

## 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
<b>Basal</b>		Alto riesgo Ruta mayor ACA/Ph+	
<b>3 meses</b>	BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤10%* Ph+ ≤35% (RCP)	BCR-ABL <sup>IS</sup> >10%* Ph+ 36-95%	No RHC* Ph+ >95%
<b>6 meses</b>	BCR-ABL <sup>IS</sup> <1%* Ph+ 0% (RCC)	BCR-ABL <sup>IS</sup> 1-10%* Ph+ 1-35%	BCR-ABL <sup>IS</sup> >10%* Ph+ >35%
<b>12 meses</b>	BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤0.1%* (RMM)	BCR-ABL <sup>IS</sup> 0.1-1%*	BCR-ABL <sup>IS</sup> >1%* Ph+ >0%
<b>A partir de entonces, en cualquier momento</b>	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 <sup>1</sup>					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	
<b>Fase crónica (FC)</b>												
1ª	Base	X	X	X			X <sup>2</sup>					
2ª	Intolerancia al primer ITC	Cualquier otro ITC aprobado para 1ª línea										
	Fracaso 1ª línea	Imatinib	X <sup>8</sup>	X	X	X	X	X	X			
		Dasatinib	X <sup>8</sup>		X	X	X	X	X			
3ª	Intolerancia o fracaso a dos ITCs	Cualquier otro ITC								X		
Cualquiera	Mutación T315I					X	X	X	X			
<b>Fase de aceleración y crisis blástica</b>												
En pacientes con FA/CB de novo no tratada con ITCs	Empezar ITC	X <sup>3</sup>		X <sup>4</sup>			X	X				
	Respuesta subóptima a FA y en CN									X <sup>7</sup>	X <sup>5</sup>	
Pacientes tratados con imatinib previamente		Cualquier otro ITC					X <sup>6</sup>				X <sup>7</sup>	X <sup>5</sup>

<sup>1</sup>Elegir el ITC considerando su tolerancia y seguridad y las características de los pacientes (edad, comorbilidades), <sup>2</sup>sólo en caso de advertencias basales (alto riesgo, ruta mayor ACA/Ph+), <sup>3</sup>400 mg/dpd; <sup>4</sup>70 mg/dpd o 140 mg/upd, <sup>5</sup>puede ser necesario antes del TPH para controlar la enfermedad y hacer a los pacientes elegibles para el alo-TPH, <sup>6</sup>en caso de mutación T315I, <sup>7</sup>sólo pacientes elegibles para TPH, no en caso de CB no controlada, <sup>8</sup>400 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 <sup>9</sup> /L; leucocitos <10 x 10 <sup>9</sup> /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 <b>cada 3 meses</b> hasta obtenerse la RMM, después <b>cada 3-6 meses</b> y/o CBA a los <b>3, 6 y 12 meses</b> hasta conseguirse la RCC; a partir de entonces <b>cada 12 meses</b> . 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 <b>mayor frecuencia</b> . 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 <sup>IS</sup> ≤10%* Ph+ <65%	BCR-ABL <sup>IS</sup> >10%* Ph+ 65-95%	No RHC, o Ph+ >95%, o Nuevas mutaciones
6 meses	BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤10%* Ph+ <35% (RCP)	BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤10%* Ph+ 35-65%	BCR-ABL <sup>IS</sup> >10%* Ph+ >65%* Nuevas mutaciones
12 meses	BCR-ABL <sup>IS</sup> <1%* Ph+ 0 (RCC)	BCR-ABL <sup>IS</sup> 1-10%* Ph+ 1-35%	BCR-ABL <sup>IS</sup> >10%* Ph+ >35%* Nuevas mutaciones
A partir de entonces, y en cualquier momento	RMM o mejor	ACA/Ph- (-7 or 7q-) or BCR-ABL <sup>IS</sup> >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.