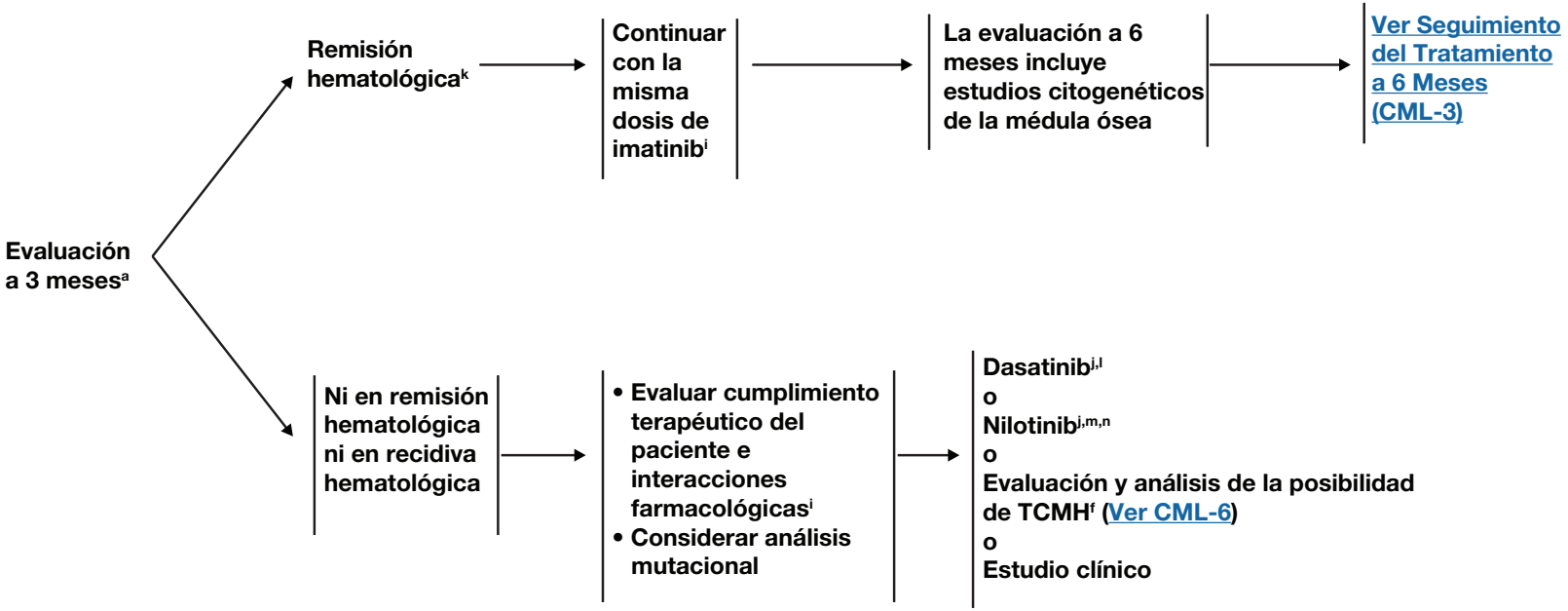
[j] En los casos aislados de pacientes con intolerancia a imatinib, dasatinib o nilotinib, se debe considerar el uso de IFN/PEG-IFN o un estudio clínico.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. **Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO A 3 MESES[a]



[a] Ver Monitoreo de Pacientes Tratados con Inhibidores de la Tirosina Cinasa (CML-A).
[f] TCMH = Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas. Se refiere a un alotrasplante compatible de donante emparentado y no emparentado. Si se considera el TCMH, es preciso efectuar pruebas de HLA.
[i] Ver Manejo de la Toxicidad de Imatinib e Interacciones Farmacológicas (CML-C).
[j] En los casos aislados de pacientes con intolerancia a imatinib, dasatinib o nilotinib se debe considerar el uso de IFN/PEG-IFN o un estudio clínico.
[k] Ver Criterios de Respuesta Citogenética, Hematológica y Molecular (CML-D).
[l] Ver Manejo de la Toxicidad de Dasatinib e Interacciones Farmacológicas (CML-E).
[m] Ver Manejo de la Toxicidad de Nilotinib e Interacciones Farmacológicas (CML-F).
[n] Ver Consideraciones Importantes Respecto a Nilotinib (CML-G).

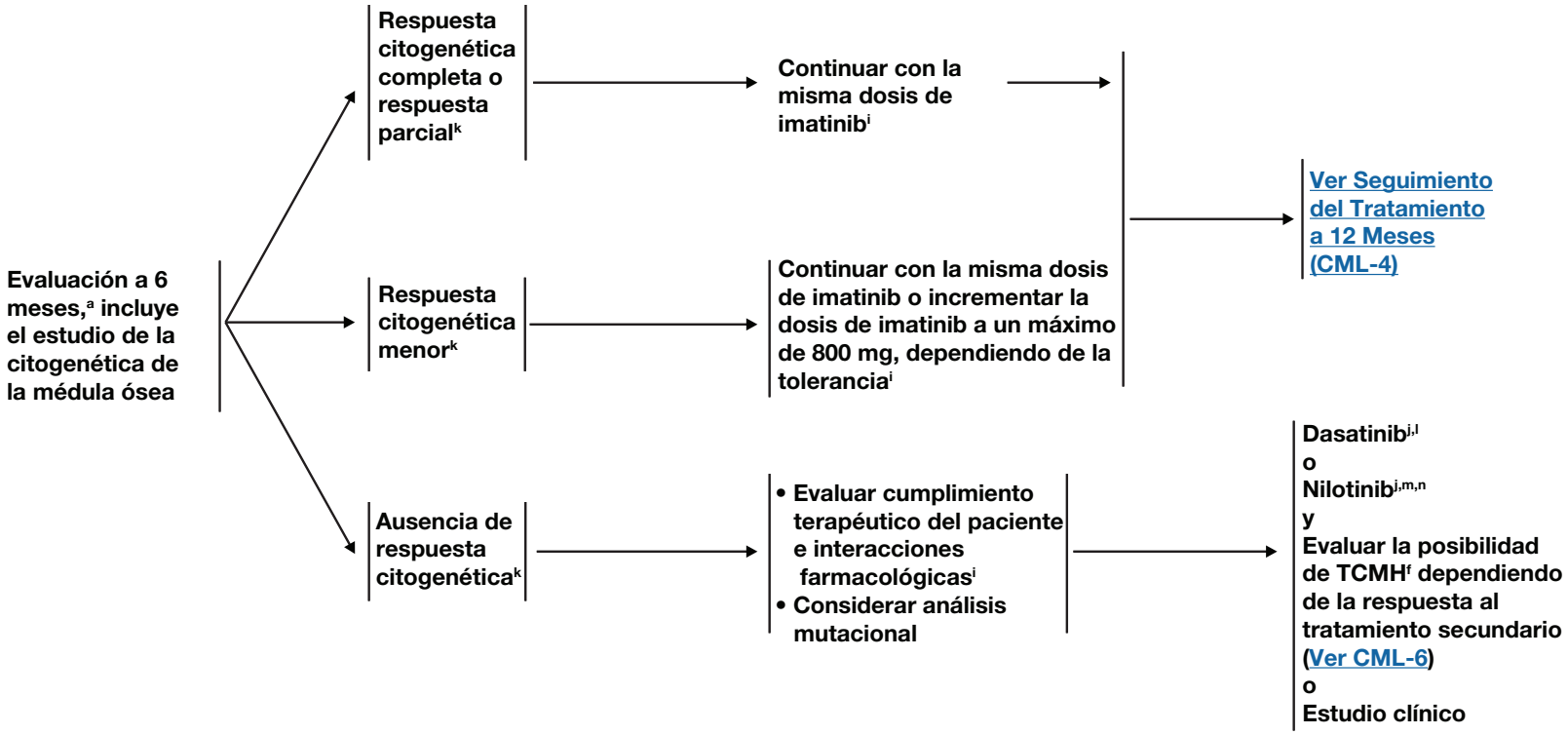
Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. **Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Leucemia Mielógena Crónica

SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO A 6 MESES[a]



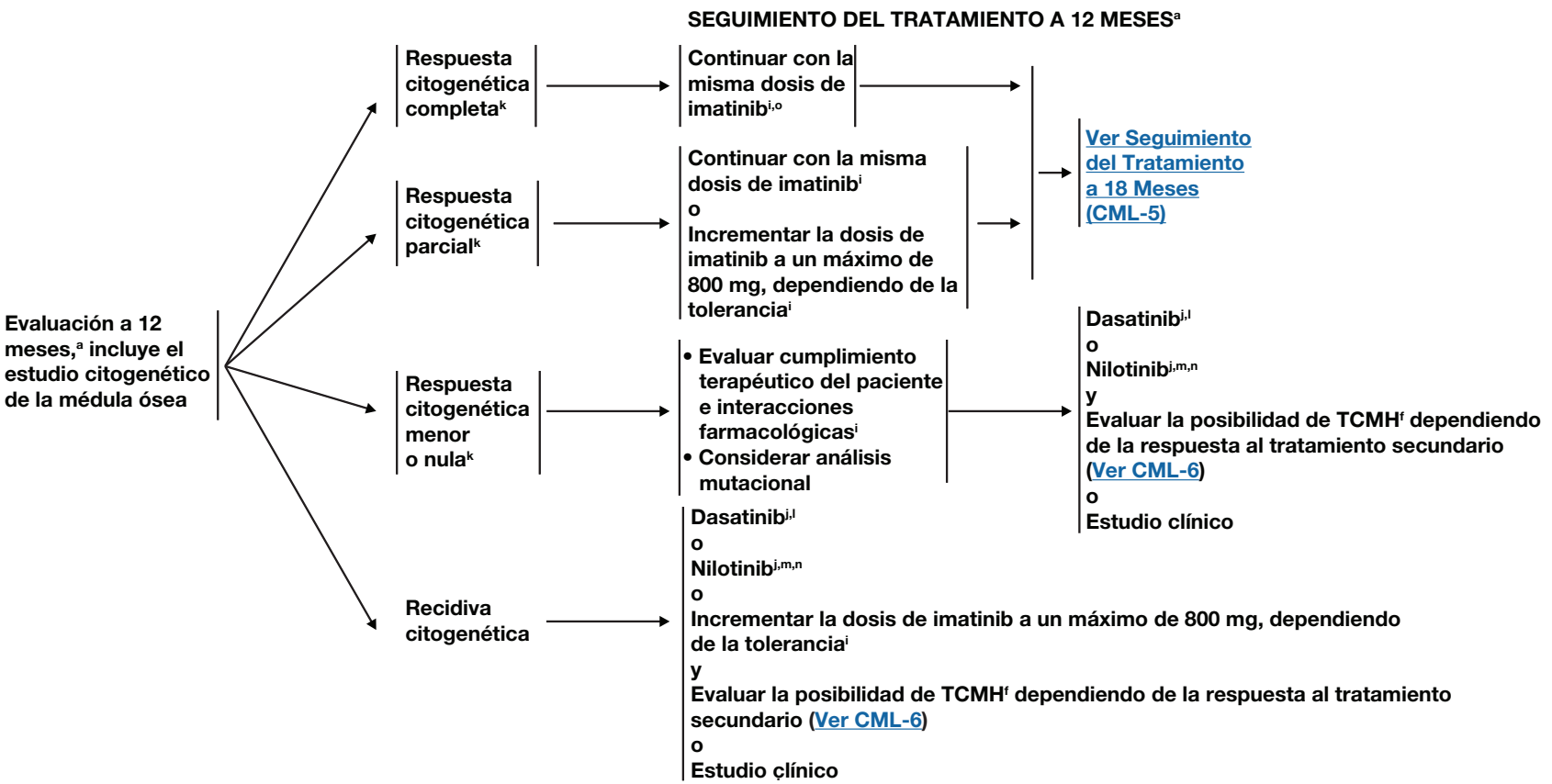
[a] Ver Monitoreo de Pacientes Tratados con Inhibidores de la Tirosina Cinasa (CML-A).
[f] TCMH = Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas. Se refiere a un alotrasplante compatible de donante emparentado y no emparentado. Si se considera el TCMH, es preciso efectuar pruebas de HLA.
[i] Ver Manejo de la Toxicidad de Imatinib e Interacciones Farmacológicas (CML-C).
[j] En los casos aislados de pacientes con intolerancia a imatinib, dasatinib o nilotinib se debe considerar el uso de IFN/PEG-IFN o un estudio clínico.
[k] Ver Criterios de Respuesta Citogenética, Hematológica y Molecular (CML-D).
[l] Ver Manejo de la Toxicidad de Dasatinib e Interacciones Farmacológicas (CML-E).
[m] Ver Manejo de la Toxicidad de Nilotinib e Interacciones Farmacológicas (CML-F).
[n] Ver Consideraciones Importantes Respecto a Nilotinib (CML-G).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. **Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Leucemia Mielógena Crónica



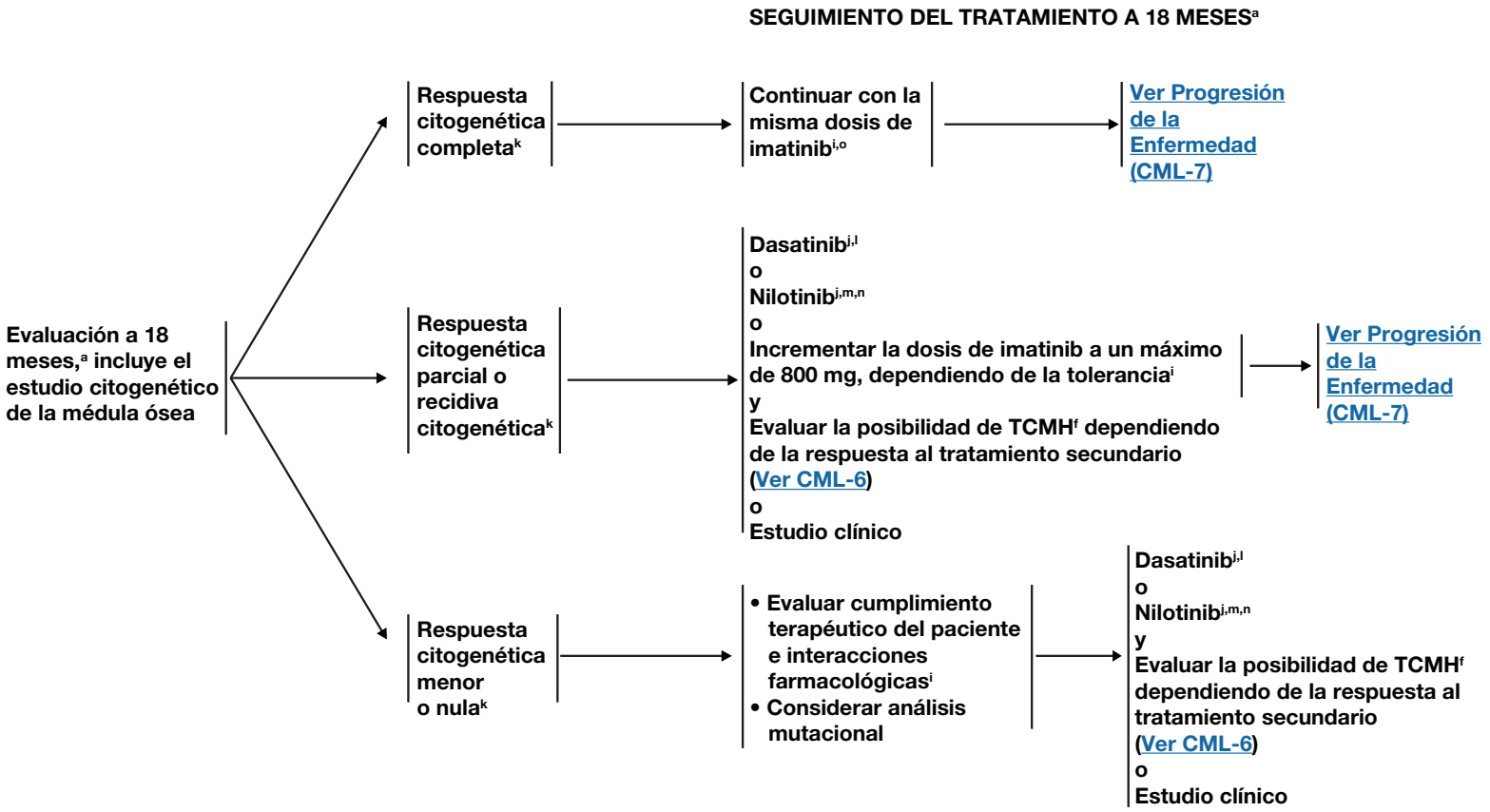
[a] Ver Monitoreo de Pacientes Tratados con Inhibidores de la Tirosina Cinasa (CML-A).
[f] TCMH = Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas. Se refiere a un alotrasplante compatible de donante emparentado y no emparentado. Si se considera el TCMH, es preciso efectuar pruebas de HLA.
[i] Ver Manejo de la Toxicidad de Imatinib e Interacciones Farmacológicas (CML-C).
[j] En los casos aislados de pacientes con intolerancia a imatinib, dasatinib o nilotinib se debe considerar el uso de IFN/PEG-IFN o un estudio clínico.
[k] Ver Criterios de Respuesta Citogenética, Hematológica y Molecular (CML-D).
[l] Ver Manejo de la Toxicidad de Dasatinib e Interacciones Farmacológicas (CML-E).
[m] Ver Manejo de la Toxicidad de Nilotinib e Interacciones Farmacológicas (CML-F).
[n] Ver Consideraciones Importantes Respecto a Nilotinib (CML-G).
[o] El tratamiento debe continuar de manera indefinida y sin interrupciones.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. **Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Leucemia Mielógena Crónica



[a] Ver Monitoreo de Pacientes Tratados con Inhibidores de la Tirosina Cinasa (CML-A).
[f] TCMH = Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas. Se refiere a un alotrasplante compatible de donante emparentado y no emparentado. Si se considera el TCMH, es preciso efectuar pruebas de HLA.
[i] Ver Manejo de la Toxicidad de Imatinib e Interacciones Farmacológicas (CML-C).
[j] En los casos aislados de pacientes con intolerancia a imatinib, dasatinib o nilotinib se debe considerar el uso de IFN/PEG-IFN o un estudio clínico.
[k] Ver Criterios de Respuesta Citogenética, Hematológica y Molecular (CML-D).
[l] Ver Manejo de la Toxicidad de Dasatinib e Interacciones Farmacológicas (CML-E).
[m] Ver Manejo de la Toxicidad de Nilotinib e Interacciones Farmacológicas (CML-F).
[n] Ver Consideraciones Importantes Respecto a Nilotinib (CML-G).
[o] El tratamiento debe continuar de manera indefinida y sin interrupciones.

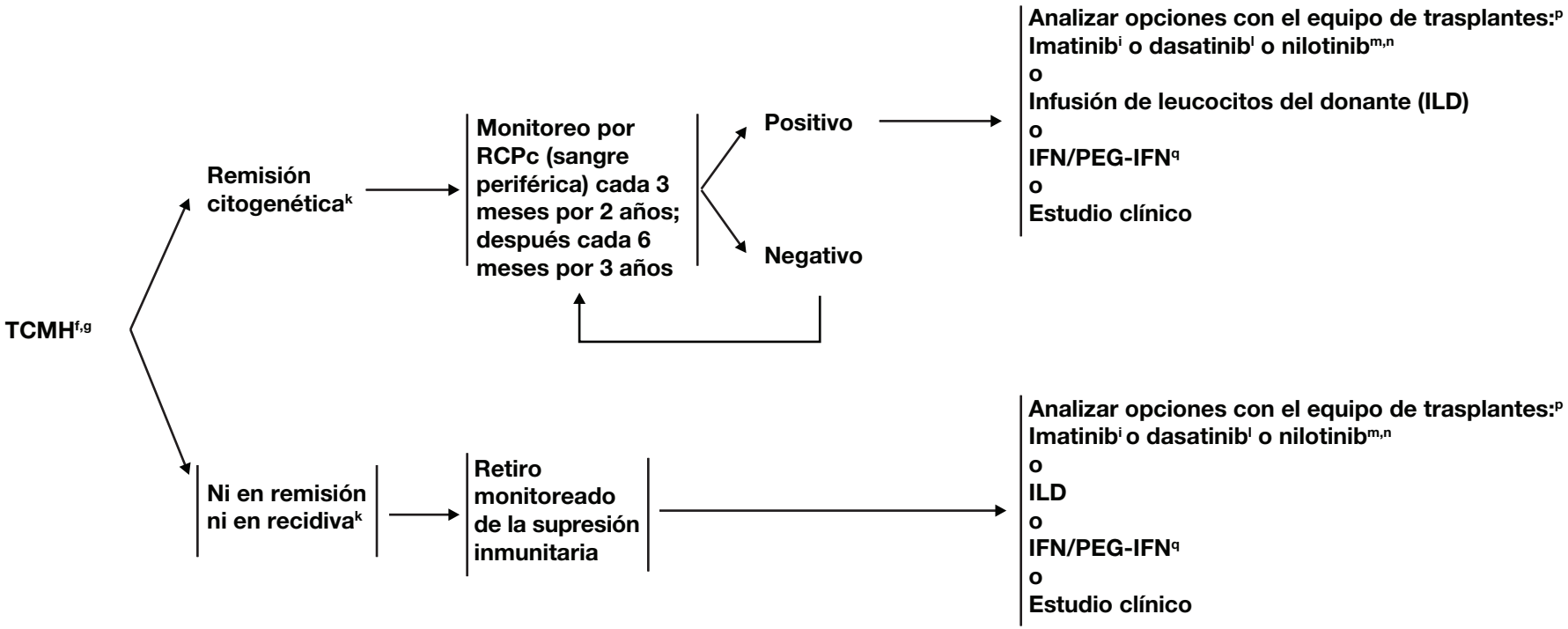
Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. **Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Leucemia Mielógena Crónica

SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO



[f] TCMH = Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas. Se refiere a un alotrasplante compatible de donante emparentado y no emparentado. Si se considera el TCMH, es preciso efectuar pruebas de HLA.

[g] Las indicaciones y los resultados del trasplante de donante emparentado y no emparentado dependen de la edad, del tipo de donante y del centro de trasplante. El trasplante no mieloablativo se encuentra en fase de investigación y debe practicarse únicamente en el contexto de un estudio clínico.

[i] Ver Manejo de la Toxicidad de Imatinib (CML-C).

[k] Ver Criterios de Respuesta Citogenética, Hematológica y Molecular (CML-D).

[l] Ver Manejo de la Toxicidad de Dasatinib e Interacciones Farmacológicas (CML-E).

[m] Ver Manejo de la Toxicidad de Nilotinib e Interacciones Farmacológicas (CML-F).

[n] Ver Consideraciones Importantes Respecto a Nilotinib (CML-G).

[p] Existen datos sobre el uso de imatinib posterior al trasplante, pero no en pacientes que han fallado previamente a imatinib. Otros TKIs pueden ser más adecuados, aunque no existen datos publicados que respalden su uso tras el trasplante.

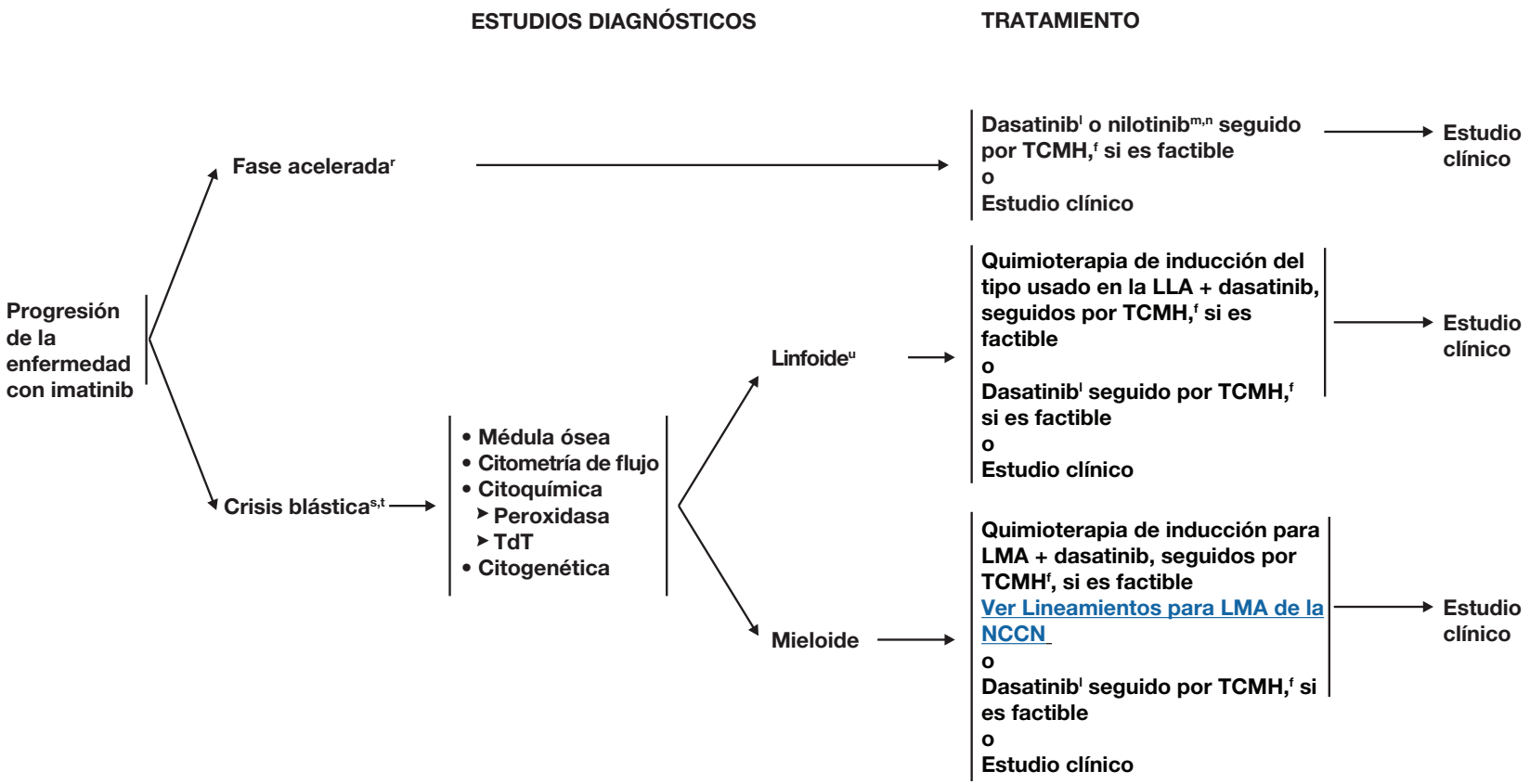
[q] Ver Manejo de la Toxicidad de IFN (CML-H).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. **Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Leucemia Mielógena Crónica



[f] TCMH = Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas. Se refiere a un alotrasplante compatible de donante emparentado y no emparentado. Si se considera el TCMH, es preciso efectuar pruebas de HLA.

[l] Ver Manejo de la Toxicidad de Dasatinib (CML-E).

[m] Ver Manejo de la Toxicidad de Nilotinib (CML-F).

[n] Ver Consideraciones Importantes Respecto a Nilotinib (CML-G).

[r] Ver Definiciones de Fase Acelerada (CML-I).

[s] Ver Definiciones de Crisis Blástica (CML-J).

[t] Los pacientes que presentan leucemia aguda Ph+ *de novo* o acelerada o en fase blástica *de novo*, deben ser considerados para quimioterapia combinada + TKI (imatinib o dasatinib) o un estudio clínico.

[u] Considerar profilaxis/tratamiento del SNC.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. **Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

MONITOREO DE PACIENTES TRATADOS CON INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA[1]

Indicaciones para los estudios de citogenética y RCPc para la detección de ARNm del BCR-ABL

Al momento del diagnóstico de LMC

- Citogenética de la médula ósea y determinación de las cantidades de transcritos BCR-ABL por medio de la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (RCPc) antes de iniciar el tratamiento.
- De no ser factible la obtención de médula ósea (MO), la hibridación por fluorescencia *in situ* (FISH – *Fluorescence In Situ Hybridization*) en una muestra de sangre periférica (SP) utilizando sondas dobles para los genes BCR y ABL es un método aceptable para confirmar el diagnóstico de LMC.

Cuando un paciente parece responder a la terapia

- Deben medirse los niveles de transcritos BCR-ABL cada tres meses.
- Estudio citogenético de la médula ósea a seis y doce meses del inicio del tratamiento. En caso de respuesta citogenética completa (RCC) a seis meses, no es necesario repetir los estudios citogenéticos de la médula ósea a 12 meses.
- Estudio citogenético de la médula ósea a 18 meses si el paciente no se encuentra en RCC a 12 meses.

Cuando un paciente alcanza una RCC

- Deben medirse los niveles de transcritos BCR-ABL cada 3 - 6 meses.
- Citogenética de la médula ósea cuando resulte clínicamente indicado.

Cuando un paciente parece exhibir niveles crecientes (incremento de 1 log) de transcritos BCR-ABL

- Evaluar el cumplimiento terapéutico del paciente.
- Niveles crecientes (incremento de 1 log) con respuesta molecular mayor (RMM), repetir en 1 - 3 meses.
- Niveles crecientes (incremento de 1 log) sin RMM, obtener citogenética de la médula ósea.
- Deben considerarse pruebas para detectar mutaciones (ver más adelante).

Puede considerarse un análisis de mutaciones del dominio cinasa (KD – *Kinase Domain*) de ABL

LMC en fase crónica

- La detección de mutaciones del KD de ABL puede proporcionar información adicional si existe una respuesta inicial inadecuada (ausencia de una respuesta hematológica completa a tres meses, de una respuesta citogenética mínima a seis meses o de una respuesta citogenética mayor a doce meses) o cualquier signo de pérdida de respuesta (definida como recidiva hematológica, recidiva de la positividad a Ph o un incremento en la proporción de transcritos BCR-ABL, incremento de 1 log y pérdida de RMM).

LMC en fase acelerada y fase blástica

- Las pruebas para detectar mutaciones del KD pueden proporcionar información adicional.

[1] 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.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. **Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS COMPLEMENTARIAS EN CASO DE LEUCOCITOSIS Y TROMBOCITOSIS

Los factores a considerar cuando se elige el tratamiento comprenden: la edad del paciente, los factores de riesgo de enfermedad tromboembólica y el grado de trombocitosis.

Leucocitosis sintomática:

- Las opciones terapéuticas incluyen hidroxiurea, aféresis, imatinib o un estudio clínico.

Trombocitosis sintomática:

- Las opciones terapéuticas incluyen hidroxiurea, antiagregantes, anagrelida o aféresis.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. **Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

MANEJO DE LA TOXICIDAD DE IMATINIB (PÁGINA 1 de 3)[1,2]

Hematológica

- Neutropenia grado 3 - 4 (cuenta absoluta de neutrófilos [CAN] < 1,000/mm^3): Suspender el medicamento hasta que CAN ≥ 1,500/mm^3, entonces reanudar imatinib a la dosis inicial de 400 mg. En caso de recurrencia de CAN < 1,000/mm^3, suspender el medicamento hasta que CAN ≥ 1,500/mm^3, entonces reanudar imatinib a una dosis reducida de 300 mg.
- Trombocitopenia grado 3 - 4 (recuento de plaquetas < 50,000/mm^3): Suspender el medicamento hasta alcanzar una cifra de plaquetas ≥ 75,000/mm^3, entonces reiniciar imatinib a la dosis inicial de 400 mg. En caso de recurrencia de un recuento de plaquetas < 50,000/mm^3, suspender el medicamento hasta alcanzar una cuenta de plaquetas ≥ 75,000/mm^3, entonces reanudar imatinib a una dosis reducida de 300 mg.
- En la fase acelerada y en la fase blástica, los pacientes pueden presentar citopenias relacionadas con el padecimiento. Si la citopenia no está relacionada con la enfermedad, disminuir la dosis a 400 mg. Si la citopenia persiste por dos semanas, aplicar una reducción adicional de la dosis a 300 mg. Si la citopenia continúa por cuatro semanas, suspender imatinib hasta que CAN ≥ 1,000/mm^3 y el recuento de plaquetas ≥ 20,000/mm^3 y posteriormente reiniciar el tratamiento a 300 mg.
- Pueden utilizarse factores de crecimiento en combinación con imatinib en los pacientes con neutropenia resistente.[3]
- Anemia grado 3 – 4.[4]

Intervenciones Específicas

- Diarrea: tratamiento sintomático.
- Edema: diuréticos, tratamiento sintomático.
- Retención de líquidos (derrame pleural, derrame pericárdico, edema y ascitis): diuréticos, tratamiento sintomático, reducción de la dosis, interrupción o suspensión permanente. Considerar ecocardiografía a fin de verificar la FEVI.
- Malestar GI: ingerir la medicación con los alimentos y un vaso grande de agua.
- Calambres musculares: complemento de calcio, agua tónica.
- Exantema: esteroides tópicos o sistémicos, reducción, interrupción o suspensión permanente de la dosis.

No hematológica

- Grado 3: Utilizar las intervenciones específicas atrás enumeradas. De no haber respuesta a las medidas sintomáticas, tratar como Grado 4.
- Grado 4: Suspender el medicamento hasta la resolución a grado 1 ó mejor, entonces considerar el reinicio de la medicación con una reducción del 25 al 33% de la dosis (a no menos de 300 mg). Considerar el cambio a dasatinib, nilotinib o un estudio clínico.

No hematológica-Hepática

Grado 2, suspender el medicamento hasta resolver a grado ≤ 1. Reanudar con una reducción del 25 al 33% de la dosis (a no menos de 300 mg). Evaluar la posibilidad de otros medicamentos hepatotóxicos que pudieran estar contribuyendo a la toxicidad, incluido el paracetamol. Considerar el cambio a dasatinib, nilotinib o un estudio clínico.

Grado 3 – 4: Considerar cambio a dasatinib, nilotinib o estudio clínico.

[1] Información de la ficha técnica aprobada por la FDA, disponible en www.fda.gov.

[2] Muchas toxicidades se resuelven de manera espontánea; considerar volver a incrementar la dosis más adelante.

[3] Quintas-Cardama A., Kantarjian H., O'Brien S., *et al. Granulocyte-colony-stimulating factor (filgrastim) may overcome imatinib-induced neutropenia in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia.* Cancer 2004;100(12):2592-2597.

[4] Si bien la epoyetina resulta eficaz, los lineamientos recientes de los Centros para los Servicios de Medicaid y Medicare (CMS – *Centers for Medicaid and Medicare Services*) y la Agencia Reguladora de Alimentos y Medicamentos (FDA – *Food and Drug Administration*) no respaldan el uso de Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEEs) en las neoplasias malignas mieloides.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. **Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

POTENCIALES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE IMATINIB (2 de 3)[6]

MEDICAMENTO	INTERACCIÓN
paracetamol	Imatinib puede causar anomalías en las PFH. Un paciente al que se administraban dosis altas tanto de paracetamol como de imatinib desarrolló insuficiencia hepática y falleció. El uso de paracetamol debe limitarse en los pacientes atendidos con imatinib. En la mayoría de los pacientes esto significa consumir 1,300 mg de paracetamol/día o menos.
aprepitant	Aprepitant inhibe al CYP450 3A4, lo cual incrementa la concentración plasmática de imatinib.
carbamazepina	Carbamazepina induce al CYP450 3A4 y disminuye la concentración plasmática de imatinib. Normalmente es necesario incrementar la dosis de imatinib.
claritromicina	Claritromicina inhibe al CYP450 3A4, lo que aumenta la concentración plasmática de imatinib.
ciclosporina	Imatinib inhibe al CYP450 3A4, lo cual eleva la concentración plasmática de ciclosporina; ello es motivo de preocupación en virtud del estrecho intervalo terapéutico de ciclosporina.
dexametasona	Dexametasona induce al CYP450 3A4, lo que disminuye la concentración plasmática de imatinib. Normalmente es necesario incrementar la dosis de imatinib.
eritromicina	Eritromicina inhibe al CYP450 3A4, lo cual aumenta la concentración plasmática de imatinib.
jugo de toronja	El jugo de toronja puede elevar las concentraciones plasmáticas de imatinib y debe evitarse.
Hypericum perforatum	La hierba de San Juan induce al CYP450 3A4 y puede aminorar la concentración en plasma de imatinib. Es posible que se requiera incrementar la dosis de imatinib en pacientes que consuman hierba de San Juan.
itraconazol	Itraconazol inhibe al CYP450 3A4, lo cual incrementa la concentración plasmática de imatinib.

CYP450 = Citocromo P450; PFH = Pruebas Funcionales Hepáticas.

Potenciales Interacción Farmacológicas, continuación (ver CML-C 3 de 3)

[6] Demetri G.D., Benjamin R., Blanke C.D., *et al. NCCN Task Force Report: Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)–Update of NCCN Clinical Practice Guidelines.* JNCCN 2007;5(suppl2):S1-S31.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. **Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

POTENCIALES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE IMATINIB (3 de 3)[6]

MEDICAMENTO	INTERACCIÓN
ketoconazol	Ketoconazol inhibe al CYP4350 3A4, lo cual incrementa la concentración plasmática de imatinib.
fenobarbital	Fenobarbital induce al CYP450 3A4, lo que disminuye la concentración en plasma de imatinib. Normalmente es necesario aumentar la dosis de imatinib.
fenitoína	Fenoitoína induce al CYP450 3A4, lo cual reduce la concentración plasmática de imatinib. Normalmente es necesario elevar la dosis de imatinib.
pimozida	Imatinib inhibe al CYP450 3A4, lo que incrementa la concentración en plasma de pimozida. Esto es motivo de preocupación, en virtud del estrecho intervalo terapéutico de pimozida.
rifabutina	Rifabutina induce al CYP450 3A4, lo cual aminora la concentración plasmática de imatinib. Normalmente es necesario incrementar la dosis de imatinib.
rifampina	Rifampina induce al CYP450 3A4, lo cual reduce la concentración en plasma de imatinib. Normalmente es necesario aumentar la dosis de imatinib.
rifapentina	Rifapentina induce al CYP450 3A4, lo que disminuye la concentración plasmática de imatinib. Normalmente es necesario incrementar la dosis de imatinib.
simvastatina	Imatinib inhibe al CYP450 3A4, lo cual eleva la concentración en plasma de simvastatina. Puede precisarse un ajuste de la dosis de simvastatina.
warfarina	Warfarina es metabolizada por las isoenzimas CYP 2C9 y CYP 3A4 del citocromo P450. La administración de warfarina con imatinib podría causar un ascenso en la disponibilidad de warfarina. A los pacientes que requieran anticoagulación se les deberá administrar heparina o heparina de bajo peso molecular en vez de warfarina.

CYP450 = Citocromo P450; PFH = Pruebas Funcionales Hepáticas.

[6] Demetri G.D., Benjamin R., Blanke C.D., *et al. NCCN Task Force Report: Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)–Update of NCCN Clinical Practice Guidelines.* JNCCN 2007;5(suppl2):S1-S31.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. **Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

CRITERIOS DE RESPUESTA CITOGENÉTICA, HEMATOLÓGICA Y MOLECULAR[1]

Respuesta citogenética[2]
- Completa – Ausencia de metafases positivas al Ph.[1]
- Mayor – 0% - 35% de metafases positivas al Ph (completa + parcial).
- Parcial – 1% - 34% de metafases positivas al Ph.
- Menor – 35% - 90% de metafases positivas al Ph.

Respuesta hematológica completa
- Normalización completa de las biometrías hemáticas de sangre periférica con cifras de leucocitos $< 10 \times 10^9$/l.
- Recuento de plaquetas $< 450 \times 10^9$/l.
- Ausencia de células inmaduras como mielocitos, promielocitos o blastos en la sangre periférica.
- Ausencia de signos y síntomas de patología con la desaparición de la esplenomegalia palpable.

Respuesta hematológica parcial

Los mismos criterios que para respuesta hematológica completa, excepto por:
- Presencia de células inmaduras.
- Recuento de plaquetas < 50% de los valores previos al tratamiento, pero $> 450 \times 10^9$/l.
- Esplenomegalia persistente, pero < 50% del nivel previo al tratamiento.

Respuesta molecular
- Respuesta molecular completa – ARNm del BRC-ABL indetectable por medio de RCP-TI.
- Respuesta molecular mayor – reducción del ARNm del BCR-ABL ≥ 3 log.

[1] Adaptado, con autorización de Faderl S. *et al.: Chronic myelogenous leukemia: Biology and therapy.* Ann Intern Med. 1999;131:207-219. El Colegio Americano de Médicos-Sociedad Americana de Medicina Interna (*American Collage of Physicians – American Society of Internal Medicine*) no se responsabiliza por la precisión de la traducción.

[2] Debe examinarse un mínimo de 20 metafases.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. **Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

MANEJO DE LA TOXICIDAD DE DASATINIB[1] (1 de 2)

Hematológica

- Neutropenia grado 3 - 4 (cuenta absoluta de neutrófilos [CAN] < 500/mm^3): Suspender el medicamento hasta alcanzar una CAN ≥ 1,000/mm^3, reanudar a la dosis de inicio original si la recuperación ocurre dentro de los primeros siete días o reducir un nivel de dosis si CAN < 500/mm^3 por más de siete días.
- Trombocitopenia grado 3 - 4 (recuento de plaquetas < 50,000/mm^3): Suspender el medicamento hasta alcanzar una cifra de plaquetas ≥ 50,000/mm^3, reanudar a la dosis de inicio original si la recuperación ocurre dentro de los primeros siete días o reducir un nivel de dosis si las cifras de plaquetas < 25,000/mm^3 por más de siete días.
- En la fase acelerada y la fase blástica los pacientes pueden presentar citopenias relacionadas con el padecimiento. Si la citopenia no está relacionada con la patología, suspender el medicamento hasta alcanzar una CAN ≥ 1,000/mm^3 y un recuento de plaquetas ≥ 20,000/mm^3, reanudar a la dosis de inicio original o reducir un nivel de dosis si la citopenia persiste. Si la citopenia está asociada con la leucemia, considerar el incremento de la dosis a 180 mg al día.
- Pueden utilizarse factores de crecimiento en combinación con dasatinib en los pacientes con neutropenia y trombocitopenia resistentes.
- Anemia grado 3 – 4.[2]

Intervenciones específicas

- Los eventos de retención de líquidos (ascitis, edema, derrame pleural y pericárdico) se manejan con diuréticos, tratamiento sintomático.
- Derrame pleural/pericárdico: diuréticos, interrupción de la dosis. Si el paciente presenta síntomas significativos, considerar un tratamiento breve con esteroides (prednisona 20 mg/día x 3); una vez resueltos, reducir la dosis un nivel.
- Cefalea: tratamiento sintomático.
- Malestar GI: tomar el medicamento con los alimentos y un vaso de agua grande.
- Diarrea: tratamiento sintomático.
- Exantema: esteroides tópicos o sistémicos, reducción, interrupción o suspensión permanente de la dosis.

No hematológica

- Grado 3:
  - ➤ Usar las intervenciones específicas atrás enumeradas.
  - ➤ En caso de ausencia de respuesta a las medidas sintomáticas, tratar como Grado 4.
- Grado 4:
  - ➤ Suspender el medicamento hasta la resolución a grado 1 ó mejor y entonces considerar reanudar a un menor nivel de dosis dependiendo del grado de severidad del evento inicial o cambiar a nilotinib.

Niveles de Dosis (fase crónica)		
0	100 mg	Al día
-1	80 mg	Al día

Niveles de Dosis (fase acelerada o fase blástica)		
0	140 mg	Al día
-1	100 mg	Al día
-2	80 mg	Al día

[1] Información de la ficha técnica aprobada por la FDA, disponible en www.fda.gov.

[2] Si bien la epoyetina resulta eficaz, los lineamientos recientes de los Centros para los Servicios de Medicaid y Medicare (CMS – *Centers for Medicaid and Medicare Services*) y la Agencia Reguladora de Alimentos y Medicamentos (FDA – *Food and Drug Administration*) no respaldan el uso de Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEEs) en las neoplasias malignas mieloides.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. **Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

POTENCIALES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE DASATINIB (2 de 2)[1]

Medicamentos que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de dasatinib

Inhibidores del CYP3A4: Dasatinib es un sustrato del CYP3A4. El uso concomitante de dasatinib y agentes que inhiben el CYP3A4 (*v.gr.*, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina) pueden incrementar el grado exposición a dasatinib y deberán evitarse. En los pacientes tratados con dasatinib, debe planearse un monitoreo estrecho de la toxicidad y considerarse una reducción posológica cuando no pueda evitarse la administración sistémica de un inhibidor poderoso del CYP3A4.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de dasatinib

Inductores del CYP3A4: Los agentes que inducen la actividad del CYP3A4 pueden aminorar las concentraciones de dasatinib en plasma. En los pacientes en quienes están indicados los inductores del CYP3A4 (*v.gr.*, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital) deben emplearse agentes alternativos con un potencial inferior de inducción enzimática. Si es preciso administrar dasatinib con un inductor del CYP3A4, deberá considerarse un incremento de la dosis de dasatinib. La hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede reducir las concentraciones plasmáticas de dasatinib de manera impredecible. Los pacientes medicados con dasatinib no deberán consumir hierba de San Juan.

Antiácidos: Datos preclínicos demuestran que la solubilidad de dasatinib es dependiente del pH. Debe evitarse la administración simultánea de dasatinib con antiácidos. Si es necesario un tratamiento antiácido, la dosis del antiácido deberá de administrarse cuando menos dos horas antes o dos horas después de la administración de la dosis de dasatinib.

Antagonistas H2/Inhibidores de la Bomba de Protones: Es probable que la supresión a largo plazo de la secreción de ácidos gástricos mediante antagonistas H2 ó inhibidores de la bomba de protones (*v.gr.*, famotidina y omeprazol) reduzca la exposición a dasatinib. No se recomienda el uso concomitante de antagonistas H2 ó de inhibidores de la bomba de protones con dasatinib. Debe considerarse el empleo de antiácidos en vez de antagonistas H2 ó inhibidores de la bomba de protones en los pacientes tratados con dasatinib.

Medicamentos cuya concentración plasmática puede verse alterada por dasatinib

Sustratos del CYP3A4: Dasatinib es un inhibidor del CYP3A4 dependiente del tiempo. Por lo tanto, los sustratos del CYP3A4 de los cuales se sabe que el índice terapéutico es estrecho, como alfentanilo, astemizol, terfenadina, cisaprida, ciclosporina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus o los alcaloides ergóticos (ergotamina, dihidroergotamina) deben administrarse con cautela en los pacientes tratados con dasatinib. El jugo de toronja puede elevar las concentraciones plasmáticas de dasatinib y debe ser evitado.

[1]Información de la ficha técnica aprobada por la FDA, disponible en www.fda.gov.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. **Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

MANEJO DE LA TOXICIDAD DE NILOTINIB[1] (1 de 2)

Prolongación del Intervalo QT

- ECGs con un QTc > 480 mseg: Suspender el medicamento si los niveles séricos de potasio y magnesio se encuentran por debajo del límite inferior normal; corregir con complementos hasta alcanzar los límites normales. Reanudar dentro de las dos semanas subsecuentes a la dosis previa (400 mg dos veces al día) si el QTcF resulta inferior a 450 mseg y se encuentra dentro de un margen de 20 mseg respecto a la basal. Si el QTcF se ubica entre 450 y 480 mseg al cabo de dos semanas, reanudar con una dosis reducida (400 mg una vez al día). Tras la reducción de la dosis, si el QTcF retorna a > 480 mseg, nilotinib ha de suspenderse permanentemente. Debe obtenerse un ECG siete días después de cualquier ajuste posológico a fin de monitorear el QTc.

Hematológica

- Neutropenia grado 3 - 4 (cuenta absoluta de neutrófilos [CAN] < 1,000/mm^3): Suspender el medicamento hasta alcanzar una CAN ≥ 1,000 mm^3, reanudar a la dosis previa (400 mg dos veces al día) si la recuperación ocurre dentro de dos semanas o reducir la dosis a 400 mg una vez al día si la CAN se mantiene < 1,000/mm^3 por más de dos semanas.
- Trombocitopenia grado 3 - 4 (recuento de plaquetas < 50,000/mm^3): Suspender el medicamento hasta alcanzar una cifra de plaquetas ≥ 50,000/mm^3, reanudar a la dosis previa si la recuperación ocurre dentro de dos semanas o reducir la dosis a 400 mg una vez al día si el recuento de plaquetas se mantiene < 50,000/mm^3 por más de dos semanas.
- Pueden emplearse factores de crecimiento en combinación con nilotinib en los pacientes con neutropenia y trombocitopenia resistentes.
- Anemia grado 3 – 4.[2]

Intervenciones específicas

- Cefalea: Tratamiento sintomático.
- Náusea: Tratamiento sintomático.
- Diarrea: Tratamiento sintomático.
- Exantema: Esteroides tópicos o sistémicos, reducción, interrupción o suspensión permanente de la dosis.

No hematológica

- Grado 3: Usar las intervenciones específicas antes enumeradas. En caso de ausencia de respuesta a las medidas sintomáticas, tratar como Grado 4.
- Grado 4: Suspender el medicamento hasta la resolución a grado 1 ó mejor y entonces reanudar a un nivel reducido de la dosis (400 mg una vez al día). Si fuera clínicamente adecuado, considerar elevar la dosis a 400 mg dos veces al día.

No hematológica – Hepática

- Niveles séricos elevados de lipasa, amilasa, bilirrubina y/o transaminasas hepáticas (grado ≥ 3): Suspender el medicamento hasta que los niveles séricos regresen a grado ≤ 1. Reanudar nilotinib a 400 mg una vez al día.

[1] Información de la ficha técnica aprobada por la FDA, disponible en www.fda.gov.

[2] Si bien la epoyetina resulta eficaz, los lineamientos recientes de los Centros para los Servicios de Medicaid y Medicare (CMS – *Centers for Medicaid and Medicare Services*) y la Agencia Reguladora de Alimentos y Medicamentos (FDA – *Food and Drug Administration*) no respaldan el uso de Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEEs) en las neoplasias malignas mieloides.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. **Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

POTENCIALES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS CON NILOTINIB[1] (2 de 2)

Medicamentos que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de nilotinib

Inhibidores del CYP3A4: Nilotinib es un inhibidor competitivo del CYP3A4. La administración concomitante de inhibidores poderosos del CYP3A4 (*v.gr.*, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) puede incrementar el grado de exposición sistémica a nilotinib y deberán evitarse. Se recomienda interrumpir el tratamiento con nilotinib cuando el paciente requiera de la administración sistémica de un inhibidor poderoso del CYP3A4. De no ser posible interrumpir nilotinib, ha de considerarse disminuir la dosis y está indicado un monitoreo estrecho a fin de detectar cualquier prolongación del intervalo QT. Si se suspende la administración del inhibidor del CYP3A4, la posología de nilotinib deberá aumentarse tras un periodo de reposo farmacológico.

Inhibidores de la Glucoproteína P (PgP, ABCB1): Nilotinib es un sustrato de la glucoproteína P transportadora de eflujo (Pgp, ABCB1). Cuando nilotinib se administra con medicamentos que inhiben la Pgp, las concentraciones de nilotinib tienden a aumentar. Nilotinib debe utilizarse con precaución cuando se administre concomitantemente con inhibidores de la Pgp.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de nilotinib

Inductores del CYP3A4: Los agentes que inducen la actividad del CYP3A4 pueden aminorar las concentraciones de nilotinib en plasma. Debe evitarse el uso concomitante de inductores poderosos del CYP3A4 (*v.gr.*, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital). Los pacientes tratados con nilotinib no deben utilizar la hierba de San Juan. Cuando nilotinib deba administrarse con un inductor del CYP3A4, ha de considerarse un incremento en la posología de nilotinib, dependiendo de la tolerancia del paciente. La dosis de nilotinib debe reducirse a la indicada tras la suspensión de la administración de inductores del CYP3A4.

Medicamentos cuya concentración plasmática puede verse alterada por nilotinib

Nilotinib es un inhibidor de Pgp, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y UGT1A1 humanos que potencialmente eleva las concentraciones de los fármacos que son eliminados por dichas enzimas. Además, nilotinib puede inducir a las isoformas CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9 y, por lo tanto, reducir las concentraciones de los agentes que son eliminados por tales enzimas. En consecuencia, los agentes que son sustratos de dichas enzimas y que poseen un índice terapéutico estrecho deberán administrarse con cautela a los pacientes atendidos con nilotinib. El jugo de toronja puede incrementar las concentraciones plasmáticas de nilotinib y debe evitarse.

[1]Información de la ficha técnica aprobada por la FDA, disponible en www.fda.gov.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. **Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

CONSIDERACIONES IMPORTANTES RESPECTO A NILOTINIB[1]

- Nilotinib prolonga el intervalo QT. Se han reportado muertes súbitas en pacientes tratados con nilotinib.
- Nilotinib no debe administrarse a pacientes con hipopotasemia, hipomagnesemia o síndrome de QT prolongado. La hipopotasemia o la hipomagnesemia han de corregirse previamente a la administración de nilotinib y deberán monitorearse periódicamente.
- Deben evitarse los medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT y los inhibidores potentes del CYP3A4.
- Los pacientes han de evitar ingerir alimentos dos horas antes y una hora después de tomar la dosis.
- Usar con precaución en pacientes con deficiencia hepática.
- Deben obtenerse ECGs a fin de monitorear el QTc en la basal, siete días tras el inicio y periódicamente en lo sucesivo, así como después de cualquier ajuste posológico.

[1]Información de la ficha técnica aprobada por la FDA, disponible en www.fda.gov.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. **Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

MANEJO DE LA TOXICIDAD DE INTERFERÓN

Manejo:
- Depresión: antidepresivos (*v.gr.*, fluoxetina, paroxetina).
- Función tiroidea: monitorear cada seis meses en caso de fatiga notoria.
- Pruebas funcionales pulmonares en caso de disnea.

Modificación de la dosis:
- Toxicidad en el SNC:
  - ➤ Cambios en la memoria.
  - ➤ Problemas de concentración.
  - ➤ Fatiga grado 2 – 3.

Suspender permanentemente IFN si el paciente presenta:
- Tendencias suicidas.
- Parkinsonismo.
- Anemia hemolítica autoinmunitaria.
- Toxicidad pulmonar, cardiaca (poco frecuentes).
- Cualquier toxicidad grado 3 que no responda a la reducción posológica.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. **Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

DEFINICIONES DE FASE ACELERADA

Criterios de Sokal *et al*[1]	Criterios del Registro Internacional de Trasplante de Médula Ósea[2]	Criterios Utilizados en el Centro Oncológico M.D. Anderson[3]	Criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)[4]
• ≥ 5% de blastos en sangre periférica o médula. • > 20% de basófilos. • Recuento de plaquetas ≥ 1,000 x 10^9/l a pesar del tratamiento adecuado. • Evolución clonal. • Presencia frecuente de neutrófilos tipo Pelger-Huet, eritrocitos nucleados, fragmentos de megacariocitos nucleares. • Fibrosis del colágeno medular. • Anemia o trombocitopenia no relacionada con el tratamiento. • Esplenomegalia progresiva. • Tiempo de duplicación de leucocitos < 5 días • Fiebre idiopática.	• Cifra de leucocitos difícil de controlar con hidroxiurea o busulfano. • Tiempo acelerado de duplicación de leucocitos (< 5 días). • ≥ 10% de blastos en sangre periférica o médula ósea. • ≥ 20% de blastos y promielocitos en sangre periférica o médula ósea. • ≥ 20% de basófilos y eosinófilos en sangre periférica. • Anemia o trombocitopenia que no responde a hidroxiurea o busulfano. • Trombocitosis persistente. • Evolución clonal. • Esplenomegalia progresiva. • Desarrollo de mielofibrosis.	• ≥ 15% de blastos en sangre periférica. • ≥ 30% de blastos y promielocitos en sangre periférica. • ≥ 20% de basófilos en sangre periférica. • Recuento de plaquetas ≤ 100 x 10^9/l no relacionada con el tratamiento. • Evolución clonal. Adaptado con autorización de Faderl S., *et al. Chronic myelogenous leukemia: Biology and therapy.* Ann Intern Med 1999; 131:207-219. El Colegio Americano de Médicos-Sociedad de Medicina Interna no se responsabiliza por la precisión de la traducción.	• 10 - 19% de los glóbulos blancos en la sangre periférica y/o de las células nucleadas de la médula ósea son blastos. • ≥ 20% de basófilos en sangre periférica. • Trombocitopenia persistente (< 100 x 10^9/l) no relacionada con el tratamiento o trombocitosis persistente (> 1,000 x 10^9/l) que no responde a la terapia. • Volumen creciente del bazo e incremento creciente en las cifras de glóbulos blancos que no responden al tratamiento. • Evidencia citogenética de evolución clonal.

[1] Sokal J.E., Baccarani M., Russo D., *et al. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia.* Semin Hematol 1988;25(1):49-61

[2] Savage D.G., Szydlo R.M., Chase A., *et al. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: The effects of differing criteria for defining chronic phase on probabilities of survival and relapse.* Br J Haematol 1997;99:30-35.

[3] Kantarjian H.M., Deisseroth A., Kurzrock R., *et al. Chronic myelogenous leukemia: A concise update.* Blood 1993;82:691-703.

[4] Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Vardiman J.W. (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* IARC Press: Lyon 2008.

Regresar a Progresión de la Enfermedad (CML - 7)

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. **Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

DEFINICIONES DE CRISIS BLÁSTICA

Criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)[1]	Registro Internacional de Trasplante de Médula Ósea[2]
• ≥ 20% de blastos entre los leucocitos de la sangre periférica o las células nucleadas de la médula ósea. • Proliferación extramedular de blastos. • Grandes focos o conglomerados de blastos en la biopsia de medula ósea.	• ≥ 30% de blastos en la sangre, en la medula ósea o en ambas. • Infiltrados extramedulares.

[1] Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Vardiman J.W. (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* IARC Press: Lyon 2008.

[2] DeVita V.T., Hellman S. *et al.: Cancer: Principles and Practice of Oncology, 6th Edition.* Vol 2., pgs. 2433-2447, 2001, Lippincott, Williams & Wilkins©

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. **Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Discusión

Categorías de Evidencia y Consenso de la NCCN

Categoría 1: La recomendación se basa en evidencia de alto nivel (*v.gr.*, estudios controlados con asignación aleatoria) y existe un consenso uniforme de la NCCN.

Categoría 2A: La recomendación se basa en evidencia de nivel más bajo y existe un consenso uniforme de la NCCN.

Categoría 2B: La recomendación se basa en evidencia de nivel más bajo y no existe un consenso uniforme de la NCCN (pero no hay desacuerdo importante).

Categoría 3: La recomendación se basa en cualquier nivel de evidencia, pero refleja un desacuerdo importante.

Todas las recomendaciones son de categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Panorama general

La leucemia mielógena crónica (LMC) constituye el 15% de todas las leucemias en los adultos. La mediana de la edad al momento del inicio de la enfermedad es de 67 años; sin embargo, la LMC se presenta en todos los grupos etarios (estadísticas de SEER [*Surveillance Epidemiology and End Results* – Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales]). En 2009, se estima que 5,050 casos serán diagnosticados en los EUA y 470 pacientes fallecerán a causa de la enfermedad.[1]

La LMC es una enfermedad de las células madre hematopoyéticas, caracterizada por una tranlocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 que genera la formación del cromosoma Filadelfia (cromosoma Ph [*Philadelphia*]). Dicha traslocación t(9;22) se traduce en la fusión cabeza con cola del gen de la región de ruptura de conglomerados (BCR – *Breakpoint Cluster Region*) en el fragmento q11 del cromosoma 22 con el gen de la leucemia murina de Abelson (*ABL*) situado en la región q34 del cromosoma 9.[2] Se considera que el gen producto de la fusión (*BCR-ABL*) desempeña un papel fundamental en el desarrollo inicial de la LMC.

El gen *BCR-ABL* codifica una proteína ($p210^{BCR-ABL}$) con actividad tirosina cinasa no regulada. Dicha proteína contiene dominios NH_2-terminal del *BCR* y los dominios COOH-terminal del *ABL*. Puede producirse otra proteína de fusión, p190, pero esto sucede por lo general en el entorno de la leucemia linfocítica aguda Ph-positiva (LLA). El potencial oncogénico de las proteínas de fusión *BCR-ABL* se ha validado por su capacidad para transformar a las células progenitoras hematopoyéticas tanto *in vitro* como *in vivo*.

Los mecanismos mediante los cuales $p210^{BCR-ABL}$ promueve la transición de un estado benigno a un estado maligno no se han comprendido plenamente. Sin embargo, la unión de secuencias de *BCR* a *ABL* genera tres cambios funcionales críticos: (1) la proteína abl se vuelve constitutivamente activa como una proteína tirosina cinasa enzimática; (2) se atenúa la actividad de unión proteína-ADN de abl; y (3) se acrecienta la unión de abl con los microfilamentos de actina del citoesqueleto. Dichos efectos aumentan la proliferación, afectan la diferenciación y bloquean la apoptosis.

La LMC se manifiesta en tres fases distintas (fase crónica, acelerada y blástica) y normalmente se diagnostica en la fase crónica. Sin embargo, la determinación del perfil de expresión génica ha mostrado una correlación cercana entre las expresiones génicas de la fase acelerada y la crisis blástica. La mayoría de los cambios genéticos en la progresión ocurren en la transición de la fase crónica a la fase acelerada.[3] La activación de la vía de señalización beta-catenina de los precursores de granulocitos macrófagos en la LMC (lo cual incrementa la actividad de autorrenovación y el potencial leucémico de dichas células) puede representar también un evento biopatológico clave en la evolución a la crisis blástica en la LMC.[4] La LMC en fase crónica no tratada

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

eventualmente progresará a la fase avanzada de la enfermedad en 3 - 5 años.[5]

Los lineamientos de la NCCN para la LMC analizan el manejo clínico tanto de la fase crónica como de las fases avanzadas de la LMC y el monitoreo de la respuesta a la terapia.

Tratamiento con Inhibidores de la Tirosina Cinasa (TKI) para la LMC

Mesilato de imatinib

Mesilato de imatinib (anteriormente conocido como STI-571) es un inhibidor selectivo de la tirosina cinasa de la proteína bcr-abl.[6,7] Los estudios iniciales con imatinib mostraron un notorio efecto como segunda línea terapéutica en pacientes en fase crónica que habían fallado al tratamiento con interferón o en sujetos con enfermedad en etapas más avanzadas (fase acelerada o crisis blástica).[8] Tras un seguimiento de cinco años, se observó una respuesta citogenética completa (RCC) en el 41% de los sujetos y el 44% de los individuos siguen bajo imatinib. Las tasas estimadas de supervivencia libre de progresión (SLP) a la fase acelerada o la fase blástica y de supervivencia global (SG) a seis años ascendieron al 61% y al 76%, respectivamente.[9]

En el estudio IRIS (*International Randomized Study of Interferon and ST1571* – Estudio Internacional de Interferón y ST1571 con Asignación Aleatoria) se evaluó a pacientes de nuevo diagnóstico. En dicho estudio, 1,106 participantes se distribuyeron al azar a un tratamiento inicial con imatinib 400 mg al día o con interferón-alfa más citarabina a dosis baja.[10] Se permitió el cruce en caso de falla terapéutica o intolerancia al mismo. Con una mediana de seguimiento de 19 meses, la tasa de respuesta citogenética mayor (RCM) a 18 meses fue del 87.1% en el grupo con imatinib *versus* el 34.7% en el grupo de control. El índice estimado de RCC se situó en el 76.2% con imatinib y en el 14.5% con interferón ($P < 0.001$). La tasa estimada de supervivencia libre de progresión a un estado más avanzado de la enfermedad ascendió al 96.7% en el brazo con imatinib y al 91.5% en el brazo bajo interferón ($P < 0.001$). Además de su eficacia significativamente superior, imatinib también fue mucho mejor tolerado que la combinación de interferón más citarabina.

En mayo de 2001, la FDA (*Food and Drug Administration* – Agencia Reguladora de Alimentos y Medicamentos) aprobó por primera vez el mesilato de imatinib para las etapas avanzados de la LMC. En diciembre de 2002, con base en los resultados del estudio IRIS, la FDA aprobó imatinib para la primera línea de tratamiento de pacientes con LMC.

Ahora se encuentran disponibles datos de seguimiento a largo plazo del ensayo IRIS.[11,12] Con una mediana de seguimiento de 60 meses, la estimación de las tasas acumuladas de RCC entre las personas bajo imatinib ascendieron al 69% a 12 meses y al 87% a 60 meses. Únicamente el 7% de los participantes había progresado a la fase acelerada de la LMC o a crisis blástica. La SG fue del 89% a 60 meses en el caso de los individuos atendidos con imatinib como terapia inicial.[11] Dichos datos confirman los elevados índices de respuesta duradera con imatinib en una amplia proporción de los pacientes. Sin embargo, en razón del alto índice de cruces (90%) de interferón-alfa a mesilato de imatinib dentro del primer año de la prueba, el beneficio de una supervivencia favorable a mesilato de imatinib *versus* interferón no pudo demostrarse en el ensayo IRIS. En comparaciones históricas, la ventaja de supervivencia resultó significativamente superior con imatinib frente a interferón.[13,14] La supervivencia libre de eventos (SLE) estimada a siete años, la SLP a las fases acelerada o blástica y la SG fueron del 81%, el 93% y el 86%, respectivamente.[12] Las mejores tasas observadas en lo que concierne a RCM y RCC ascendieron al 89% y al 82%, respectivamente. El índice de respuesta molecular mayor (RMM) se ubicó del 85 - 90% a los 5 - 6 años en los pacientes que siguieron respondiendo a imatinib. Dichos resultados demuestran que el tratamiento continuo de la LMC en fase crónica con imatinib induce respuestas duraderas en una amplia proporción de los sujetos con una tasa decreciente de recidiva.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Mesilato de imatinib por lo general resulta bien tolerado. Entre las toxicidades grado 3 ó 4 reportadas comúnmente se encuentran la neutropenia y la trombocitopenia. Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia comprenden los trastornos gastrointestinales, edema, exantema y dolencias musculoesqueléticas, pero ninguno de ellos condujo a la suspensión del tratamiento.[15] Se ha detectado hipofosfatemia en una pequeña cantidad de pacientes, con cambios asociados en el metabolismo óseo y mineral.[16] Las toxicidades hematológicas y no hematológicas causadas por imatinib, así como las intervenciones específicas recomendadas por el grupo de expertos se sintetizan en el algoritmo. La eritropoyetina y filgrastim han mostrado eficacia en los individuos que desarrollan anemia y neutropenia inducidas por imatinib, respectivamente.[17,18] No obstante, los lineamientos recientes de los Centros para los Servicios de Medicaid y Medicare (CMS) y la FDA no respaldan el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESAs) en las neoplasias malignas mieloides. El manejo de las toxicidades de imatinib se resume en CML-C.

Cardiotoxicidad

En un estudio reciente, se vinculó el tratamiento con imatinib a largo plazo con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y cardiotoxicidad.[19] No obstante, ello parece ocurrir muy poca frecuencia, como lo demostró el reciente análisis de 1,276 pacientes atendidos con imatinib en el Centro Oncológico M.D. Anderson.[20] Tras una mediana de seguimiento de 47 meses, se encontró que 22 (1.7%) individuos presentaron ICC durante la terapéutica con imatinib. De dichos pacientes, trece habían sido medicados previamente con agentes cardiotóxicos. Los autores concluyeron que la ICC es poco habitual entre los sujetos bajo imatinib y sus tasas de incidencia son similares a las que se observan en la población general. Las personas con antecedentes cardiacos deben ser monitoreadas cuidadosamente. Para los pacientes sintomáticos se recomienda un tratamiento médico intensivo.

Dasatinib

Dasatinib (conocido anteriormente como BMS-354825) es un poderoso inhibidor de la cinasa abl disponible por la vía oral, similar a imatinib, pero con la ventaja adicional de que puede unirse tanto a la conformación activa como a la inactiva del dominio de abl cinasa. Como resultado, dasatinib resulta activo contra casi todas las mutaciones del *BCR-ABL* resistentes a imatinib *in vitro*.[21]

En un estudio fase I de incremento de dosis, dasatinib indujo respuestas hematológicas y citogenéticas en pacientes con LMC o LLA Ph-positiva que no podían tolerar o eran resistentes a imatinib.[22] Dicho resultado condujo a la puesta en marcha de varios ensayos fase II (Actividad Inhibidora de la Tirosina Cinasa Src/abl: Estudios de Investigación de Dasatinib [START – *Src/abl Tyrosine Kinase Inhibition Activity: Research Trials of Dasatinib*]) de dasatinib en individuos con leucemias Ph-positivas resistentes o intolerantes a imatinib.
La resistencia a imatinib se definió como la incapacidad para alcanzar una respuesta hematológica completa (RHC) en 3 - 6 meses o la ausencia de RCM al cabo de 12 meses o progresión de la enfermedad tras una respuesta previa. Dasatinib se administró a 70 mg dos veces al día de manera continua. Se permitió la interrupción del tratamiento y modificaciones a la dosis para el manejo de la progresión de la enfermedad o de la toxicidad tras el primer ciclo terapéutico.

En el estudio START-C, pacientes con LMC en fase crónica, resistentes o con intolerancia a imatinib, fueron medicados con dasatinib (70 mg dos veces al día).[23] Un resultado inicial de dicha prueba, en lo concerniente a 186 pacientes, reveló que se observó una RHC en el 90% de los sujetos. Dasatinib también indujo una RCM en el 52% de los individuos; únicamente el 2% de las personas progresaron o fallecieron después de haber logrado una RCM. Tras un seguimiento de ocho meses, la tasa de supervivencia libre de progresión ascendió al 92%. Los datos de un seguimiento extendido a dos años confirmaron que dasatinib induce respuestas citogenéticas duraderas en los pacientes con LMC en fase crónica.[24] Después de un seguimiento de 24 meses, se observaron RHC, RCM, RCC y RMM en el 91%, el 62%, el 53% y el 47% de los individuos, respectivamente.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

La supervivencia global y la supervivencia libre de progresión a 24 meses se ubicaron en el 94% y 80%, respectivamente.[24]

Datos de seguimiento reportados por Baccarani y colegas han confirmado la durabilidad de las respuestas citogenéticas con dasatinib.[25] A dos años de seguimiento, entre los pacientes resistentes a imatinib, la mediana del tiempo hasta la RCM y la RCC fue de 2.9 meses y 5.5 meses, respectivamente. Entre los sujetos intolerantes a imatinib, la mediana de los tiempos para lograr una RCM y una RCC resultó en ambos casos de 2.8 meses. La mayoría de las personas resistentes a imatinib (84% en el caso de la RCM y 86% en el de la RCC) e intolerantes a imatinib (97% para la RCM y 98% en lo que atañe a la RCC) habían mantenido sus respuestas a 24 meses.[25]

El estudio START-A evaluó la seguridad y la eficacia de dasatinib (70 mg dos veces al día) en pacientes con LMC en fase acelerada resistentes o intolerantes a imatinib.[26] A ocho meses de seguimiento (en lo que corresponde a los primeros 107 sujetos inscritos en el ensayo) se logró una respuesta hematológica mayor (RHM) en el 64% de los pacientes, una RCM en el 33% de la población tratada y el 76% de los individuos permanecía libre de progresión.[26] Los datos del seguimiento de la cohorte completa de 174 pacientes han confirmado la eficacia y la seguridad de dasatinib en personas con LMC en fase acelerada resistentes o intolerantes a imatinib.[27] Las tasas de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global a 12 meses ascendieron al 66% y al 82%, respectivamente. Kantarjian y colaboradores reportaron recientemente que la administración de dasatinib una vez al día a una dosis de 140 mg exhibe una eficacia similar a la de la administración de 70 mg dos veces al día y con un perfil superior de seguridad.[28]

La eficacia de dasatinib en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib con LMC en crisis blástica mieloide (CBM) o en crisis blástica linfoide (CBL) se evaluó en los estudios START-B y START-L, respectivamente.[29] Entre las personas con CBM-CBL, el 32% había obtenido una RHM en el seguimiento a seis meses, cifra que aumentó al 34% tras un seguimiento a ocho meses y se mantuvo a 12 meses de seguimiento.[30] El 31% de los sujetos logró una RCM. En el grupo de LMC-CBL, el 31% mostró una RHM en el seguimiento a 6 meses y dicha tasa se incrementó al 35% tras 12 meses de seguimiento.[30] Después de un seguimiento mínimo de 12 meses, se alcanzó una RCM en el 33% (LMC-CBM) y el 52% (LMC-CBL) de los individuos y la RCC se logró en el 26 y el 46% de los pacientes, respectivamente.[30] Las medianas de SLP y SG entre los sujetos con CBM fueron de 6.7 y 11.8 meses respectivamente. En los pacientes con CBL, las correspondientes tasas de supervivencia se ubicaron en 3.0 y 5.3 meses respectivamente. Recientemente, los datos de un seguimiento a dos años del estudio CA180-035 demostraron que dasatinib 140 mg una vez al día exhibe una eficacia equivalente y un mejor grado de seguridad frente a 70 mg dos veces al día en pacientes con LMC en fase blástica.[31]

Dasatinib indujo repuestas citogenéticas y hematológicas en una cantidad significativa de pacientes con LMC resistente a imatinib (todas las fases) y también fue bien tolerado en todos los estudios mencionados. Dasatinib estuvo asociado con una significativa pero reversible inhibición de la agregación plaquetaria que puede contribuir a los episodios hemorrágicos en algunos pacientes que reciben el agente.[32] Los eventos adversos no hematológicos fueron de leves a moderados y las citopenias, si bien resultaron más frecuentes, fueron manejables con la modificación de la dosis. El manejo de las toxicidades de dasatinib se describe en CML-E.

El derrame pleural puede ser un efecto adverso de dasatinib. Recientemente, Quintas-Cardama y colegas del M.D. Anderson Cancer Center llevaron a cabo un análisis de pacientes con LMC tratados con dosis variables de dasatinib en estudios fase I y fase II.[33] Se registró derrame pleural en el 29% de los sujetos con LMC en fase crónica, en el 50% de las personas con LMC en fase acelerada y en el 33% de los individuos con LMC en fase blástica. El derrame pleural condujo a la interrupción de la administración en el 83% de los pacientes y en el 71% de los sujetos con derrame pleural fue necesario reducir la dosis. Los pacientes con antecedentes cardiacos,

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

hipertensión y quienes reciben dasatinib 70 mg dos veces al día enfrentan mayores riesgos de desarrollar derrame pleural. Tanto el monitoreo estrecho como la intervención oportuna son esenciales para continuar el tratamiento con dasatinib.

En junio de 2006, con base en los resultados favorables de los cuatro ensayos fase II de brazo único antes mencionados, la FDA aprobó dasatinib (70 mg dos veces al día) para uso en pacientes con LMC resistentes o intolerantes a imatinib.

En un estudio reciente de optimización posológica con asignación aleatoria, dasatinib 100 mg administrado una vez al día mostró una eficacia equivalente a la de 70 mg dos veces al día y asimismo estuvo asociado con una menor incidencia de derrame pleural de cualquier grado (7% *vs.* 16%) y de trombocitopenia grado 3/4 (22% *vs.* 37%) en pacientes con LMC en fase crónica resistentes o intolerantes a imatinib.[34] En un menor número de sujetos se hizo necesario interrumpir la dosis (51% *vs.* 68%), la reducción de la dosis (30% *vs.* 55%) y la suspensión relacionada con toxicidad (16% *vs.* 23%). Los datos del seguimiento a tres años confirmaron la eficacia de dasatinib 100 mg al día en pacientes con LMC en fase crónica.[35]
A 36 meses, la SLP y la SG ascendieron al 73% y al 87%, respectivamente. Las tasas de RCC fueron del 39%, el 45% y el 50% a 6, 12 y 24 meses, respectivamente.

Con base en los resultados de dicha prueba, la FDA ha aprobado 100 mg una vez al día como la posología inicial para los pacientes con LMC en fase crónica. La dosis inicial recomendada para los individuos con LMC en fase acelerada o fase blástica se ha modificado recientemente a 140 mg una vez al día.

La eficacia y la seguridad de dasatinib como primera línea de tratamiento en pacientes con LMC en fase crónica sin terapia previa están siendo evaluadas en un estudio fase II en curso.[36] A una mediana de seguimiento de 24 meses, el 98% de los pacientes evaluables había logrado una RCC. En una comparación histórica, las tasas de RCC a 3, 6 y 12 meses resultaron equiparables a las obtenidas con imatinib a dosis alta y superiores a las alcanzadas con la posología convencional de imatinib. La RMM se logró en el 34% a 12 meses y en el 48% a 18 meses. Dasatinib a una mediana de dosis de 100 mg al día como primera línea terapéutica estuvo asimismo asociado con un perfil de seguridad favorable. En la actualidad, se están realizando estudios con asignación aleatoria a gran escala a fin de comparar dasatinib 100 mg una vez al día con imatinib 400 mg una vez al día en pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente.

Nilotinib
Nilotinib (conocido anteriormente como AMN107) es un nuevo inhibidor altamente selectivo de la tirosina cinasa de bcr-abl disponible por la vía oral que exhibe una potencia superior a la de imatinib (de 20 a 50 veces más potente en líneas celulares resistentes a imatinib y de 3 - 7 veces más potente en líneas celulares sensibles a imatinib). En un estudio fase I, se encontró que nilotinib resulta activo en la LMC resistente a imatinib con un perfil de seguridad favorable.[37]

Subsecuentemente a dicho ensayo, un estudio abierto fase II evaluó la seguridad y la eficacia de nilotinib en pacientes con LMC en fase crónica y en fase acelerada resistentes o intolerantes a imatinib. Nilotinib se administró a una dosis de 400 mg dos veces al día. El criterio de valoración de la eficacia en la LMC en fase crónica fue la RCM y el criterio de valoración en la LMC en fase acelerada fue la RHM. Recientemente se reportaron los resultados de un análisis preliminar efectuado en 280 pacientes con LMC en fase crónica tras seis meses de seguimiento.[38] Se observó una RCM en el 48% de los pacientes y una RCC en el 31%. Los resultados del seguimiento a largo plazo de dicha prueba confirmaron que tales respuestas fueron duraderas, sin que se percibiera ningún cambio en el perfil de seguridad.[39] Tras un seguimiento mínimo de 19 meses, se detectaron RHC y RCM en el 94% y el 59% de los pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo hasta la RCM fue de 2.8 meses. Las respuestas fueron duraderas y el 78% de los individuos mantuvo la RCM a 24 meses. La tasa estimada de SG fue del 88% a 24 meses y la SLP a 18 meses ascendió al 67%.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

En los pacientes con LMC en fase acelerada se observó una respuesta hematológica en el 47% de los pacientes y una RCM en el 29%. El índice de supervivencia global entre los 119 participantes al cabo de doce meses de seguimiento ascendió al 79%. Los eventos adversos no hematológicos fueron en su mayoría de leves a moderados.[40] Se presentaron aumentos de la bilirrubina y la lipasa de grado 3 ó superior en el 9% y el 18% de los pacientes. Los resultados del seguimiento a largo plazo confirmaron que nilotinib induce respuestas rápidas y duraderas con un perfil favorable de riesgo/beneficio en los pacientes con LMC en fase acelerada con intolerancia o resistencia previa a imatinib.[41] La mediana de la duración del tratamiento fue de 272 días. Se observaron respuestas hematológicas confirmadas en el 56% de los pacientes y el 31% exhibió una RHC (el 30% de los pacientes resistentes a imatinib y el 37% de los individuos intolerantes a imatinib lograron una RHC). La mediana del tiempo hasta la primera respuesta hematológica se ubicó en un mes y ésta continuaba a 24 meses en el 54% de los pacientes. El 32% y el 20% de los pacientes lograron una RCM y una RCC, respectivamente. Las respuestas citogenéticas también resultaron duraderas y el 70% de las personas seguía con una RCM a los 24 meses y el 83% de los pacientes permanecía con una RCC a los 12 meses. La SG estimada a 24 meses ascendió al 67%.

Sólo en raras ocasiones nilotinib estuvo asociado con retención de líquidos, edema o calambres musculares. Se reportó neutropenia y trombocitopenia (grado 3 - 4) únicamente en el 29% de los pacientes con LMC en fase crónica. Se observaron incrementos en los niveles de lipasa y bilirrubina, hipofosfatemia e hiperglucemia de grados 3 ó 4 en el 17%, el 8%, el 16% y el 12% de los pacientes con LMC en fase crónica, respectivamente. No obstante, dichas anomalías fueron transitorias y clínicamente asintomáticas. El manejo de las toxicidades de nilotinib se detalla en CML-F.

La prolongación del QTc constituyó una reacción adversa no hematológica asociada con nilotinib que pudo manejarse con la reducción de la dosis. El etiquetado de nilotinib contiene una advertencia de caja negra respecto al riesgo de la prolongación del intervalo QT y se han informado casos de muerte cardiaca súbita en pacientes medicados con nilotinib. Las anomalías electrolíticas deberán corregirse antes de iniciar el tratamiento con imatinib y deberán monitorearse periódicamente. Deben evitarse los medicamentos que prolongan el intervalo QT. Deben obtenerse electrocardiogramas (ECGs) en la basal y luego periódicamente, así como después de cualquier ajuste de la dosis a fin de monitorear el intervalo QTc (CML-G).

En octubre de 2007, la FDA aprobó nilotinib (400 mg dos veces al día) para el tratamiento de la LMC en fase crónica y fase acelerada positiva al cromosoma Filadelfia en pacientes adultos resistentes o intolerantes a un tratamiento previo con imatinib.

Asimismo, nilotinib ha mostrado actividad en un grupo de individuos con LMC en fase blástica. Los datos de seguridad y eficacia correspondientes a 136 pacientes de un estudio fase II mostraron que se observaron RHC, RCM y RCC en el 11%, el 40% y el 29% de los participantes, respectivamente.[42] La supervivencia global a 12 meses fue del 42%. Sin embargo, más de la mitad de los individuos suspendieron el tratamiento debido a la progresión de la enfermedad. Nilotinib aún no ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con LMC en fase blástica.

La eficacia y la seguridad de nilotinib como primera línea terapéutica en pacientes en fase crónica temprana se evaluó en un estudio multicéntrico fase II conducido por el Grupo de Trabajo para la LMC del GIMEMA (*Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto* - Grupo Italiano de Trastornos Hematológicos del Adulto).[43] A una mediana de seguimiento de 210 días, en la población de intención de tratamiento, la tasa de RHC a tres y a seis meses ascendió al 100% y al 98%, respectivamente. El índice de RCC a puntos temporales análogos fue del 78% y el 96%, respectivamente. El 3% de los sujetos logró una RMM al cabo de un mes de tratamiento, pero dicha proporción se incrementó aceleradamente en el transcurso de seis meses (22%, 59% y 74% tras dos, tres y seis meses, respectivamente) y únicamente un individuo con la mutación T315I progresó a la fase acelerada-blástica a 6 meses.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Tratamiento con TKI y la Concepción

En estudios con animales se ha demostrado que Imatinib es teratogénico y embriotóxico. Existen algunos reportes en la literatura que indican que las mujeres a las que se administra imatinib al momento de la concepción pueden experimentar embarazos normales.[44-50] Pye y colegas recientemente reportaron el resultado de los embarazos de 180 mujeres expuestas a imatinib durante la gestación. El 50% de los embarazos con resultados conocidos fueron normales y el 10% de los embarazos con resultados conocidos presentaron anomalías fetales.[44] Dieciocho embarazos terminaron en aborto espontáneo. En otro reporte de Ault y colaboradores, de las 10 mujeres que suspendieron imatinib a causa del embarazo, seis mostraron un incremento en la cantidad de metafases Ph-positivas. Sólo tres mujeres presentaron una RCC 18 meses después de reanudar la terapia.[45]

No se cuenta con datos que indiquen que imatinib es genotóxico. Sin embargo, en estudios con animales la espermatogénesis se vio deteriorada. En la experiencia clínica, la fertilidad masculina parece preservarse en los pacientes medicados con imatinib.[51] No obstante, existen reportes aislados de oligospermia en hombres medicados con imatinib.[52,53]

También se ha demostrado que dasatinib produce toxicidades fetales en animales, pero se desconoce el efecto de la exposición durante la concepción y el embarazo en los humanos. Cortes y colegas reportaron recientemente los resultados de embarazos ocurridos entre 16 mujeres atendidas con dasatinib.[54] Entre los ocho pacientes femeninos que se embarazaron durante el tratamiento con dasatinib, se reportaron abortos inducidos en tres casos y dos casos presentaron aborto espontáneo. El resultado y la evolución del embarazo en tres mujeres resultaron normales. Entre los ocho pacientes masculinos medicados con dasatinib cuyas parejas se embarazaron durante el tratamiento, se reportó un embarazo normal en siete casos y el resultado fue desconocido en un caso.

Nilotinib produjo toxicidades embrionarias y fetales en animales. No existen datos que describan el resultado del embarazo en mujeres bajo nilotinib.

Hoy en día no se cuenta con suficiente evidencia que favorezca la continuación del tratamiento con imatinib, dasatinib o nilotinib durante el embarazo. El beneficio potencial de la terapia con TKI para la madre o el riesgo potencial para el feto deben evaluarse cuidadosa e individualmente antes de la administración de imatinib, dasatinib o nilotinib en las mujeres embarazadas. Los hombres que deseen procrear han de considerar la criopreservación de espermatozoides previa al inicio de la terapéutica con TKI.

Interacciones Farmacológicas

Imatinib

Imatinib es metabolizado predominantemente en el hígado por las enzimas del citocromo P450 CYP3A4 ó CYP3A5. Los medicamentos que inducen los niveles de las enzimas CYP3A4/5 pueden disminuir los niveles terapéuticos de imatinib. Los agentes inductores de CY3A4/5 tales como los anticonvulsivos y los esteroides deberán ser usados con precaución en los pacientes bajo imatinib y han de explorarse alternativas adecuadas a fin de maximizar el resultado terapéutico. Por el contrario, los medicamentos que inhiben la actividad de la enzima CYP3A4 y los fármacos que son metabolizados por las enzimas CYP3A4/5 podrían producir un incremento en los niveles plasmáticos de imatinib. Asimismo, imatinib es un inhibidor débil de las isoenzimas CYP2D6 y CYP2C9; por lo tanto, los medicamentos que son metabolizados por dichas enzimas (*v.gr.*, warfarina) deben administrarse con cautela. Ver CML-C para las potenciales interacciones farmacológicas con imatinib.

Dasatinib

Dasatinib es metabolizado profusamente en el hígado, principalmente por el CYP3A4. Los inductores del CYP3A4 pueden disminuir la concentración plasmática de dasatinib. Los inhibidores del CYP3A4 y los medicamentos que son metabolizados por dicha enzima pueden

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

incrementar la concentración de dasatinib. Por lo tanto, debe evitarse la administración concomitante con inhibidores o inductores del CYP3A4. Si no puede evitarse la coadministración, debe planearse un ajuste posológico y un monitoreo estrecho de la toxicidad. Además, la solubilidad de dasatinib depende del pH y la supresión a largo plazo de la secreción de ácidos gástricos reduce la exposición a dasatinib. No se recomienda el uso concomitante con antagonistas H2 ni con inhibidores de la bomba de protones (IBPs). Ver CML-E para las potenciales interacciones farmacológicas con dasatinib.

Nilotinib

Nilotinib también es metabolizado por la isoenzima CYP3A4 y los medicamentos que inducen la CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de nilotinib. Si es necesario administrar nilotinib con un inductor de CYP3A4, debe contemplarse un incremento de la dosis. La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 puede elevar la concentración de nilotinib. Si no puede evitarse la coadministración, deberá interrumpirse la administración de nilotinib o considerarse una reducción a la dosis. Asimismo, nilotinib es un inhibidor competitivo de CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y UGT1A1, lo cual potencialmente incrementa las concentraciones de los agentes que son eliminados por tales enzimas. Ver CML-F para las potenciales interacciones farmacológicas con dasatinib.

LMC en Fase Crónica

Estudios Diagnósticos Iniciales

El grupo de expertos recomienda las siguientes pruebas como parte de la evaluación inicial de los pacientes con LMC en fase crónica (CML-1):

- Anamnesis y exploración física
- Biometría hemática completa (BHC)
- Recuento de plaquetas
- Perfil bioquímico
- Aspiración y biopsia de médula ósea

Antes de iniciar el tratamiento, así como para evaluar la respuesta al tratamiento, se recomiendan estudios citogenéticos de la médula ósea y una medición de los niveles de transcritos *BCR-ABL* por medio de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RCP-TI) (CML-A).[55] Se recomiendan pruebas citogenéticas convencionales para los estudios diagnósticos iniciales puesto que detectan anomalías cariotípicas distintas al cromosoma Ph.

Para los estudios diagnósticos iniciales es preferible la médula ósea, no sólo a fin de proporcionar un análisis morfológico, sino también para detectar las anomalías cromosómicas indetectables si se usa la sangre periférica. Si no es factible obtener médula ósea, una FISH (*Fluorescence in situ Hybridation* – Hibridación por Fluorescencia in situ) en una muestra de sangre periférica con sondas dobles para los genes *BCR y ABL* constituye un método aceptable al objeto de confirmar el diagnóstico de LMC.

Los pacientes negativos al *BCR-ABL* no padecen LMC. Dichos pacientes enfrentan un pronóstico significativamente más adverso que los sujetos con enfermedad *BCR-ABL*-positiva.[56] Por lo tanto, los pacientes con enfermedad *BCR-ABL*-negativa ameritan una evaluación más profunda a fin de detectar otros padecimientos. Las personas cuyas células muestran positividad al *BCR-ABL* (mediante análisis cariotípico, FISH o técnicas moleculares) son el punto focal de los presentes lineamientos de la NCCN.

Tratamiento Primario

Los lineamientos de la NCCN recomiendan el tratamiento primario con mesilato de imatinib para los individuos con un diagnóstico nuevo de LMC en fase crónica, positiva al cromosoma Ph o al *BCR-ABL*. Debe analizarse con el paciente la opción de participar en un estudio clínico. Los centros afiliados a la NCCN opinan que interferón ya no debe considerarse como terapia inicial en la LMC, a la luz de excelentes resultados a largo plazo con imatinib. En las personas medicadas con interferón, entre el 10% y el 15% lograron una RCC con una mediana de supervivencia superior a los diez años; algunos de dichos pacientes de hecho pueden estar curados. No obstante,

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

dada la discreta magnitud de dicho porcentaje, la mayoría de los miembros del grupo de expertos opinaron que tales datos favorables a interferón no superaban a las significativas ventajas observadas con imatinib. Mesilato de imatinib a una dosis convencional de 400 mg al día es una recomendación de categoría 1 para el tratamiento inicial de la LMC (CML-1).

En los casos aislados de pacientes con intolerancia a imatinib, puede considerarse el tratamiento con interferón o PEG-interferón o la participación en una prueba clínica. En estudios fase II/III, interferón pegilado alfa 2a y alfa 2b ha mostrado ser activo como terapia inicial en pacientes con LMC en fase crónica.[57,58]

Imatinib a dosis alta

La mayoría de los pacientes conservan niveles variables de enfermedad molecular residual con la dosis de imatinib de 400 mg. Por lo tanto, varios estudios han evaluado los efectos de imatinib a dosis alta en personas de nuevo diagnostico.[59,60,61] En una serie de casos, 114 pacientes de nuevo diagnóstico fueron tratados con imatinib 400 mg dos veces al día.[59] Se observó una RCM en el 96% de los sujetos y una RCC en el 90%. Frente a la dosis convencional de imatinib, la dosis alta estuvo asociada con una tasa de RCC (P = 0.0005), un índice de RMM (RCPc < 0.05%; P = 0.00001) y una tasa de respuesta molecular completa (bcr-abl indetectable; P = 0.001) significativamente superiores. Imatinib a dosis alta fue bien tolerado, pero produjo mielosupresión con mayor frecuencia; no obstante, el 82% de los pacientes continuó el tratamiento bajo 600 mg o más de imatinib al día. Con una mediana de seguimiento de 15 meses, ningún individuo había progresado a fase acelerada o a fase blástica. Se reportaron resultados similares en un estudio de seguimiento a largo plazo que incluyó a pacientes de tres ensayos secuenciales.[62]

El estudio TOPS (*Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity* – Optimización y Selectividad del Inhibidor de Tirosina Cinasa) es un ensayo abierto fase III con asignación aleatoria que comparó la eficacia de una posología inicial más elevada de imatinib contra la dosis convencional de imatinib en personas con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente. Dicho estudio asignó aleatoriamente a 476 pacientes a imatinib a dosis alta (800 mg) o a imatinib con la dosis convencional (400 mg).[60] Los resultados del ensayo mostraron que una cantidad significativamente mayor de los pacientes con imatinib a dosis alta obtuvieron una RMM a tres y a seis meses, pero no a 12 meses, en comparación con imatinib a la posología convencional. El tiempo hasta la RMM y la RCC resultó más acelerado en el brazo con la dosis alta frente al brazo con la dosis convencional. A 12 meses, las tasas de RMM y RCC en una población de intención de tratar resultaron superiores en el caso de la dosis de 800 mg, pero dejaron de exhibir diferencias estadísticamente significativas (RMM: 46% *vs.* 40%, respectivamente; RCC: 70% *vs.* 66%, respectivamente). En los pacientes con altos puntajes de riesgo conforme a los criterios de Sokal, los índices de RMM a 12 meses fueron del 41% en el caso de imatinib a dosis alta frente al 26% en el caso de la dosis convencional. El logro precoz de la RMM se correlacionó con niveles plasmáticos mínimos de imatinib a un mes. Los individuos con concentraciones bajas de imatinib (1,165 ng/ml o inferiores) tardaron más en lograr una RMM que los sujetos con concentraciones elevadas (1,165 ng/ml o superiores).[60] A 12 meses, el 85% de los pacientes en el grupo con 400 mg al día recibían la dosis asignada aleatoriamente en comparación con el 62% de los sujetos en el brazo con 800 mg al día.[60]

Hughes y colegas también reportaron respuestas superiores (la RMM a 12 y a 24 meses fue del 55% y el 77%, respectivamente) en pacientes con imatinib 600 mg como dosis inicial frente a pacientes tratados con menos de 600 mg (la RMM a 12 y a 24 meses se ubicó en el 32% y el 53%, respectivamente).[61]

La eficacia de imatinib a dosis alta (800 mg) como primera línea de tratamiento en pacientes con LMC en fase crónica con riesgo intermedio y alto de Sokal, ha sido evaluada por el grupo de trabajo para la LMC de GIMEMA y el grupo a cargo del Estudio de la Red Europea de Leucemia (*European LeukemiaNet Study*), respectivamente.[63,64] Los resultados del estudio fase II llevado a cabo por el grupo de trabajo para la LMC de GIMEMA indicaron que

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

imatinib a dosis alta resulta eficaz en la inducción de respuestas citogenéticas y moleculares rápidas en pacientes con riesgo intermedio de Sokal.[63] Las tasas de respuesta a 12 meses resultaron superiores a las documentadas en el estudio IRIS en el caso de los individuos con riesgo intermedio tratados con imatinib 400 mg. El Estudio de la Red Europea de Leucemia, el cual distribuyó al azar a pacientes con alto riesgo de Sokal a fin de recibir 800 mg ó 400 mg de imatinib, no mostró ningún beneficio significativo en favor de imatinib a dosis alta.[64] La RCC a un año fue del 64% y el 58% en lo que se refiere a la dosis alta y la dosis convencional de imatinib, respectivamente. No se detectaron diferencias en las tasas de RCC a tres y a seis meses ni en las tasas de respuesta molecular en ningún momento.
Se requieren estudios adicionales y un seguimiento a largo plazo de los estudios en curso a fin de determinar si ha de implementarse imatinib a dosis alta como primera línea de tratamiento para todos los pacientes de nuevo diagnóstico o para un subconjunto de pacientes bajo una modalidad adaptada al riesgo.

Resistencia a imatinib

Resistencia Primaria

La resistencia hematológica primaria a la terapia con imatinib (incapacidad para lograr una remisión hematológica dentro de los tres a seis meses del inicio del tratamiento) es muy poco frecuente en los pacientes diagnosticados recientemente con LMC Ph-positiva en fase crónica, en tanto que la resistencia citogenética primaria (incapacidad para lograr cualquier nivel de respuesta citogenética a seis meses, una RCM a 12 meses o una RCC a 18 meses) resulta evidente entre el 15% y el 25% de los individuos.

Los datos disponibles indican que una concentración plasmática inadecuada de imatinib puede constituir una de las causas de la resistencia primaria.[65,66,67] Gambacorti-Passerine y colegas observaron que la unión excesiva de imatinib a la proteína plasmática AGP (alfa-1-glucoproteína) puede reducir el efecto terapéutico de imatinib.[65] Picard y colaboradores también observaron que los niveles plasmáticos mínimos de imatinib resultaron significativamente superiores en los pacientes que lograron una RCC y una RMM a 12 meses.[66] En un subanálisis del estudio IRIS, los niveles plasmáticos de imatinib tras el primer mes de terapia probaron ser un factor pronóstico significativo de respuesta clínica a largo plazo.[67] No obstante, Ault y colegas informaron recientemente que los niveles plasmáticos de imatinib en pacientes atendidos con distintas pautas posológicas no se correlacionaron con la respuesta al tratamiento.[68] Queda por definirse el valor clínico del monitoreo de los niveles plasmáticos de imatinib.

La sobreexpresión del gen de multirresistencia farmacológica (*MDR1 – Multidrug Resistance Gene*) reduce la concentración intracelular de imatinib, lo cual puede conferir resistencia a imatinib.[69] White y colegas reportaron recientemente que la mayoría de las personas con respuestas deficientes a imatinib muestra un bajo nivel de actividad del transportador 1 de cationes orgánicos (OCT-1 – *Organic Cation Transporter 1*).[70] En su análisis de pacientes incorporados en el estudio TIDEL y TOPS, los participantes con un alto nivel de actividad OCT-1 alcanzaron una excelente respuesta molecular independientemente de la posología, mientras que en los pacientes con un bajo nivel de actividad OCT-1, la respuesta fue dependiente de la dosis en grado alto.[71] Por otra parte, la absorción celular de dasatinib o nilotinib parece ser independiente de la expresión de OCT-1.[72,73]

Resistencia Secundaria

El mecanismo más frecuentemente implicado en la resistencia secundaria es la reactivación de la actividad *BCR-ABL*, lo cual ocurre con mayor frecuencia por mutaciones en el dominio tirosina cinasa abl del gen *BCR-ABL* (las cuales producen cambios de conformación en la proteína de fusión que afectan el sitio de unión de imatinib en la tirosina cinasa) y con menor frecuencia por la amplificación del gen *BCR-ABL* o el incremento en la expresión del gen *BCR-ABL*.[74-81] Las mutaciones puntuales en el dominio cinasa están emergiendo como el mecanismo más habitual.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Entre las mutaciones en el dominio cinasa de bcr-abl, la presencia de la mutación T315I confiere el mayor grado de resistencia a imatinib, dasatinib y nilotinib, en comparación con la resistencia inducida por otras mutaciones. Algunos reportes han sugerido que la mutación T315I está asociada con la progresión de la enfermedad y un bajo nivel de supervivencia.[82,83] En un estudio reciente, Jabbour y colegas informaron que la supervivencia de pacientes con la mutación T315I es dependiente de la etapa de la enfermedad.[84] A una mediana de seguimiento de 29 meses posteriores al tratamiento con imatinib, no se ha alcanzado la mediana de supervivencia en el caso de la LMC en fase crónica (el 87% de los individuos se mantenían vivos al cabo de dos años). En la fase acelerada y en la fase blástica no se observó ninguna diferencia en la supervivencia entre los pacientes con la mutación T315I y los sujetos sin mutaciones.

Las mutaciones en el lazo de unión del fosfato de ATP (lazo P) también se han vinculado con un pronóstico malo entre los pacientes tratados con imatinib.[75,76,85] Un estudio a gran escala en 319 pacientes en fase crónica encontró que cualquier mutación, incluso en ausencia de otros signos de resistencia, estuvo asociada tanto con una pérdida de la RCC como con un riesgo mayor de progresión frente a los sujetos sin mutaciones (riesgo relativo de pérdida de la RCC y de progresión de 3.8 y 3.7 veces, respectivamente). Los individuos con mutaciones en el lazo P estuvieron relacionados con un riesgo de progresión particularmente alto.[85] Sin embargo, Jabbour y colegas no pudieron confirmar tal hallazgo.[86] Las mutaciones en el lazo P resultaron frecuentes en los pacientes con fase acelerada y crisis de fase blástica. En el reporte de Branford y colaboradores, si bien se registró una alta incidencia de mutaciones en fase acelerada, la diferencia en la frecuencia de las mutaciones resultó significativa entre la fase crónica temprana y la fase acelerada en comparación con la observada entre la fase acelerada y la fase crónica tardía.[75] En los estudios START, dasatinib indujo tasas parecidas de respuesta hematológica y citogenética mayores, independientemente de la presencia de mutaciones del lazo P u otras mutaciones en sujetos resistentes a imatinib con LMC en fase acelerada o blástica.[26,29] Tomados en su conjunto, los datos sugieren que la identificación de mutaciones caracteriza a un subgrupo de pacientes que deben monitorearse cuidadosamente.

En el estudio START-C, el 46% de los participantes con LMC resistente a imatinib en fase crónica no eran portadores de mutaciones *BCR-ABL*, lo cual confirma que la resistencia secundaria a imatinib es multifactorial. Entre otros mecanismos que son independientes del *BCR-ABL* se encuentran la activación de la familia de cinasas Src (SFKs) o las evoluciones clonales citogenéticas caracterizadas por anomalías cromosómicas adicionales en las células Ph-positivas.[87,88]

Las evoluciones clonales son consideradas una característica de la LMC en fase acelerada. En un ensayo del Centro Oncológico M.D. Anderson (previo al uso de imatinib), Majlis y colegas analizaron a pacientes que desarrollaron evolución clonal citogenética bajo tratamiento con interferón. Concluyeron que la significancia del pronóstico de la evolución clonal no es uniforme, sino que está relacionada con la anomalía cromosómica específica y con la presencia de otras características de la fase acelerada.[89] Como los factores pronósticos más adversos, en dicha prueba se identificó la presencia de anomalías en el cromosoma 17, la predominancia de metafases anormales (36% o más) y las otras características de la fase acelerada. La evolución clonal está asociada con un mejor pronóstico cuando se le considera como el único criterio para la progresión de la enfermedad en comparación con otras características de la fase acelerada.[90,91] O'Dwyer y colegas identificaron la evolución clonal y la incapacidad para lograr una RCM a seis meses como factores pronósticos adversos en pacientes con LMC en fase crónica atendidos con imatinib.[92]

También se han reportado anomalías citogenéticas en células Ph-negativas en un pequeño subconjunto de pacientes durante el transcurso de la terapia con imatinib.[93-96] La significancia de dichas anomalías cromosómicas es poco clara, pero entre las más comunes se encuentra la trisomía 8, una aberración observada frecuentemente en el síndrome mielodisplásico. Se han registrado únicamente casos aislados de síndrome mielodisplásico o LMA en pacientes con LMC

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

y por lo general se detectaron en personas que habían sido tratadas con interferón, así como con quimioterapia previa. Algunas de dichas anomalías pueden persistir exclusivamente en un pequeño porcentaje de metafases o pueden ser transitorias y desaparecer con la continuación de la terapia en los individuos que han logrado una RCC. En un informe reciente, Deininger y colaboradores concluyeron que el pronóstico global en el caso de los pacientes con LMC Ph-negativa y evolución citogenética clonal en células Ph-negativas era bueno y dependiente de su respuesta a la terapia con imatinib.[97] En pacientes diagnosticados recientemente con LMC en fase crónica medicados con imatinib se detectaron anomalías cromosómicas en células Ph-negativas en el 9% de los sujetos.[98] La más frecuente fue la pérdida del cromosoma Y. La significancia de la pérdida del cromosoma Y en este contexto resulta poco clara. Se ha reportado que dicho fenómeno es un acontecimiento frecuente en los hombres con el proceso de envejecimiento.

Manejo de la Resistencia

Se ha demostrado que el incremento de la posología de imatinib hasta 800 mg al día supera en cierto grado la resistencia primaria, pero la duración de las respuestas ha sido típicamente corta.[99,100,101] Jabbour y colegas evaluaron la eficacia a largo plazo del aumento de la dosis de imatinib tras la falla hematológica o citogenética en 84 pacientes con LMC en fase crónica.[102] Tras una mediana de seguimiento de 61 meses, las tasas estimadas de SLE y SG a 2 y a 3 años fueron del 57% y el 47% y del 84% y el 76%, respectivamente. Asimismo las respuestas fueron duraderas; el 88% de los individuos con una RCM mantuvieron su respuesta por más de dos años. El incremento de la dosis resultó particularmente eficaz en los pacientes con recidiva citogenética que habían logrado una respuesta citogenética con la dosis convencional de imatinib. En dicho grupo de personas, las tasas de RCC y de RCM ascendieron al 73% y al 87%, respectivamente, frente al 52% y el 60% en el caso del grupo general de sujetos con falla citogenética. Tales resultados indican que es poco probable que el aumento de la dosis de imatinib beneficie a los individuos con falla hematológica o a aquéllos que nunca exhibieron una respuesta citogenética con la posología convencional de imatinib.

Kantarjian y colaboradores llevaron a cabo recientemente un análisis retrospectivo de 106 pacientes recién diagnosticados con LMC en fase crónica del estudio IRIS, los cuales fueron medicados con imatinib a una dosis de 400 mg al día y subsecuentemente fueron sometidos a un incremento posológico a 600 mg o a 800 mg al día.[103] Las tasas de SLP a fase acelerada o blástica y de SG fueron del 89% y el 84% tres años después del incremento de la dosis, respectivamente.

Dasatinib y nilotinib han mostrado eficacia en pacientes con LMC en fase crónica resistentes o intolerantes a imatinib.[23,38] La eficacia de imatinib a dosis alta y de dasatinib se evaluaron en un estudio fase II (START-R), en el que 150 personas con LMC resistente a imatinib en fase crónica se asignaron aleatoriamente al recibir 140 mg (70 mg dos veces al día) de dasatinib u 800 mg de imatinib.[104] La mediana de seguimiento fue de 15 meses. Se observó una RHC en el 93% de los sujetos con dasatinib en comparación con el 82% de los pacientes distribuidos al azar a imatinib a dosis alta. Dasatinib también mostró índices superiores de RCM (53% *vs.* 33%, $P = 0.017$) y mayores tasas en la RMM (16 *vs.* 4%, $P = 0.038$). Los índices de respuesta resultaron equivalentes entre imatinib a dosis alta y dasatinib en los individuos que habían fallado al tratamiento con 400 mg de imatinib, en tanto que dasatinib resultó notoriamente superior a imatinib 800 mg si los sujetos habían fallado antes con 600 mg de imatinib. Los datos de seguimiento a dos años del ensayo en cuestión mostraron que la duración de la RCM resultó superior con dasatinib.[105] A 18 meses, el 90% de los sujetos con dasatinib mantenían la RCM en comparación con el 75% de los individuos con imatinib. A 24 meses, el tiempo hasta la falla del tratamiento (proporción de pacientes sin falla: 59% de los sujetos con dasatinib frente a únicamente un 18% de los sujetos con imatinib) y la supervivencia libre de progresión (86% con dasatinib *vs.* 65% con imatinib) resultaron superiores para dasatinib, lo cual indica que dasatinib es un tratamiento eficaz para pacientes con LMC en fase crónica resistente a las dosis convencionales de imatinib.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Varios nuevos agentes en fase de desarrollo clínico han mostrado resultados prometedores en el manejo de los pacientes con la mutación T315I.[106] Recientemente, algunos estudios han reportado la actividad clínica de omacetaxina (OMA; homoharringtonina) en individuos con LMC tras la falla a imatinib, incluidos sujetos con mutaciones del dominio de la cinasa bcr-abl.[107,108]

Una prueba multicéntrica y abierta fase II/III está evaluando la seguridad y la eficacia de omacetaxina en la LMC resistente a imatinib en pacientes con la mutación T315I.[109] Los resultados preliminares de dicho estudio mostraron que el agente es bien tolerado y que produjo respuestas hematológicas y citogenéticas duraderas en personas con LMC en fase crónica con la mutación T315I. Los transcritos de T315I dejaron de ser perceptibles en el 48% de los sujetos en la fase crónica. Se observó una RHC en el 85% de los participantes y el 28% logró respuestas citogenéticas (el 15% RCC y el 10% RCM). La SLP estimada a dos años es del 70%. La mediana de la duración de la RHC, la RCM y la RCC es de 8.9, 6.1 y 7.4 meses, respectivamente.

Monitoreo de la Respuesta en la LMC

El monitoreo de la enfermedad a fin de evaluar la respuesta al tratamiento y de detectar la recidiva temprana es una de las estrategias clave en el manejo de la LMC.[110] Existen tres tipos distintos de respuesta en la LMC (CML-D): respuesta hematológica, citogenética y molecular. Un objetivo ampliamente aceptado en la terapéutica de la LMC es la consecución de una RCC dentro de los 18 meses posteriores al inicio del tratamiento.

Respuesta Hematológica

La respuesta hematológica se define como la normalización de la biometría hemática de la sangre periférica. La RHC se define como la normalización completa de la biometría hemática de la sangre periférica con ausencia de células sanguíneas inmaduras, recuento de leucocitos inferior a 10 x 10^9/l y recuento de plaquetas inferior a 450 x 10^9/l. El paciente se encuentra libre de signos y síntomas de la enfermedad con la desaparición de la esplenomegalia. La respuesta hematológica parcial indica la presencia de células sanguíneas inmaduras y/o recuento de plaquetas inferior al 50% de la cifra previa al tratamiento, pero superior a 450 x 10^9/l y/o esplenomegalia persistente (pero un 50% menos que antes del tratamiento).

Respuesta Citogenética

La respuesta citogenética se determina por la disminución en el número de metafases Ph-positivas, determinado por la aspiración de la médula ósea y la evaluación citogenética. El monitoreo citogenético es la técnica de mayor uso para monitorear la respuesta en los pacientes con LMC. La RCC indica que no hay metafases Ph-positivas. La RCM señala que entre el 0% y 35% de las células aún presentan metafases Ph-positivas y en el caso de la respuesta citogenética parcial, entre el 1% y el 34% de las células presentan metafases Ph-positivas.

Las técnicas de citogenética convencionales para la detección de metafases Ph-positivas son el método de referencia a fin de monitorear las respuestas citogenéticas en la LMC y los análisis de la respuesta en los ensayos clínicos se basan en su mayoría en técnicas de citogenética convencionales. Éstas son ampliamente accesibles y confiables. Sin embargo, la sensibilidad es de aproximadamente un 5% si se examinan únicamente 20 metafases. Si las técnicas de citogenética convencionales no mostraran ninguna metafase analizable, la respuesta citogenética puede evaluarse adicionalmente con técnicas más sensibles, como FISH, aunque los criterios de valoración de la falla a imatinib se han definido con base en análisis por medio de FISH.[111,112] En la FISH se utilizan sondas 5'-*BCR* y 3'-*ABL* y presenta un índice de falsos positivos del 1% al 10%. En las muestras de sangre periférica o en aspirados de médula puede llevarse a cabo una FISH de interfase o de hipermetafase, respectivamente. La FISH de interfase no requiere de la división celular. Es aplicable a una mayor cantidad de células, pero está asociada con un nivel de ruido de fondo del 1 al 5% (dependiendo de la sonda específica utilizada en el ensayo).[113] La FISH de hipermetafase es aplicable exclusivamente a las células en división en la médula ósea. La FISH de hipermetafase es más sensible y puede

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

analizar hasta 500 metafases a la vez.[114] Técnicas como la FISH doble (D-FISH) pueden detectar todas las variantes de traslocaciones del cromosoma Ph y se vinculan asimismo con bajos índices de resultados falso positivos.[115] La FISH también puede ser empleada como complemento a la citogenética convencional hasta que los niveles de FISH resulten inferiores a entre un 5% y un 10%. Dicha técnica deja de ser útil en el monitoreo de reducciones adicionales en los niveles de Ph. En este punto, se precisan técnicas más sensibles.

Las respuestas citogenéticas son indicativas de la efectividad del tratamiento. En el estudio IRIS, la supervivencia libre de progresión (SLP) resultó significativamente superior en el caso de los pacientes que lograron cualquier respuesta citogenética a 6 meses y una RCM a 12 meses, en comparación con los sujetos que no alcanzaron ninguna respuesta citogenética a 6 meses o menos que una RCM a 12 meses.[11] A la mediana de seguimiento de 60 meses, la tasa de SLP resultó superior entre los pacientes que obtuvieron una RCC o una RCP a 12 meses frente a los individuos que no exhibieron una RCM a 12 meses (97%, 93% y 81%, respectivamente). A siete años, de los 456 participantes que lograron una RCC con imatinib, únicamente 15 (3%) habían progresado a la fase acelerada o blástica durante el tratamiento del estudio.[12]

de Lavallade y colegas también identificaron respuestas citogenéticas tras un año de terapia con imatinib como el factor pronóstico principal de la supervivencia global (SG) y la SLP.[116] En el análisis retrospectivo de datos de estudios fase II en pacientes con LMC resistente a imatinib en fase crónica, la SLE resultó superior entre los sujetos que cambiaron a dasatinib tras perder una RCM con imatinib frente a los individuos con dasatinib tras la pérdida tanto de una RCM como de una RHC (89% y 29%, respectivamente).[117]

Los lineamientos de la NCCN recomiendan la evaluación citogenética 6, 12 y 18 meses después de la terapia con imatinib. Si se logra una RCC en cualquiera de los puntos temporales más tempranos, no es necesario repetir la citogenética convencional. Si se detecta una caída persistente, inexplicable, en las biometrías hemáticas en el curso de la terapia, puede ser razonable efectuar una evaluación de la médula ósea y de citogenética a fin de identificar posibles cambios clonales no relacionados con el Ph y cualquier evidencia de mielodisplasia.

Respuesta Molecular

La respuesta molecular se determina por la disminución en la cantidad de ARNm quimérico *BCR-ABL*. La respuesta molecular completa ocurre cuando no existe presencia detectable de ARNm quimérico *BCR-ABL* evaluado mediante RCP-TI. La RMM indica la existencia de una reducción (disminución de 3 log o superior) de ARNm quimérico *BCR-ABL*.

La RCP-TI (Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa) es la prueba más sensible disponible para la determinación del ARNm quimérico *BCR-ABL*. Dicho ensayo mide los niveles de transcritos BCR-AB en la sangre periférica o en la médula ósea y puede detectar una célula de LMC entre ≥ 100,000 células normales. La mayoría de los pacientes tratados inicialmente con imatinib o con alotrasplante lograrán una RCC; sin embargo, un porcentaje inferior obtendrá una respuesta molecular completa identificada por la ausencia de transcritos de ARNm del *BCR-ABL*. Los transcritos de ARNm del *BCR-ABL* normalmente disminuyen lentamente una vez alcanzada la remisión citogenética completa. Por lo tanto, los ensayos mediante RCP-TI son útiles para establecer un *BCR-ABL* basal a fin de monitorear las respuestas moleculares una vez que el paciente ha logrado una RCC.

La técnica de RCP-TI cualitativa reporta los resultados como positivos o negativos. Por contraste, un ensayo de RCP-TI cuantitativo (RCPc) reporta el porcentaje real de transcritos de ARNm del *BCR-ABL*.[118] Otra ventaja de la RPCC es la estrecha correlación entre los resultados obtenidos en la sangre periférica y en la médula ósea, lo

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

cual permite monitorear cantidades mínimas de enfermedad residual sin necesidad de obtener aspirados de la médula ósea.

Varios estudios han reportado la significancia del pronóstico de la respuesta molecular. La RMM está asociada con tasas duraderas de remisión a largo plazo y de SLP subsecuentes al tratamiento con imatinib. El seguimiento a cinco años del ensayo IRIS mostró que ningún paciente que exhibió una RCC y una RMM a 12 meses había progresado a la fase acelerada o a la fase blástica.[11] El índice estimado de SLP a 24 meses ascendió al 100% en el caso de los participantes con una RCC y cuando menos una reducción de 3 log en el nivel de transcritos *BCR-ABL* a 12 meses, en comparación con un 95% entre los individuos con una RCC y una reducción de *BCR-ABL* inferior a 3 log a 12 meses. El seguimiento a seis años del estudio IRIS mostró asimismo que la progresión es muy poco frecuente en las personas que lograron una RMM en cualquier momento durante el tratamiento con imatinib. La tasa estimada de SLE a 72 meses se ubicó en el 98% en el caso de los individuos que presentaron una RMM a 18 meses frente al 89% en quienes no mostraron una RMM en dicho punto temporal.[119] Press y colegas también mostraron incapacidad para obtener al menos una reducción de 2 log en el ARNm del *BCR-ABL* al momento de la RCC o una reducción de 3 log en cualquier momento posterior estuvo asociada con una SLP significativamente más breve.[120] Press y colaboradores también informaron que un incremento mínimo de medio log en el *BCR-ABL* o una pérdida de RMM predice una supervivencia libre de recidiva más pequeña en pacientes que se encontraban en remisión citogenética completa durante la terapia con imatinib.[121]

Las respuestas moleculares asimismo predicen la duración de la RCC. Cortes y colaboradores reportaron que una porción significativamente inferior de pacientes (un 5% con RMM y un 4% con remisión molecular completa) perdieron su RCC frente a un 37% que no alcanzó dichos niveles de respuesta molecular.[122] El grupo de estudio de GIMEMA reportó hallazgos análogos.[123]

Si bien la respuesta molecular temprana es una variable predictiva de tasas de remisión a largo plazo y SLP duraderas, algunos estudios sugieren que no predice una ventaja de supervivencia a largo plazo. En los pacientes que obtuvieron una RCC a 12 ó 18 meses, el alcanzar una respuesta molecular en dichos puntos temporales no afectó la SLP ni la SG.[13,116] Marin y colaboradores también confirmaron que aun cuando los pacientes que no exhibieron una RMM a 18 meses enfrentaron mayores probabilidades de perder la RCC, ello no se tradujo en ninguna diferencia en términos de SLP.[124]

Entre las instituciones y los laboratorios que efectúan la prueba en cuestión, existen diferencias en las técnicas, así como en el uso de diversos controles internos que hacen que la cuantificación de la prueba resulte variable. Se ha realizado un esfuerzo sustancial a fin de homologar las pruebas y los procedimientos de reporte del *BCR-ABL* a través de los laboratorios académicos y privados.[125,126,127] En la actualidad no existen lineamientos específicos para el cambio de la terapia con base en el aumento de los transcritos *BCR-ABL* detectados por medio de PCPc. Los cambios de tratamiento basados exclusivamente en una elevación en el nivel de *BCR-ABL* deben llevarse a cabo únicamente en el contexto de un estudio clínico.

Monitoreo de la Respuesta al Tratamiento con Imatinib

La mayoría de los pacientes a quienes se administra imatinib como terapia inicial para la LMC lograrán una respuesta hematológica completa en tres meses y una respuesta citogenética completa en 6, 12 ó 18 meses. Si no se registran respuestas hematológicas y citogenéticas a los intervalos mencionados anteriormente, debe considerarse un análisis mutacional y evaluar el cumplimiento del paciente respecto al tratamiento con imatinib. Las interrupciones de la terapia y la falta de adherencia a imatinib pueden derivar en resultados clínicos indeseables. La educación del paciente en lo que se refiere a la adherencia a la terapia con imatinib y el monitoreo estrecho de la adherencia del individuo son aspectos fundamentales para obtener respuestas óptimas.[128,129] Los mejores lineamientos para el monitoreo de la respuesta al tratamiento con imatinib se describen en CML-A.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Cuando el paciente parece responder al tratamiento se recomienda la evaluación citogenética a 6 y a 12 meses del inicio de la terapia. Si se alcanza una RCC a 6 meses, no es necesario repetir la evaluación citogenética a 12 meses. Si el sujeto no se encuentra en una remisión citogenética completa a 12 meses, pero ha logrado una remisión citogenética parcial (1 - 35% metafases Ph), se recomienda repetir las pruebas citogenéticas a 18 meses.

Un nivel creciente de *BCR-ABL* puede estar asociado con un aumento en el riesgo de emergencia de mutaciones del *BCR-ABL* en el futuro. La significancia de la elevación de los niveles de transcritos *BCR-ABL* determinada por medio de RCPc fue analizada recientemente por Kantarjian y colaboradores.[130] En dicho análisis, la mayoría de los sujetos con incrementos significativos en la RCPc permanecían con RCC. Únicamente 13 de 116 individuos con aumentos significativos en la RCPc experimentaron una progresión de la LMC; 11 de ellos se encontraban entre quienes perdieron una RMM o nunca alcanzaron una RMM y mostraron un aumento superior a 1 log en la RCPc, lo cual sugiere que dicho grupo de pacientes debe vigilarse más estrechamente y posiblemente evaluarse a fin de detectar posibles mutaciones del dominio cinasa de bcr-abl y ser considerado para intervenciones terapéuticas en fase de investigación.

Los lineamientos recomiendan que la determinación de los niveles de transcritos *BCR-ABL* se midan cada 3 meses cuando el paciente parezca responder a imatinib y cada 3 - 6 meses cuando se alcance una RCC.[131] Si un individuo presenta un nivel creciente de transcritos *BCR-ABL* (incremento de 1 log) con una RMM, ha de repetirse el análisis por RCPc en 1 - 3 meses. Sin una RMM, se recomiendan estudios citogenéticos de la médula ósea.

La identificación de mutaciones confirma el diagnóstico de resistencia a imatinib. El análisis mutacional sería útil para identificar al subconjunto de pacientes que serán elegibles para tratamiento con dasatinib o nilotinib, trasplante alogénico de células madre o un estudio clínico. El análisis mutacional del dominio de la cinasa abl puede aportar información adicional en caso de una respuesta inadecuada (incapacidad para lograr una RHC a tres meses, una respuesta citogenética mínima a seis meses o una RCM a 12 meses) o cualquier signo de pérdida de respuesta (definido como recidiva hematológica o citogenética).

Seguimiento del Tratamiento de los Pacientes con Imatinib

En los casos aislados de pacientes con intolerancia a imatinib a dosis alta, dasatinib, o nilotinib debe considerarse el tratamiento con interferón o PEG-interferón o la participación en un estudio clínico. La participación en un estudio clínico es una opción de tratamiento razonable para las personas con la mutación T315I.

Seguimiento a Tres meses (CML-2)

- Los pacientes que obtienen una remisión hematológica continúan con la misma dosis de imatinib y se reevalúan a seis meses con estudios citogenéticos de la médula ósea.
- Se recomienda dasatinib o nilotinib como una de las opciones terapéuticas en el caso de los pacientes que no presentan remisión hematológica o si se encuentran en recidiva hematológica. Los pacientes deben considerar su participación en estudios clínicos.

Seguimiento a Seis meses (CML-3)

- Los pacientes que logran una RCC, una respuesta citogenética parcial o menor permanecen bajo la misma dosis de imatinib.
- El incremento de la posología de imatinib a una dosis máxima de 800 mg, dependiendo de la tolerancia, representa una opción alternativa para los individuos con una respuesta citogenética menor.
- Los pacientes que no presentan una respuesta citogenética pueden ser cambiados a dasatinib o a nilotinib. Los pacientes deben considerar su participación en estudios clínicos.

Seguimiento a Doce meses (CML-4)

- Si se detecta una RCC o una RCP, se continúa con la misma dosis de imatinib.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

- El aumento de la dosis a un máximo de 800 mg, dependiendo de la tolerancia, es una opción alternativa para los sujetos con una respuesta citogenética parcial.
- Se recomienda emplear dasatinib o nilotinib en el caso de los pacientes con una respuesta citogenética menor o nula. Los individuos deben considerar su participación en estudios clínicos.
- Puede aumentarse la dosis a un máximo de 800 mg, dependiendo de la tolerancia, el uso de dasatinib o nilotinib o la participación en un estudio clínico en el caso de quienes se encuentran en una recidiva citogenética.

Seguimiento a Dieciocho meses (CML-5)

- En las personas que se encuentran en RCC se recomienda continuar con imatinib a la dosis inicial.
- Las opciones terapéuticas en quienes presentan una respuesta citogenética parcial o se encuentran en recidiva citogenética comprenden el aumento de la dosis de imatinib a un máximo de 800 mg, dasatinib o nilotinib o la participación en un estudio clínico.
- Para los que presentan una respuesta citogenética menor o nula se puede considerar dasatinib o nilotinib o la participación en un estudio clínico.

Suspensión Permanente de Imatinib

Imatinib se ha convertido en el tratamiento de referencia de primera línea para los pacientes con LMC. La mayoría de los pacientes con LMC en fase crónica puede alcanzar una RCC. Los resultados del estudio IRIS sugieren que la tasa anual de mortalidad entre las personas con LMC bajo imatinib resulta inferior al 5% en los primeros 5 - 6 años de terapia en comparación con un 10 - 20% en la era previa a imatinib.[132,133] Sin embargo, por lo general la enfermedad recurre si se interrumpe la terapia con imatinib, incluso en los pacientes que lograron una respuesta completa.[134]

Rousselot y colegas han sugerido que la suspensión permanente de imatinib es factible en un subconjunto de pacientes que logran una respuesta molecular completa sostenida.[135] Un reporte reciente del estudio Multicéntrico Interrupción de Imatinib (STIM – *Multicentre Stop Imatinib*) confirmó que es posible detener el tratamiento en los pacientes con una respuesta molecular completa (RMC) sostenida y que ésta puede mantenerse tras la suspensión permanente de imatinib, especialmente en los sujetos que han sido tratados previamente con interferón con un seguimiento a largo plazo.[136] Ross y colaboradores también concluyeron que el retiro de imatinib en individuos con una RMC estable es seguro con un monitoreo molecular estrecho.[137] No obstante, el tamaño de la muestra fue pequeño (*N* = 18) y el seguimiento fue breve. Por lo tanto, los investigadores recomiendan que el retiro de imatinib se lleve a cabo únicamente en el ámbito de un estudio clínico.

Se precisan estudios prospectivos adicionales a fin de determinar la duración óptima del tratamiento con imatinib. Por el momento, no se recomienda la suspensión permanente de la terapia fuera del contexto de un estudio clínico en los pacientes que están respondiendo a imatinib.

Monitoreo de la Respuesta al Tratamiento con Dasatinib o Nilotinib

La respuesta citogenética temprana a los inhibidores de la tirosina cinasa (TKIs – *Tyrosine Kinase Inhibitors*) de segunda generación puede predecir la supervivencia y orientar el tratamiento subsecuente. Tam y colegas analizaron la significancia de la respuesta citogenética en sujetos con dasatinib o nilotinib.[138] Al cabo de 12 meses de terapia, los sujetos que lograron una RCM presentaron una ventaja significativa sobre los que obtuvieron una respuesta citogenética menor o una RHC. Por lo tanto, los pacientes con dasatinib o nilotinib que no exhiben respuestas citogenéticas a tres o a seis meses deben ser considerados para terapias alternativas.

Branford *et al.* y Milojkivic *et al.* reportaron recientemente que la determinación del nivel de transcritos *BCR-ABL* a tres meses tras el cambio podría predecir la respuesta a los TKIs de segunda generación y proporcionar información adicional respecto al valor de continuar el tratamiento con TKIs de segunda generación.[139,140]

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Progresión de la Enfermedad bajo Imatinib

La progresión de la enfermedad se define como la pérdida de una respuesta hematológica o citogenética o la progresión a la fase acelerada o a la fase blástica (linfoide o mieloide).

No se alcanzó un consenso absoluto respecto a la definición de LMC en fase acelerada; por tanto, se proporcionan cuatro definiciones distintas en los lineamientos (CML-1).[141-144] Debe observarse que los estudios clínicos de TKIs han reportado abundantes datos de eficacia utilizando los criterios del Centro Oncológico M.D. Anderson correspondientes a la fase de la enfermedad. En caso de progresión de la enfermedad a fase acelerada después del tratamiento con imatinib, se recomienda el uso de dasatinib o nilotinib, seguido, si es factible, por un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénico (CML-7).

La LMC en fase blástica linfoide es patológicamente similar a la LLA Ph-positiva. Conforme al Registro Internacional de Trasplante de Médula Ósea (IBMTR –*International Bone Marrow Transplant Registry*), la crisis blástica se define como un 30% o un número mayor de blastos en la sangre, en la médula ósea o en ambas, o como la presencia de enfermedad extramedular.[145] También los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para definir la crisis blástica se han incorporado en el algoritmo (CML-J).[144]

En los pacientes en fase blástica mieloide o linfoide se recomienda dasatinib solo o en combinación con quimioterapia, seguido, de ser factible, por TCMH alogénico (CML-7). La terapia de inducción del tipo que se emplea en la LLA resulta adecuada para los sujetos con una crisis blástica linfoide (CBL), en tanto que una terapia de inducción del tipo que se utiliza en la LMA resulta adecuada para los individuos con una crisis blástica mieloide (CBM). Ver Lineamientos de la NCCN para la LMA para opciones terapéuticas. La participación en un estudio clínico es otra opción para todos los pacientes con progresión de la enfermedad.

Se ha demostrado que la adición de imatinib o dasatinib a la quimioterapia mejora el resultado en individuos con LLA Ph-positiva *de novo* o con tratamiento mínimo o de diagnóstico reciente.[146-150] En los sujetos que presentan LLA Ph-positiva *de novo*, puede administrarse imatinib o dasatinib en combinación con quimioterapia o como monoterapia en los individuos que no son candidatos a quimioterapia.

Alotrasplante de Células Madre Hematopoyéticas

El TCMH alogénico es un tratamiento potencialmente curativo para los pacientes con LMC, pero los excelentes resultados con imatinib han puesto entredicho el papel del alotrasplante como primera línea terapéutica. La extensa aplicación del TCMH alogénico se ve limitada por la disponibilidad de donantes y por el alto grado de toxicidad del procedimiento en los pacientes mayores, la cual limita la edad de elegibilidad en muchos centros a personas de menos de 65 años.

Los avances actuales en las fuentes alternativas de donación (como los donantes no emparentados y la sangre del cordón umbilical), la tipificación más precisa de los antígenos leucocitarios humanos (HLA – *Human Leukocyte Antigen*) de los donantes no emparentados y los tratamientos menos tóxicos están ampliando el uso del TCMH. Ahora es posible utilizar trasplantes compatibles de donantes no emparentados en el caso de muchos pacientes con LMC. La llegada de la evaluación del ADN molecular en la tipificación del HLA ha hecho posible una selección rigurosa y estricta de donantes compatibles no emparentados y dicho avance en la tipificación se ha traducido en resultados considerablemente superiores en los trasplantes, de modo que los resultados con donantes no emparentados, plenamente compatibles, se pueden comparar a los obtenidos con donantes emparentados compatibles.[151,152,153]

El uso potencial del trasplante debe ir unido a un monitoreo exacto de la enfermedad, puesto que el riesgo potencial más importante en el retraso del trasplante consiste en “dejar pasar” el intervalo de fase crónica. El resultado es definitivamente superior en los pacientes

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

en fase crónica que reciben trasplantes en comparación con los individuos con enfermedad avanzada; las tasas de supervivencia a cinco años subsecuentes a trasplantes compatibles de donantes emparentados son de aproximadamente el 75%, el 40% y el 10% en los pacientes en fases crónica, acelerada y de crisis blástica, respectivamente.[153]

Las estrategias en fase de investigación en que se utilizan "mini-trasplantes" no mieloablativos han sido las primeras en generar un efecto de injerto *versus* leucemia sin exponer al paciente a la toxicidad asociada con el tratamiento mieloablativo preparatorio. Dichos estudios aún se encuentran en fase de investigación, pero resultan sumamente prometedores y muestran que se pueden lograr remisiones moleculares en las personas con LMC.[154-158]

Existe la preocupación de que el tratamiento previo con imatinib pudiera ejercer un efecto nocivo en los resultados de un trasplante subsecuente, como se implicó anteriormente con busulfán e interferón.[159,160,161] Sin embargo, varias pruebas a gran escala que han examinado el uso de imatinib antes del trasplante no han encontrado ningún incremento significativo en la incidencia de muerte, en la tasa de recidiva ni en la mortalidad no relacionada con la recidiva en comparación con los casos que no fueron tratados con imatinib antes del trasplante.[162-165] Tales datos sugieren que imatinib previo al trasplante no compromete el resultado de un alotrasplante subsecuente. De hecho, datos del IBMTR mostraron que el uso precedente de imatinib está vinculado con un ascenso en la supervivencia en los pacientes que reciben trasplantes en la fase crónica.[149] Algunos estudios han mostrado asimismo que el uso de TKIs de segunda generación antes del TCMH alogénico no afecta el resultado del trasplante ni eleva la toxicidad relacionada con el trasplante.[166,167,168]

Recomendaciones de la NCC para TCMH alogénicos

LMC en fase crónica

Las recomendaciones de la NCCN han variado puesto que los datos de seguimiento a cinco años del estudio IRIS mostraron un excelente beneficio en la supervivencia a favor de imatinib. Ya no se recomienda el TCMH alogénico como primera línea de tratamiento para la LMC en fase crónica. El papel del TCMH en la atención de la LMC debe ser analizado con el paciente (CML-1). El TCMH alogénico se recomienda en los pacientes con la mutación T315I que no responden a imatinib, dasatinib o nilotinib. El trasplante no mieloablativo se encuentra en fase de investigación y debe llevarse a cabo exclusivamente en el contexto de un ensayo clínico.

Se recomienda evaluar al paciente para un TCMH alogénico en el caso de todos los individuos con una respuesta inadecuada (conforme a los criterios descritos a continuación) ante la dosis convencional de imatinib:

- Ausencia de remisión hematológica o en recidiva hematológica a tres meses (CML-2).
- Sin respuesta citogenética a seis meses (CML-3).
- Respuesta citogenética menor o nula o en recidiva citogenética a 12 meses (CML-4).
- Respuesta citogenética parcial, menor o nula, o en recidiva citogenética a 18 meses (CML-5).

Progresión de la enfermedad

El TCMH alogénico es una posibilidad en los pacientes con progresión de la enfermedad durante el tratamiento con imatinib y en el de quienes presentan LMC en fase acelerada o en crisis blástica (CML-7). En los sujetos con progresión de la enfermedad en el curso de la terapia con imatinib, el tratamiento con un ciclo de dasatinib o nilotinib será beneficioso como un "puente" al trasplante.

Seguimiento del tratamiento de los pacientes que reciben TCMH alogénicos

La infusión de linfocitos del donante (ILD) resulta eficaz para inducir remisiones en pacientes con LMC recidivante tras el TCMH alogénico, si bien resulta más eficaz en la fase crónica que en la fase avanzada.[169] La ILD induce remisiones completas en la mayoría de las personas con LMC en las etapas tempranas de la recidiva.[170] Asimismo, la ILD está asociada con complicaciones como la enfermedad injerto-

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

contra-huésped (EICH), con susceptibilidad a las infecciones e inmunosupresión. Los avances en los métodos de detección de transcritos *BCR-ABL* a fin de predecir la recidiva, la administración modificada de linfocitos con la supresión de las células CD8+ y el incremento en la dosis de células T de donante, así como el desarrollo de tratamientos acondicionadores de menor intensidad han batido la incidencia de EICH.[171,172]

Recientemente se ha demostrado que imatinib resulta sumamente eficaz para inducir remisiones, particularmente en los pacientes con LMC en fase crónica en recidiva tras el TCMH alogénico.[173-177] Sin embargo, en un análisis retrospectivo reciente, la supervivencia libre de enfermedad resultó significativamente superior en los pacientes que recibieron ILD frente a los sujetos en el grupo con imatinib.[178] También se registró una tendencia hacia tasas más elevadas de remisiones moleculares completas en el grupo con ILD. Dichas observaciones aún deben ser confirmadas en estudios con asignación aleatoria. En los pacientes que han fallado previamente con imatinib, no existen datos que respalden el uso de imatinib posterior al trasplante. Otros TKIs como dasatinib o nilotinib pueden ser más adecuados. En los pacientes sometidos a TCMH alogénico para fase blástica en primera remisión, resulta razonable recurrir a imatinib o dasatinib como tratamiento de mantenimiento tras el trasplante. Se ha demostrado que dasatinib erradica la leucemia a nivel del SNC.[179]

Recomendaciones de la NCCN

Se recomienda el retiro monitoreado de la inmunosupresión en los pacientes que no se encuentran en remisión o en recidiva citogenética tras el TCMH alogénico. Los pacientes en remisión citogenética después de un TCMH alogénico se mantienen bajo observación con un monitoreo de la RCPc a fin de determinar la presencia o ausencia de *BCR-ABL*. La detección temprana de transcritos *BCR-ABL* por la RCPc tras el trasplante es útil para predecir el resultado y definir opciones terapéuticas ulteriores.[180-183] Una prueba cualitativa de RCP-TI positiva al *BCR-ABL* está relacionada con un alto riesgo de recidiva, especialmente de 6 a 12 meses del trasplante y en el entorno del agotamiento de las células T.[183] Los lineamientos recomiendan el monitoreo con la RCP cada tres meses durante dos años y, posteriormente, cada seis meses por tres años (CML-6).

Se recomienda analizar las opciones de trasplante con un equipo de trasplantes en los pacientes que presentan recidiva citogenética. Imatinib, dasatinib, la ILD o interferón pueden considerarse como opciones terapéuticas alternativas (CML-6). Debe considerarse la participación en un estudio clínico.

Resumen

La LMC es una enfermedad de las células madre hematopoyéticas caracterizada por la presencia del cromosoma Filadelfia (cromosoma Ph) que resulta de la traslocación entre los cromosomas 9 y 22 [t(9;22)].

El desarrollo de mesilato de imatinib, un poderoso inhibidor específico de la tirosina cinasa de bcr-abl ha revolucionado el tratamiento de la LMC. Los resultados del estudio IRIS establecieron la seguridad, la eficacia y el excelente beneficio de supervivencia de imatinib en los pacientes con LMC de nuevo diagnóstico. Mesilato de imatinib es la terapia de referencia como primera línea para la LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, a una dosis inicial estándar de 400 mg al día. En los pacientes en recidiva, pueden administrarse posologías más altas, en caso de ser toleradas. El monitoreo de la respuesta al tratamiento por medio de estudios de citogenética y RCP-TI resulta crucial en la LMC, a fin de evaluar la respuesta al tratamiento y detectar la resistencia. Los lineamientos de la NCCN recomiendan monitorear la respuesta a la terapia con imatinib a 3, 6, 12 y 18 meses.

La resistencia hematológica primaria a imatinib es muy poco frecuente en pacientes con LMC de diagnóstico reciente, en tanto que en el 15 - 25% de los individuos se observa resistencia citogenética primaria. Además, algunas personas eventualmente desarrollarán resistencia secundaria relacionada con la presencia de

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

mutaciones en el gen *BCR-ABL*, lo cual resultará en la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con imatinib. Se ha demostrado que el incremento de la dosis de imatinib supera la resistencia en algunos pacientes con falla citogenética medicados con la posología convencional de imatinib, particularmente en los sujetos con una respuesta citogenética previa. Se ha encontrado que los TKIs como dasatinib y nilotinib en una segunda línea terapéutica son seguros y efectivos en los pacientes con LMC resistentes o intolerantes a imatinib. Dasatinib o nilotinib constituyen una opción terapéutica para aquéllos que progresan a fase acelerada durante el tratamiento con imatinib o para las personas con LMC en fase crónica refractaria a imatinib, en tanto que en los pacientes que progresan a la fase blástica en el curso de la terapia con imatinib sólo se recomienda dasatinib.

El TCMH alogénico, está indicado exclusivamente en los pacientes con respuestas inadecuadas o nulas al tratamiento con imatinib, así como para quienes progresan durante el tratamiento con imatinib. Para la mayoría de los pacientes, una opción razonable es una prueba con dasatinib o nilotinib antes de proceder al TCMH alogénico.

Las opciones de tratamiento para la LMC con inhibidores de la tirosina cinasa dependen de la etapa de la enfermedad, el perfil de efectos secundarios del agente y su efectividad relativa contra las mutaciones del *BCR-ABL*. La disponibilidad de inhibidores de la cinasa más potentes ha ampliado las opciones terapéuticas para la LMC y las perspectivas de los pacientes con LMC siguen siendo promisorias.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Referencias

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin. 2009;59(4):225-249.

2. Faderl SA, Talpaz M, Estrov Z et al. The biology of chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1999;341:164-172.

3. Radich JP, Dai H, Mao M, et al. Gene expression changes associated with progression and response in chronic myeloid leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(8):2794-2799.

4. Jamieson CHM, Ailles LE, Dylla SJ, et al. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. N Engl J Med. 2004;351(7):657-667.

5. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 1999;340(17): 1330-1340.

6. Stone RM. Optimizing treatment of chronic myeloid leukemia: A rational approach. Oncologist. 2004;9(3):259-270.

7. Jabbour E, Cortes JE, Giles FJ, O'Brien S, Kantarjian HM. Current and emerging treatment options in chronic myeloid leukemia. Cancer. 2007;109(11):2171-2181.

8. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med 2002;346:645-652.

9. Hochhaus A, Druker B, Sawyers C, et al. Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha treatment. Blood. 2008;111(3):1039-1043.

10. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;348(11):994 -1004.

11. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2006;355(23):2408-2417.

12. O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, 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 (CMLCP) treated with imatinib (IM). ASH Annual Meeting Abstracts. 2008;112(11):186.

13. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, et al. Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon-{alpha}-based regimens in newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia. Blood. 2006;108(6):1835-1840.

14. Roy L, Guilhot J, Krahnke T, et al. Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-{alpha} plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. Blood. 2006;108(5):1478-1484.

15. Schiffer CA. BCR-ABL Tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med. 2007;357(3):258-265.

16. Berman E, Nicolaides M, Maki RG, et al. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. N Engl J Med. 2006;354(19):2006-2013.

17. Cortes J, O'Brien S, Quintas A et al. Erythropoietin is effective in improving the anemia induced by imatinib mesylate therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. Cancer 2004;100(11):2396-2402.

18. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Granulocyte-colony-stimulating factor (filgrastim) may overcome imatinib-induced neutropenia in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia. Cancer. 2004;100(12):2592-2597.

19. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. 2006;12(8):908-916

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

20. Atallah E, Durand J-B, Kantarjian H, Cortes J. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. Blood. 2007;110(4):1233-1237.

21. Shah NP, Tran C, Lee FY, Chen P, Norris D, Sawyers CL. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. Science. 2004;305(5682):399-401.

22. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H et al. Dasatinib in imatinib resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Eng J Med 2006;354:2531-2541.

23. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. Blood. 2007;109(6):2303-2309.

24. Mauro MJ, Baccarani M, Cervantes F, et al. Dasatinib 2-year efficacy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP) with resistance or intolerance to imatinib (START-C). J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2008;26(15_suppl):7009.

25. Baccarani M, Rosti G, Saglio G, et al. Dasatinib time to and durability of major and complete cytogenetic response (MCyR and CCyR) in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). ASH Annual Meeting Abstracts. 2008;112(11):450.

26. Guilhot F, Apperley J, Kim D-W, et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. Blood. 2007;109(10):4143-4150.

27. Apperley JF, Cortes JE, Kim DW, et al. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: The START A trial. J Clin Oncol. 2009:published online ahead of print Jun 1.

28. Kantarjian H, Cortes J, Kim D-W, et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant toimatinib: 15-month median follow-up. Blood. 2009;113(25):6322-6329.

29. Cortes J, Rousselot P, Kim D-W, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. Blood. 2007;109(8):3207-3213.

30. Cortes J, Kim DW, Raffoux E, et al. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. Leukemia. 2008;22(12):2176-2183.

31. Saglio G, Kantarjian HM, Hochhaus A, et al. Dasatinib 140 mg once daily (QD) demonstrates equivalent efficacy and improved safety compared with 70 mg twice daily (BID) in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase (CML-BP): 2-Year data from CA180-035. ASH Annual Meeting Abstracts. 2008;112(11):3226.

32. Quintas-Cardama A, Han X, Kantarjian H, Cortes J. Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. Blood. 2009;114(2):261-263.

33. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. J Clin Oncol. 2007;25(25):3908-3914.

34. 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(19):3204-3212.

35. Stone RM, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Dasatinib dose-optimization study in chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP): Three-year follow-up with dasatinib 100 mg once daily and landmark analysis of cytogenetic response and progression-free survival (PFS). J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2009;27(15S):7007.

36. Cortes J, O'Brien S, Borthakur G, et al. Efficacy of dasatinib in patients (pts) with previously untreated chronic myelogenous leukemia (CML) in early chronic phase (CML-CP). ASH Annual Meeting Abstracts. 2008;112(11):182.

37. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. N Engl J Med. 2006;354(24):2542-2551.

38. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly 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. 2007;110(10):3540-3546.

39. Kantarjian H, Giles F, Bhalla K, et al. Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) with imatinib (IM) resistance or intolerance: Longer follow-up results of a phase II study. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2009;27(15S):7029.

40. le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. Blood. 2008;111(4):1834-1839.

41. Le Coutre PD, Giles F, Hochhaus A, et al. Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in accelerated phase (CML-AP) with imatinib (IM) resistance or intolerance: Longer follow-up results of a phase II study. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2009;27(15S):7057.

42. Giles FJ, Larson RA, Kantarjian HM, et al. Nilotinib in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast crisis (CML-BC) who are resistant or intolerant to imatinib. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2008;26(15_suppl):7017.

43. Martinelli G, Castagnetti F, Poerio A, et al. Molecular responses with nilotinib 800 mg daily as first-line treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase: Results of a phase II trial of the GIMEMA CML WP. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2009;27(15S):7074.

44. Pye SM, Cortes J, Ault P, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. Blood. 2008;111(12):5505-5508.

45. Ault P, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. J Clin Oncol. 2006;24(7):1204-1208.

46. Heartin E, Walkinshaw S, Clark RE: Successful outcome of pregnancy in chronic myeloid leukemia treated with imatinib. Leukemia Lymphoma 2004;45:1307-1308.

47. AlKindi S, Dennison D, Pathare A: Imatinib in pregnancy. Eur J Haematol. 2005;74:535-537.

48. Ali R, Ozkalemkas F, Ozcelik T, et al: Pregnancy under treatment of imatinib and successful labor in a patient with chronic myelogenous leukemia (CML): Outcome of discontinuation of imatinib therapy after achieving a molecular remission. Leuk Res. 2005; 29:971-973.

49. Prabhash K, Sastry PSRK, Biswas G, et al: Pregnancy outcome of two patients with imatinib. Ann Oncol. 2005;16:1983-1984.

50. Choudhary DR, Mishra P, Kumar R, et al: Pregnancy on imatinib: Fatal outcome with meningocele. Ann Oncol. 2006;17:178-179.

51. Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. Semin Hematol. 2003;40(2 Suppl 2):21-25.

52. Seshadri T, Seymour JF, McArthur GA. Oligospermia in a patient receiving imatinib therapy for the hypereosinophilic syndrome. N Engl J Med. 2004;351(20):2134-2135.

53. Seymour JF, Grigg A, Reynolds J, et al. Two year data from a prospective safety study analyzing the consequences of imatinib mesylate inhibition of sensitive kinases other than bcr-abl in patients with previously untreated chronic phase CML. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2006;108(11):2147.

54. Cortes J, O'Brien S, Ault P, et al. Pregnancy outcomes among patients with chronic myeloid leukemia treated with dasatinib. ASH Annual Meeting Abstracts. 2008;112(11):3230.

55. Guo JQ, Wang JYG, Arlinghaus RB. Detection of BCR-ABL proteins in blood cells of benign phase chronic myelogenous leukemia patients. Cancer Res 1991;51:3048-3051.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

56. Cortes J, Talpaz M, Beran M et al. Philadelphia chromosome negative chronic myelogenous leukemia rearrangement of the breakpoint cluster region: long-term follow-up results. Cancer 1995;75:464-470.

57. Lipton JH, Khoroshko N, Golenkov A, et al. Phase II, randomized, multicenter, comparative study of peginterferon-alpha-2a (40 kD) (Pegasys®) versus interferon alpha-2a (Roferon-A®) in patients with treatment-naïve, chronic-phase chronic myelogenous leukemia. Leukemia and Lymphoma. 2007;48(3):497-505.

58. Michallet M, Maloisel F, Delain M, et al. Pegylated recombinant interferon alpha-2b vs recombinant interferon alpha-2b for the initial treatment of chronic-phase chronic myelogenous leukemia: a phase III study. Leukemia. 2004;18(2):309-315.

59. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S et al. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. Blood 2004;103:2873-2878.

60. Cortes J, Baccarani M, Guilhot F, et al. A Phase III, randomized, open-label study of 400 mg versus 800 mg of imatinib mesylate (IM) in patients (pts) with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) using molecular endpoints: 1-year results of TOPS (Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity) study. ASH Annual Meeting Abstracts. 2008;112(11):335.

61. Hughes TP, Branford S, White DL, et al. Impact of early dose intensity on cytogenetic and molecular responses in chronic phase CML patients receiving 600 mg/day of imatinib as initial therapy. Blood. 2008;112(10):3965-3973.

62. Aoki E, Kantarjian H, O'Brien S, et al. High-Dose (HD) imatinib provides better responses in patients with untreated early chronic phase (CP) CML. ASH Annual Meeting Abstracts. 2006;108(11):2143.

63. Castagnetti F, Palandri F, Amabile M, et al. Results of high-dose imatinib mesylate in intermediate Sokal risk chronic myeloid leukemia patients in early chronic phase: a phase 2 trial of the GIMEMA CML Working Party. Blood. 2009;113(15):3428-3434.

64. Baccarani M, Rosti G, Castagnetti F, et al. Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: a European LeukemiaNet Study. Blood. 2009;113(19):4497-4504.

65. Gambacorti-Passerini C, Zucchetti M, Russo D, et al. Alpha1 acid glycoprotein binds to imatinib (STI571) and substantially alters its pharmacokinetics in chronic myeloid leukemia patients. Clin Cancer Res. 2003;9(2):625-632.

66. Picard S, Titier K, Etienne G, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. Blood. 2007;109(8):3496-3499.

67. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. Blood. 2008;111(8):4022-4028.

68. Ault P, Kantarjian HM, Bryan J, et al. Clinical use of imatinib plasma levels in patients with chronic myeloid leukemia (CML). ASH Annual Meeting Abstracts. 2008;112(11):Abstract 4255.

69. Thomas J, Wang L, Clark RE, Pirmohamed M. Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance. Blood 2004;104:3739-3745.

70. White DL, Saunders VA, Dang P, et al. Most CML patients who have a suboptimal response to imatinib have low OCT-1 activity: higher doses of imatinib may overcome the negative impact of low OCT-1 activity. Blood. 2007;110(12):4064-4072.

71 White DL, Saunders VA, Dang P, et al. CML patients with low OCT-1 activity achieve better molecular responses on high dose imatinib than on standard dose. Those with high OCT-1 activity have excellent responses on either dose: A TOPS correlative study. ASH Annual Meeting Abstracts. 2008;112(11):Abstract 3187.

72. Giannoudis A, Davies A, Lucas CM, Harris RJ, Pirmohamed M, Clark RE. Effective dasatinib uptake may occur without human organic cation transporter 1 (hOCT1): implications for the treatment of imatinib-resistant

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

chronic myeloid leukemia. Blood. 2008;112(8):3348-3354.

73. White DL, Saunders VA, Dang P, et al. OCT-1-mediated influx is a key determinant of the intracellular uptake of imatinib but not nilotinib (AMN107): reduced OCT-1 activity is the cause of low in vitro sensitivity to imatinib. Blood. 2006;108(2):697-704.

74. Nardi V, Azam M, Daley GQ. Mechanisms and implications of imatinib resistance mutations in BCR-ABL. Curr Opin Hematol 2004;11:35-43.

75. Branford S, Rudzki Z, Walsh S et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistant and mutation in the ATP phosphate-binding loop are associated with a poor prognosis. Blood 2003;102:276-283.

76. Soverini S, Martinelli G, Rosti G et al. ABL mutations in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients with up-front cytogenetic resistance to imatinib are associated with a greater likelihood of progression to blast crisis and shorter survival: A study by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 2005;23:4100-4109.

77. Willis SG, Lange T, Demehri S et al. High-sensitivity detection of BCR-ABL kinase domain mutations in imatinib-naïve patients: Correlation with clonal cytogenetic evolution but not response to therapy. Blood 2005;106:2128-2137.

78. le Coutre P, Tassi E, Varella-Garcia M et al. Induction of resistance to the abelson inhibitor STI571 in human leukemic cells through gene amplification. Blood 2000;95:1758-1766.

79. Mahon FX, Deininger MW, Schultheis B et al. Selection and characterization of BCR-ABL positive cells lines with differential sensitivity to the tyrosine kinase inhibitor STI571: diverse mechanisms of resistance. Blood 2000;96:1070-1079.

80. Weisberg E, Griffin JD. Mechanism of resistance to the ABL tyrosine kinase inhibitor STI571 in BCR/ABL-transformed hematopoietic cell lines. Blood 2000;95:3498-3505.

81. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. Science. 2001;293(5531):876-880.

82. Nicolini FE, Hayette S, Corm S, et al. Clinical outcome of 27 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients harboring a T315I BCR-ABL mutation. Haematologica. 2007;92(9):1238-1241.

83. Nicolini FE, Corm S, Le QH, et al. Mutation status and clinical outcome of 89 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients: a retrospective analysis from the French intergroup of CML (Fi(phi)-LMC GROUP). Leukemia. 2006;20(6):1061-1106.

84. Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, et al. Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation following failure of imatinib mesylate therapy. Blood. 2008;112(1):53-55.

85. Khorashad JS, de Lavallade H, Apperley JF, et al. Finding of kinase domain mutations in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia responding to imatinib may identify those at high risk of disease progression. J Clin Oncol. 2008;26(29):4806-4813

86. Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, et al. Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. Leukemia. 2006;20(10):1767-1773.

87. Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS, et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. Leukemia. 2002;16(11):2190-2196.

88. Apperley JF. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. Lancet Oncol. 2007;8(11):1018-1029.

89. Majlis A, Smith T, Talpaz M, O'Brien S, Rios M, Kantarjian H. Significance of cytogenetic clonal evolution in chronic myelogenous leukemia. J Clin Oncol. 1996;14(1):196-203.

90. O'Dwyer ME, Mauro MJ, Kurilik G, et al. The impact of clonal evolution on response to imatinib mesylate (STI571) in accelerated phase CML. Blood. 2002;100(5):1628-1633.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

91. 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.

92. O'Dwyer ME, Mauro MJ, Blasdel C, et al. Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate. Blood. 2004;103(2):451-455.

93. Terre C, Eclache V, Rousselot P et al. Report of 34 patients with clonal chromosomal abnormalities in Philadelphia-negative cells during imatinib treatment of Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2004:1340-1346.

94. Medina J, Kantarjian H, Talpaz M et al. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome-negative metaphases appearing during imatinib mesylate therapy in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Cancer 2003;98(9):1905-1911.

95. Feldman E, Najfeld V, Schuster M et al. The emergence of Ph-, trisomy-8+ cells in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. Exp Hematol 2003;31(8):702-707.

96. Bumm T, Muller C, Al-Ali H-K, et al. Emergence of clonal cytogenetic abnormalities in Ph- cells in some CML patients in cytogenetic remission to imatinib but restoration of polyclonal hematopoiesis in the majority. Blood. 2003;101(5):1941-1949.

97. Deininger MW, Cortes J, Paquette R, et al. The prognosis for patients with chronic myeloid leukemia who have clonal cytogenetic abnormalities in philadelphia chromosome-negative cells. Cancer. 2007;110(7):1509-1519.

98. Jabbour E, Kantarjian HM, Abruzzo LV, et al. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome negative metaphases appearing during imatinib mesylate therapy in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. Blood. 2007;110(8):2991-2995.

99. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, et al. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. Blood. 2003;101(2):473-475.

100. Marin D, Goldman JM, Olavarria E, Apperley JF. Transient benefit only from increasing the imatinib dose in CML patients who do not achieve complete cytogenetic remissions on conventional doses. Blood. 2003;102(7):2702-2704.

101. Zonder JA, Pemberton P, Brandt H et al. The effect of dose increase of imatinib mesylate in patients with chronic or accelerated phase chronic myelogenous leukemia with inadequate hematologic or cytogenetic response to initial treatment. Clin Cancer Res 2003;9(6):2092-2097.

102. Jabbour E, Kantarjian HM, Jones D, et al. Imatinib mesylate dose escalation is associated with durable responses in patients with chronic myeloid leukemia after cytogenetic failure on standard-dose imatinib therapy. Blood. 2009;113(10):2154-2160.

103. Kantarjian HM, Larson RA, Guilhot F, et al. Efficacy of imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. Cancer. 2009;115(3):551-560.

104. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. Blood. 2007;109(12):5143-5150.

105. Rousselot PH, Facon T, Paquette R, Bleickardt E, Dejardin D, Kantarjian HM. Dasatinib or high-dose imatinib for patients with chronic myelogenous leukemia chronic-phase (CML-CP) resistant to standarddose imatinib: 2-year follow-up data from START-R. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2008;26(15_suppl):7012.

106. Quintas-Cardama A, Cortes J. Therapeutic Options Against BCR-ABL1 T315I-Positive Chronic Myelogenous Leukemia. Clin Cancer Res. 2008;14(14):4392-4399.

107. Marin D, Kaeda JS, Andreasson C, et al. Phase I/II trial of adding semisynthetic homoharringtonine in chronic myeloid leukemia patients who have achieved partial or complete cytogenetic response on imatinib.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Cancer. 2005;103(9):1850-1855.

108. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Phase I/II study of subcutaneous homoharringtonine in patients with chronic myeloid leukemia who have failed prior therapy. Cancer. 2007;109(2):248-255.

109. Cortes JE, Khoury HJ, Corm S, et al. Subcutaneous omacetaxine mepesuccinate in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia (CML) patients (Pts) with the T315I mutation: Data from an ongoing phase II/III trial. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2009;27(15S):7008.

110. Kantarjian H, Schiffer C, Jones D, Cortes J. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. Blood. 2008;111(4):1774-1780.

111. Muhlmann J, Thaler J, Hilbe W et al. Fluorescent in situ hybridization (FISH) on peripheral blood smears for monitoring Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (CML) during interferon treatment: A new strategy for remission assessment. Genes Chromosomes Cancer 1998;21:90-100.

112. Landstrom A, Tefferi A. Fluorescent in situ hybridization in the diagnosis, prognosis, and treatment monitoring of chronic myeloid leukemia. Leukemia and Lymphoma. 2006;47(3):397-402.

113. Douet-Guilbert N, Morel F, Le Charpentier T, et al. Interphase FISH for follow-up of Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia treatment. Anticancer Res. 2004;24(4):2535-2539.

114. Seong DC, Kantarjian HM, Ro JY, et al. Hypermetaphase fluorescence in situ hybridization for quantitative monitoring of Philadelphia chromosome-positive cells in patients with chronic myelogenous leukemia during treatment. Blood. 1995;86(6):2343-2349.

115. Dewald GW, Wyatt WA, Juneau AL, et al. Highly sensitive fluorescence in situ hybridization method to detect double BCR/ABL fusion and monitor response to therapy in chronic myeloid leukemia. Blood. 1998;91(9):3357-3365.

116. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: Incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. J Clin Oncol. 2008;26(20):3358-3363.

117. Alfonso Quintás-Cardama, Jorge E. Cortes, Susan O'Brien, et al. Dasatinib early intervention after cytogenetic or hematologic resistance to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia. Cancer. 2009;115(13):2912-2921.

118. Kantarjian H, Talpaz M, Cortes J et al. Quantitative polymerase chain reaction monitoring of BCR-ABL during therapy with imatinib mesylate (STI571; gleevec) in chronic-phase chronic myelogenous leukemia. Clin Cancer Res 2003;9(1):160-166.

119. Hughes T et al. Reduction of BCR-ABL transcript levels at 6, 12, and 18 Months (mo) correlates with long-term outcomes on imatinib (IM) at 72 Mo: An analysis from the International Randomized Study of Interferon versus STI571 (IRIS) in patients (pts) with chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP). ASH Annual Meeting Abstracts. 2008;112(11):334.

120. Press RD, Love Z, Tronnes AA et al. BCR-ABL mRNA levels at and after the time of a complete cytogenetic response (CCR) predict the duration of CCR in imatinib mesylate treated patients with CML. Blood 2006;107:4250-4256.

121. Press RD, Galderisi C, Yang R, et al. A half-log Increase in BCR-ABL RNA predicts a higher risk of relapse in patients with chronic myeloid leukemia with an imatinib-induced complete cytogenetic response. Clin Cancer Res. 2007;13(20):6136-6143.

122. Cortes J, Talpaz M, O'Brien S et al. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate. Clin Cancer Res 2005;11:3425-3432.

123. Iacobucci I, Saglio G, Rosti G et al. Achieving a major molecular response at the time of a complete cytogenetic response predicts a better duration of CCgR in imatinib-treated chronic myeloid leukemia patients. Clin Cancer Res 2006;12:3037-3042.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

124. 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.

125. Baccarani M, Saglio G, Goldman J et al. 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.

126. 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 ;108:28-37.

127. Branford S, Cross NC, Hochhaus A, et al. Rationale for the recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts in patients with chronic myeloid leukaemia. Leukemia. 2006;20(11):1925-1930.

128. Darkow T, Henk HJ, Thomas SK, et al. Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated healthcare costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. Pharmacoeconomics. 2007;25(6):481-496.

129. Noens L, van Lierde M-A, De Bock R, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of non-adherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. Blood. 2009;113(22):5401-5411.

130. Kantarjian HM, Shan J, Jones D, et al. Significance of rising levels of minimal residual disease in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia (Ph+ CML) in complete cytogenetic response (CGCR). ASH Annual Meeting Abstracts. 2008;112(11):Abstract 445.

131. Branford S, Rudzki Z, Parkinson I et al. Real time quantitative PCR analysis can be used as a primary screen to identify patients with CML treated with imatinib who have BCR-ABL kinase domain mutations. Blood 2004;104:2926-2932.

132. Hochhaus A. Advances in the treatment of haematological malignancies: optimal sequence of CML treatment. Ann Oncol. 2007;18 Suppl 9:ix58-63.

133. Quintas-Cardama A, Cortes JE. Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2006;81(7):973-988.

134. Cortes J, O'Brien S, Kantarjian H. Discontinuation of imatinib therapy after achieving a molecular response. Blood. 2004;104(7):2204-2205.

135. Rousselot P, Huguet F, Rea D, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. Blood. 2007;109(1):58-60.

136 . Mahon F-X, Huguet F, Guilhot F, et al. Is it possible to stop imatinib in patients with chronic myeloid leukemia? An update from a french pilot study and first results from the multicentre << stop imatinib >> (STIM) study. ASH Annual Meeting Abstracts. 2008;112(11):187.

137. Ross DDM, Grigg A, Schwarer A, et al. The majority of chronic myeloid leukaemia patients who cease imatinib after achieving a sustained complete molecular response (CMR) remain in CMR, and any relapses occur early. ASH Annual Meeting Abstracts. 2008;112(11):1102.

138. Tam CS, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Failure to achieve a major cytogenetic response by 12 months defines inadequate response in patients receiving nilotinib or dasatinib as second or subsequent line therapy for chronic myeloid leukemia. Blood. 2008;112(3):516-518.

139. Branford S, Lawrence R, Fletcher L, Field C, Rudzki Z, Hughes T. The initial molecular response of chronic phase CML patients treated with second generation ABL inhibitor therapy after imatinib failure can predict inadequate response and provide indications for rational mutation screening. ASH Annual Meeting Abstracts. 2008;112(11):331.

140. Milojkovic D, Bua M, Apperley JF, et al. Prediction of cytogenetic response to second generation TKI therapy in CML chronic phase patients who have failed imatinib therapy and early identification of factors that influence survival. ASH Annual Meeting Abstracts.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

2008;112(11):332.

141. Kantarjian HM, Deisseroth A, Kurzrock R et al. Chronic myelogenous leukemia: A concise update. Blood 1993;82:691-703.

142. Savage DG, Szydlo RM, Chase A et al. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: The effects of differing criteria for defining chronic phase on probabilities of survival and relapse. Br J Haematol 1997;99:30-35.

143. Sokal JE, Baccarani M, Russo D et al. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. Semin Hematol 1988;25:49-61.

144. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thile J, Vardiman JW, eds. WHO classification of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. IARC press: Lyon 2008.

145. DeVita VT, Hellman S, Rosenburg SA (Eds.). Cancer: Principles and practice of oncology, 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. 2001;2:2433-2477.

146. Yanada M, Naoe T. Imatinib combined chemotherapy for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Major challenges in current practice. Leukemia and Lymphoma. 2006;47(9):1747-1753.

147. de Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. Blood. 2007;109(4):1408-1413.

148. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. Blood.2004;103(12):4396-4407.

149. Thomas DA, Kantarjian HM, Cortes JE, et al. Outcome after frontline therapy with the hyper-CVAD and imatinib mesylate regimen for adults with de novo or minimally treated Philadelphia (Ph) positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2008;26(15_suppl):7019.

150. Ravandi F, Faderl S, Thomas DA, et al. Phase II study of combination of the hyperCVAD regimen with dasatinib in patients (pts) with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia (ALL). J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2008;26(15_suppl):7020.

151. Davies SM, DeFor TE, McGlave PB et al. Equivalent outcomes in patients with chronic myelogenous leukemia after early transplantation of phenotypically matched bone marrow from related or unrelated donors. Am J Med 2001;110:339-346.

152. Hansen JA, Gooley TA, Martin PJ et al. Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1998;338:962-968.

153. Horowitz MM, Rowlings PA, Passweg JR. Allogeneic bone marrow transplantation for CML: A report from the International Bone Marrow Transplant Registry. Bone Marrow Transplant 1996;17[suppl 3]:S5-6.

154. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: Replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. Blood 2001;97:3390-3400.

155. Giralt S, Estey E, Albitar M et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: Harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. Blood 1997; 89:4531-4536.

156. Giralt S, Thall P, Khouri I et al. Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. Blood 2001;97:631-637.

157. Or R, Shapira M, Resnick I. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukemia in first chronic phase. Blood 2003;101:441-445.

158. Crawley C, Szyldo R, Lalancette M et al. Outcomes of reduced intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

EBMT. Blood 2005;106:2969-2976.

159. Goldman J, Szydlo R, Horowitz MM et al. Choice of pretransplant treatment and timing of transplants for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Blood 1993;82:2235-2238.

160. Beelen DW, Graeven U, Elmaagacli AH et al. Prolonged administration of interferon-alpha in patients with chronic-phase Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia before allogeneic bone marrow transplantation may adversely affect transplant outcome. Blood 1995;85:2981-2990.

161. Morton AJ, Gooley T, Hansen JA et al. Association between pretransplant interferon-alpha and outcome after unrelated donor marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Blood 1998;92:394-401.

162. Anderlini P, Sheth S, Hicks K et al. Re: Imatinib mesylate administration in the first 100 days after stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2004;10(12):883-884.

163. Deininger M, Schleuning M, Greinix H et al. The effect of prior exposure to imatinib on transplant-related mortality. Haematologica. 2006;91(4):452-459.

164. Oehler VG, Gooley T, Snyder DS, et al. The effects of imatinib mesylate treatment before allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia. Blood 2007;109(4):1782-1789.

165. Lee SJ, Kukreja M, Wang T, et al. Impact of prior imatinib mesylate on the outcome of hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. Blood. 2008;112(8):3500-3507.

166. Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H, et al. Novel tyrosine kinase inhibitor therapy before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia: no evidence for increased transplant-related toxicity. Cancer. 2007;110(2):340-344.

167. le Coutre PD, Hemmati P, Neuburger S, et al. Allogeneic stem cell transplantation (SCT) in advanced chronic myeloid leukemia (CML) patients after tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. ASH Annual Meeting Abstracts. 2008;112(11):4419.

168. Breccia M, Palandri F, Iori AP, et al. Second-generation tyrosine kinase inhibitors before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia resistant to imatinib. Leuk Res. 2009:Published ahead of print, May 28.

169. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. European group for blood and marrow transplantation working party chronic leukemia. Blood 1995;86:2041-2050.

170. Luznik L, Fuchs EJ. Donor lymphocyte infusions to treat hematologic malignancies in relapse after allogeneic blood or marrow transplantation. Cancer Control. 2002;9(2):123-137.

171. Gilleece M.H, Dazzi F. Donor lymphocyte infusions for patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. Leukemia and Lymphoma. 2003;44(1):23-28.

172. Simula MP, Marktel S, Fozza C, et al. Response to donor lymphocyte infusions for chronic myeloid leukemia is dose-dependent: the importance of escalating the cell dose to maximize therapeutic efficacy. 2007;21(5):943-948.

173. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE et al. Imatinib mesylate therapy for relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. Blood. 2002;100(5):1590-1595.

174. Olavarria E, Ottmann OG, Deininger M et al. Response to imatinib in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2003;(9):1707-1712.

175. Hess G, Bunjes D, Siegert W et al. Sustained complete molecular remissions after treatment with imatinib-mesylate in patients with failure after allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia: Results of a prospective phase II open-label multicenter study. J Clin Oncol 2005;23:7583-7593.

176. Carpenter PA, Snyder DS, Flowers MED, et al. Prophylactic administration of imatinib after hematopoietic cell transplantation

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 9:00:45 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

for high-risk Philadelphia chromosome-positive leukemia. Blood. 2007;109(7):2791-2793.

177. DeAngelo DJ, Hochberg EP, Alyea EP, et al. Extended follow-up of patients treated with imatinib mesylate (Gleevec) for chronic myelogenous leukemia relapse after allogeneic transplantation: Durable cytogenetic remission and conversion to complete donor chimerism without graft-versus-host disease. Clin Cancer Res. 2004;10(15):5065-5071.

178. Weisser M, Tischer J, Schnittger S. et al. A comparison of donor lymphocyte infusions or imatinib mesylate for patients with chronic myelogenous leukemia who have relapsed after allogeneic stem cell transplantation. Haematologica 2006;91(5):663-666.

179. Porkka K, Koskenvesa P, Lundan T, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. Blood. 2008;112(4):1005-1012.

180. Radich JP, Gehly G, Gooley T et al. Polymerase chain reaction detection of the BCR-ABL fusion transcript after allogeneic marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: Results and implications in 346 patients. Blood 1995;85:2632-2638.

181. Radich JP, Gooley T, Bryant E et al. The significance of bcr-abl molecular detection in chronic myeloid leukemia patients “late,” 18 months or more after transplantation. Blood 2001;98:1701-1707.

182. Olavarria E, Kanfer E, Szydlo R et al. Early detection of BCR-ABL transcripts by quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction predicts outcome after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. Blood 2001;97:1560-1565.

183. Mackinnon S, Barnett L, Heller G. Polymerase chain reaction is highly predictive of relapse in patients following T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant 1996;17:643-647.

Versión 2.2010, 07/08/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. **Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para Leucemia Miélogena Crónica 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**