

<sup>1</sup>Hernández-Boluda, JC; <sup>2</sup>Cervantes, F; <sup>3</sup>del Castillo S; <sup>4</sup>del Cañizo, C; <sup>5</sup>Steggmann, JL.

<sup>1</sup>Servicio Hematología H. Clínico, Valencia; <sup>2</sup>Servicio Hematología H. Clínic, Barcelona; <sup>3</sup>Servicio Hematología H. Clínico Virgen de la Victoria, Málaga;

<sup>4</sup>Servicio Hematología H. Clínico, Salamanca; <sup>5</sup>Servicio Hematología H. La Princesa, Madrid.

## Introducción y Objetivos

• La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una hemopatía maligna que forma parte de los síndromes mieloproliferativos crónicos. Esta forma de leucemia es el resultado de una anomalía cromosómica adquirida, el cromosoma Filadelfia, que está presente en aproximadamente el 95% de los pacientes afectados de LMC, y constituye el marcador de esta enfermedad.

• Las recomendaciones y protocolos terapéuticos, indican cómo los pacientes que no han respondido adecuadamente a imatinib requieren modificaciones del tratamiento que pueden ser diversas en función de los condicionantes de cada caso o situación asistencial; desde el aumento de la dosis de imatinib hasta el cambio a nuevos inhibidores tirosina cinasa de segunda generación.

• El objetivo es conocer cuál es la situación actual y cuáles son los criterios y condicionantes que los hematólogos están aplicando en España.

## Métodos

• Encuesta sanitaria para conocer la situación clínica, de diagnóstico y el manejo terapéutico que se realiza en aquellos pacientes con LMC que no han respondido adecuadamente al tratamiento con imatinib y que, a criterio del hematólogo, hayan requerido modificación del tratamiento.

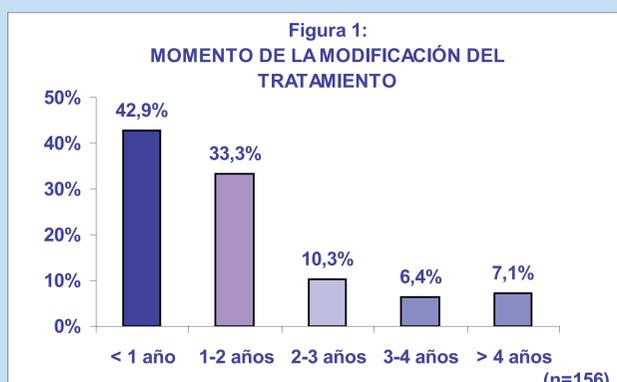
• Cada médico investigador incluyó los primeros (mínimo de 2 y máximo de 5) pacientes con LMC Ph+ que no habían respondido adecuadamente al tratamiento con Gleevec y que, a su criterio, hubieron requerido o requerían una modificación del mismo para optimizar la respuesta.

• Se consideraron evaluables para el análisis estadístico 156 casos de LMC (98,1%). Los resultados sobre el diagnóstico y tratamiento previo de la LMC se han obtenido al analizar una muestra de 153 casos. Se excluyeron 3 casos de los 156 por estar en fase acelerada o crisis blástica al diagnóstico.

## Resultados

| Tabla 1: CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA     |            |
|--|------------|
| - Mediana de edad, años (rango)            | 58 (24-84) |
| - Índice de Sokal, n (%)                   | 130 (82)   |
| - Bajo, n (%)                              | 51 (39)    |
| - Intermedio, n (%)                        | 57 (44)    |
| - Alto, n (%)                              | 22 (17)    |
| - Hombres/Mujeres (%)                      | 49/51      |
| - Mediana duración de la LMC, años (rango) | 5 (1-21)   |

| Tabla 2: ANTIGÜEDAD DEL DIAGNÓSTICO | % (n=156)    |
|-------------------------------------|--------------|
| - <2 años                           | 16,0         |
| - 2-4 años                          | 35,3         |
| - 5-6 años                          | 17,3         |
| - >6 años                           | 31,4         |
| <b>Total</b>                        | <b>100,0</b> |
| - Mediana                           | 4,7 años     |



## Resultados (Cont.)

• Respuesta del paciente en el momento de la modificación de imatinib:

| Tabla 3: RESPUESTA DEL PACIENTE | n (%)   |
|---------------------------------|---------|
| - Fallo o resistencia           | 56 (36) |
| - Respuesta subóptima           | 60 (39) |
| - Advertencia                   | 2 (1)   |
| - Intolerancia                  | 38 (24) |

• El estudio mutacional se llevó a cabo en el 27% de los pacientes en respuesta subóptima y en el 47% de los pacientes resistentes. Las mutaciones más frecuentemente detectadas fueron:

G250E (n=3) Y253F (n=2) F359V (n=2) S417K (n=2)

PAC. EN RESPUESTA SUBÓPTIMA (n=60)

- 93% ESCALADO DE DOSIS DE IMATINIB
- 7% INHIBIDOR SEGUNDA GENERACIÓN

| Tabla 4: TIEMPO DESDE MODIFICACIÓN | INCREMENTO DOSIS (%) | ITC 2ª GENERACIÓN (%) |
|------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| - < 1 año, n=9                     | 89,5                 | 10,5                  |
| - 1-2 años, n=16                   | 87,5                 | 12,5                  |
| - 3-4 años, n=16                   | 100                  | -                     |
| - > 4 años, n=19                   | 100                  | -                     |

• La primera elección para los pacientes en respuesta subóptima es el escalado de dosis de imatinib. Se observa un cambio a inhibidores de segunda generación si se separa la modificación del tratamiento en función del tiempo.

PAC. RESISTENTES (n=56)

- 59% ESCALADO DE DOSIS DE IMATINIB
- 36% INHIBIDOR SEGUNDA GENERACIÓN
- 5% TRASPLANTE ALOGÉNICO

| Tabla 5: TIEMPO DESDE MODIFICACIÓN | INCREMENTO DOSIS (%) | ITC 2ª GENERACIÓN (%) | TRASPLANTE (%) |
|------------------------------------|----------------------|-----------------------|----------------|
| - < 1 año, n=31                    | 48                   | 46                    | 6              |
| - 1-2 años, n=19                   | 69                   | 26                    | 5              |
| - 3-4 años, n=4                    | 75                   | 25                    | -              |
| - > 4 años, n=2                    | 100                  | -                     | -              |

• Se observa un aumento progresivo del cambio a un inhibidor de segunda generación en vez de un escalado de dosis en los pacientes resistentes a medida que pasa el tiempo.

PAC. INTOLERANTES (n=38)

- 40% ACONT. ADVERSOS HEMATOLÓGICOS
- 60% ACONT. ADVERSOS NO HEMATOLÓGICOS

• El cambio de tratamiento a inhibidores de segunda generación en pacientes intolerantes, se ha observado con mayor frecuencia en los últimos 2 años.



• El resultado del análisis de 47 encuestas de opinión a los hematólogos participantes refleja que el 98% conoce las Recomendaciones de Expertos del European LeukemiaNet (ELN). Con el fin de determinar la concordancia entre las definiciones de respuestas del ELN y la respuesta del hematólogo se determinó el índice de concordancia Kappa, que para la respuesta hematológica fue del 0,316 y para la respuesta citogenética fue del 0,767

## Conclusiones

• Según los resultados derivados de este estudio, la modificación más frecuente en el caso de los pacientes en respuesta subóptima es el escalado de dosis de imatinib (93%). No obstante, existe un pequeño porcentaje de pacientes en respuesta subóptima a los que se les ha modificado el tratamiento sustituyendo imatinib por un inhibidor de segunda generación (Tabla 4). La sustitución de imatinib por un inhibidor de segunda generación fue mayor en el caso de los pacientes resistentes (46%, Tabla 5).

• La modificación del tratamiento de los pacientes incluidos se realizó en distintos periodos de tiempo (Figura 1). Esta variabilidad en el tiempo del cambio del tratamiento hace que se observe una tendencia progresiva al uso de inhibidores de segunda generación, dada las múltiples opciones de tratamiento en los últimos años (Tabla 4 y 5).

• El 87% de los hematólogos que han participado en este estudio siguen las recomendaciones del ELN en relación a la monitorización del tratamiento y a la modificación del mismo en función de la respuesta del paciente (Figura 2).