

Recomendaciones de la European LeukemiaNet para el manejo de la leucemia mieloide crónica (LMC)

Definiciones de respuesta a los ITC **en primera línea** y en 2ª línea en caso de intolerancia, todas las fases (FC, FA y CB)

Tiempo	Respuesta óptima	Advertencia	Fracaso
Basal		Alto riesgo Ruta mayor ACA/Ph+	
3 meses	BCR-ABL ^{IS} ≤10%* Ph+ ≤35% (RCP)	BCR-ABL ^{IS} >10%* Ph+ 36-95%	No RHC* Ph+ >95%
6 meses	BCR-ABL ^{IS} <1%* Ph+ 0% (RCC)	BCR-ABL ^{IS} 1-10%* Ph+ 1-35%	BCR-ABL ^{IS} >10%* Ph+ >35%
12 meses	BCR-ABL ^{IS} ≤0.1%* (RMM)	BCR-ABL ^{IS} 0.1-1%*	BCR-ABL ^{IS} >1%* Ph+ >0%
A partir de entonces, en cualquier momento	RMM o mejor	ACA/Ph- (-7, or 7q-)	Pérdida de RHC Pérdida de RCC Pérdida de RMM**, confirmada Mutaciones ACA/Ph+

*y/o **en 2 pruebas consecutivas, una de ellas ≥1% IS IS: BCR-ABL en la Escala Internacional

Recomendaciones para el tratamiento

Línea	Evento	ITC dosis estándar ¹					Trasplante					
		Imatinib 400 mg/upd	Nilotinib 300 mg/dpd	Dasatinib 100 mg/upd	Bosutinib 500 mg/upd	Ponatinib 45 mg/upd	Búsqueda		aloTPH			
							HLA paciente + hermanos	Donante no emparentado	Considerar	Recomendado	Quimioterapia	
Fase crónica (FC)												
1ª	Base	X	X	X			X ²					
2ª	Intolerancia al primer ITC	Cualquier otro ITC aprobado para 1ª línea										
	Fracaso 1ª línea	Imatinib	X ⁸	X	X	X	X	X	X			
		Dasatinib	X ⁸		X	X	X	X	X	X		
3ª	Intolerancia o fracaso a dos ITCs	Cualquier otro ITC								X		
Cualquiera	Mutación T315I					X	X	X	X			
Fase de aceleración y crisis blástica												
En pacientes con FA/CB de novo no tratada con ITCs	Empezar ITC	X ³		X ⁴			X	X				
	Respuesta subóptima a FA y en CN									X ⁷	X ⁵	
Pacientes tratados con imatinib previamente		Cualquier otro ITC					X ⁶				X ⁷	X ⁵

¹Elegir el ITC considerando su tolerancia y seguridad y las características de los pacientes (edad, comorbilidades), ²sólo en caso de advertencias basales (alto riesgo, ruta mayor ACA/Ph+), ³400 mg/dpd; ⁴70 mg/dpd o 140 mg/upd, ⁵puede ser necesario antes del TPH para controlar la enfermedad y hacer a los pacientes elegibles para el alo-TPH, ⁶en caso de mutación T315I, ⁷sólo pacientes elegibles para TPH, no en caso de CB no controlada, ⁸400 mg dpd en el contexto de fracaso upd: una vez por día dpd: dos veces por día

Referencias: 1. Baccarani M, Deininger M, Rosti G, y col. European LeukemiaNet recomendaciones para el manejo de la leucemia mieloide crónica: 2013. Blood 122:872-884, 2013. 2. Baccarani M, Cortes J, Pane F, y col. Leucemia mieloide crónica. Actualización de conceptos y recomendaciones de manejo de la European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 27:6041-51, 2009. 3. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, y col. Conceptos en evolución en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica: recomendaciones de un panel de expertos en nombre de la European LeukemiaNet. Blood 108:1809-1820, 2006.

Definiciones

ACA	Alteraciones citogenéticas adicionales
ACA/Ph+	ACA en las células Ph+, indican fracaso si son de nueva aparición
RHC	Respuesta hematológica completa: plaquetas < 450 x 10 ⁹ /L; leucocitos <10 x 10 ⁹ /L; diferencial: no granulocitos inmaduros, basófilos <5%; no bazo palpable
Alto riesgo	Evaluable con el score de Sokal (>1,2), Euro-Score (>1,480) o score EUTOS (>87)
Ruta mayor ACA/Ph+	Las ACA/Ph+ de la ruta mayor son trisomía 8, 2º Ph+ [+der(22)t(9;22)(q34;q11)], isocromosoma 17 [i(17)(q10)], trisomía 19, y der(22)(q10)t(9;22)(q34;q11)
Mutaciones	Mutaciones del dominio cinasa BCR-ABL (no confundir con polimorfismos de ABL1). Se recomienda estudio mutacional mediante secuenciación convencional Sanger en caso de progresión, fracaso o advertencia.

Secuencia del monitoreo citogenético y molecular

Al diagnóstico	CBA, FISH en casos Ph- (para detectar translocaciones variantes o crípticas) PCR cualitativo (para determinar el tipo de transcrito)
Durante el tratamiento	RQ-PCR cada 3 meses hasta obtenerse la RMM, después cada 3-6 meses y/o CBA a los 3, 6 y 12 meses hasta conseguirse la RCC; a partir de entonces cada 12 meses. Una vez obtenida la RCC se puede hacer el FISH en sangre periférica.
Fracaso, progresión	RQ-PCR, análisis mutacional y CBA, inmunofenotipo en CB.
Advertencias	Hacer el estudio molecular y citogenético con mayor frecuencia. CBA en caso de mielodisplasia o ACA/Ph-

CBA: Chromosome banding analysis de metafases de médula ósea, analizar al menos 20 metafases

Definiciones de la respuesta al tratamiento de 2ª línea en caso de fracaso a imatinib (pueden utilizarse provisionalmente, NO para la respuesta al tratamiento de 3ª línea)

Tiempo	Respuesta óptima	Advertencias	Fracaso
Basal		No RHC Pérdida de la RHC a imatinib No respuesta citogenética al ITC utilizado en 1ª línea Alto riesgo	
3 meses	BCR-ABL ^{IS} ≤10%* Ph+ <65%	BCR-ABL ^{IS} >10%* Ph+ 65-95%	No RHC, o Ph+ >95%, o Nuevas mutaciones
6 meses	BCR-ABL ^{IS} ≤10%* Ph+ <35% (RCP)	BCR-ABL ^{IS} ≤10%* Ph+ 35-65%	BCR-ABL ^{IS} >10%* Ph+ >65%* Nuevas mutaciones
12 meses	BCR-ABL ^{IS} <1%* Ph+ 0 (RCC)	BCR-ABL ^{IS} 1-10%* Ph+ 1-35%	BCR-ABL ^{IS} >10%* Ph+ >35%* Nuevas mutaciones
A partir de entonces, y en cualquier momento	RMM o mejor	ACA/Ph- (-7 or 7q-) or BCR-ABL ^{IS} >0.1%	Pérdida de RHC, o Pérdida de RCC o RCP Nuevas mutaciones Pérdida de RMM** ACA/Ph+

*y/o **en 2 pruebas consecutivas, una de ellas >1% IS (BCR-ABL en la escala internacional)

Definiciones de la respuesta

Respuesta óptima	Mejor resultado posible No hay indicación para cambiar de tratamiento.
Fracaso	El paciente debe recibir un tratamiento diferente para reducir el riesgo de progresión y muerte
Advertencias	Las características de la enfermedad y la respuesta al tratamiento requieren un monitoreo más frecuente que permita introducir cambios de forma precoz en caso de fracaso terapéutico.