

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO CLÍNICO DE LA LEUCEMIA
MIELOIDE CRÓNICA FILADELFIA POSITIVA
DEL ADULTO EN ANDALUCÍA.**

**APORTACIÓN DEL REGISTRO ANDALUZ A LA
MEJORA DE LA CALIDAD ASISTENCIAL DE
LOS PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE
CRÓNICA.**



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO AVANCES EN MEDICINA Y
DERMATOLOGÍA**

**JOSÉ MANUEL PUERTA PUERTA
AÑO 2017**

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: José Manuel Puerta Puerta
ISBN: 978-84-9163-702-8
URI: <http://hdl.handle.net/10481/48850>

TESIS DOCTORAL

PROGRAMA DE DOCTORADO AVANCES EN MEDICINA Y
DERMATOLOGÍA

ESTUDIO CLÍNICO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA
FILADELFIA POSITIVA DEL ADULTO EN ANDALUCÍA.

APORTACIÓN DEL REGISTRO ANDALUZ A LA MEJORA DE
LA CALIDAD ASISTENCIAL DE LOS PACIENTES CON
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.

Realizada por:

José Manuel Puerta Puerta

Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

Directores:

Dr. Francisco José Pérez Blanco.

Dr. Manuel Jurado Chacón.

Dra. María del Pilar López Garrido.

**Departamento de Medicina
Facultad de Medicina
Universidad de Granada**

Año 2017



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**



**Estudio clínico de la Leucemia Mieloide Crónica
Filadelfia Positiva del adulto en Andalucía.**

**Aportación del Registro Andaluz a la Mejora de la
Calidad Asistencial de los Pacientes con Leucemia
Mieloide Crónica.**

José Manuel Puerta Puerta

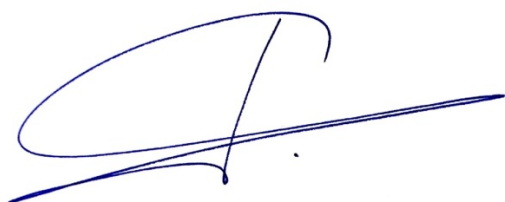
Palabras Clave: leucemia mieloide crónica, epidemiología,
supervivencia.

El doctorando **José Manuel Puerta Puerta**, y los directores de la tesis **D. Francisco José Pérez Blanco, D. Manuel Jurado Chacón y Dña. María del Pilar López Garrido**,

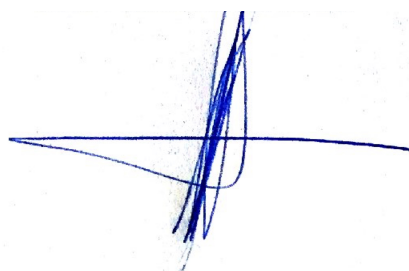
Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

En Granada, Junio de 2017.

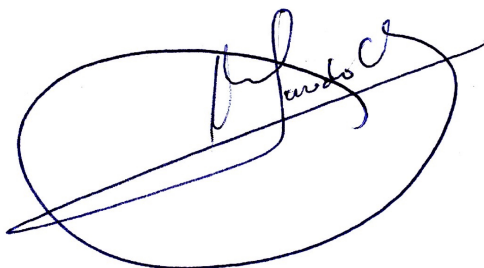
Fdo. José Manuel Puerta Puerta




Fdo. Prof. Dr. D. Francisco José Pérez Blanco



Fdo. Prof. Dr. D. Manuel Jurado Chacón



Fdo. Dra. M^a Pilar López Garrido



AGRADECIMIENTOS

La culminación de la presente tesis doctoral no podría haber sido real sin la ayuda y apoyo de un amplio número de instituciones y personas, a las que formalmente quiero agradecer con estas palabras.

En primer lugar mi enorme agradecimiento a todos los investigadores integrantes del Grupo Andaluz de LMC, sección del Grupo Andaluz de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas, hematólogos amigos que día a día, continúan compaginando la dura tarea clínica asistencial, con la ilusión de la siempre altruista labor investigadora.

No puedo dejar de mencionar a mis compañeros Antonio Jiménez Velasco, Conchi Ruiz, Ana Rosell, Inma Ballesteros, Joaquín Ruiz, Marisol Durán, Carmen Ferrer, Carmen Avellaneda, José Ramón Molina, Margarita Fernández, María José García, María José Ramírez, Lourdes Herмосín, María del Carmen Fernández, Antonio Paz, Manuel González Silva, Alberto Casaus, María Victoria Moreno, Margarita Jiménez, Mariángeles Portero, Isabel Montero, Isabel Simón, Elisa Arbelo, Ricardo Sola, Esther Clavero, José Ramón García, Pablo González y todos aquellos compañeros que en uno u otro momento han mostrado interés en participar en nuestros proyectos de trabajo del GALMC. A todos ellos, gracias por creer en el potencial de nuestro grupo.

Mi agradecimiento así mismo a la Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia, liderada por nuestra actual presidenta la Dra. Mari Luz Martino y nuestro actual consejero delegado y ex-presidente, el Dr. Antonio Fernández Jurado, y al resto de componentes de la Junta Directiva, por el cariño y apoyo mostrado en todo momento hacia el GALMC y a mi persona.

Gracias a Manuela, de la Fundación Pública Andaluza para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental Alejandro Otero, por su ayuda en el análisis estadístico de los datos y obtención de resultados del estudio.

Y todas las personas a las que he involucrado *in extremis*, sin cuya ayuda y palabras de ánimo, nunca podría haber finalizado este trabajo: Jesús, Esteban, Ana y María José.

A mis compañeros de trabajo, personal de enfermería, facultativos adjuntos y residentes del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, hermanos sufridores de malos y buenos ratos, que han tenido que aguantar estoicamente mi pasión por la LMC en sesiones clínicas, programas de formación continua y reclutamiento de datos. Gracias a Elisa, Lucía, Pedro, Paloma, Sole, Antonio,

Rafael, Pilares, Almudena, Margarita, Loli, Laura, Paqui, Zora, Isa, Esther, Bea, Amanda, Marta, Pablo, Eva, Jorge, Carolina, Sandra y a nuestros residentes.

Gracias a mis directores de tesis. Al Profesor Francisco Pérez Blanco, de la UGR, por su apuesta por mi proyecto de tesis, por sus palabras de cariño y empatía hacia mi familia y por recordarme una y otra vez, lo orgulloso que estaría mi abuelo José Enrique, del trabajo finalizado. Ojalá Profesor, esta no sea tu última tesis doctoral y sigamos aprendiendo de tu gran experiencia docente, investigadora y asistencial.

Gracias a mi director de tesis y Jefe de Servicio, el Dr. Manuel Jurado Chacón, por apostar en primer lugar por mí para formar parte de su Unidad de Gestión, por encargarme coordinar el proyecto del Hospital de Día de nuestra Unidad, por apoyar la Unidad de LMC desde el principio y por su difícil papel en dirigir todo un equipo de una forma tan humana, centrando siempre las decisiones en el bien de nuestro objetivo principal: nuestros pacientes.

Y para mi tercera directora de tesis, mi “madre hematológica” la Dra. Pilar López Garrido. Mi respeto y agradecimiento por ser así, simplemente, el modelo que todos tendríamos que seguir. Por tu contagioso tesón, tu fuerza inigualable, tus ganas e ilusión por avanzar, innovar y nunca bajar los brazos. Gracias Pilar por haber inculcado en mí, aún más, que el esfuerzo acaba por tener su recompensa y por haberte dado el gusto, como tú dices, de poder retirarte con esta tesis terminada. Lo que no sabes es que en nuestros corazones, nunca podrás dejar de seguir dejando huella con todo lo que hagas.

Muchas gracias a todos mis amigos. En especial a Ernesto, Josh, Toté, Dani, Ricardo, Paco, Ana, Javi, Manolo, Perge, Airam, por aguantar mis cambios de humor, mi estrés y los malos ratos. Y a Víctor, que bueno, él solo sabe las razones de mi enorme agradecimiento. Gracias por tu infinita paciencia.

A mi familia. A mis padres porque gracias a ellos hoy por hoy soy lo que soy. Por sus valores, por su educación, humildad y por su esfuerzo por sacar adelante una familia sin que nunca nos faltara de nada. A mi hermano, que aunque nunca lo crea, aprendo de él más de lo que se piensa. Y a mis abuelos, porque sí, porque los abuelos son lo más, y nunca mueren, se convierten en estrellas que nos vigilan y cuidan desde allí arriba.

Por último, no podría olvidar mi enorme agradecimiento a todos nuestros pacientes. Mi reconocimiento a ellos y sus familiares, de los que día a día aprendemos más de la enfermedad. De sus inquietudes nacen nuestros desafíos.

**A mis padres y hermano, a mis abuelos
de aquí y de allí**

ÍNDICE GENERAL.

• RESUMEN EXTENDIDO	7
• PRÓLOGO	13
1. INTRODUCCIÓN A LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA	19
1.1. Definición y contexto histórico de la LMC.	21
1.2. Etiología.	24
1.3. Epidemiología.	25
1.4. Fisiopatología.	30
1.5. Características clínicas y diagnóstico diferencial.	32
1.6. Diagnóstico de la LMC Ph+.	38
1.7. Tratamiento.	46
1.7.1. Tratamiento anterior a los fármacos ITKs.	
1.7.1.1. <i>Busulfán.</i>	
1.7.1.2. <i>Hydroxiurea.</i>	
1.7.1.3. <i>Interferón alfa.</i>	
1.7.2. Tratamiento con fármacos ITKs.	
1.7.2.1. <i>Imatinib.</i>	
1.7.2.2. <i>Nilotinib.</i>	
1.7.2.3. <i>Dasatinib.</i>	
1.7.2.4. <i>Bosutinib.</i>	
1.7.2.5. <i>Ponatinib.</i>	
1.7.3. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.	
1.8. Evolución y pronóstico.	62
1.9. Monitorización y control del paciente con LMC tratado con ITKs.	67
1.10. Futuro de la LMC.	82
2. INTRODUCCIÓN A LA DEMOGRAFÍA DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA ANDALUZA	89
2.1. Las estadísticas del movimiento natural de población (MNP) y otras estadísticas demográficas.	92
2.2. La evolución demográfica en Andalucía desde 1975.	93
2.2.1. <i>Evolución de la población.</i>	
2.2.2. <i>Composición de la población por edad y sexo.</i>	
2.2.3. <i>Mortalidad.</i>	
2.2.4. <i>Fecundidad.</i>	
2.3. Andalucía y su entorno.	103
2.3.1. <i>Andalucía y España.</i>	
2.3.2. <i>Andalucía y Europa.</i>	
2.4. Principales datos por provincias.	105

3. LOS REGISTROS EPIDEMIOLÓGICOS	107
3.1. Definición y antecedentes.	109
3.2. Recomendaciones prácticas para la creación de registros clínicos.	113
3.2.1. <i>Objetivo principal y fundamentos de un registro clínico.</i>	
3.2.2. <i>¿Qué queremos registrar?</i>	
3.2.3. <i>¿A quién va dirigida nuestra información?</i>	
3.2.4. <i>Metodología de trabajo de un registro clínico.</i>	
3.2.5. <i>Documentación de un registro.</i>	
3.3. Recomendaciones éticas en la creación de registros clínicos.	118
3.3.1. <i>Recomendaciones sobre la justificación de la creación de un registro con fines de investigación biomédica.</i>	
3.3.2. <i>Recomendaciones sobre la organización de un registro con fines de investigación biomédica y definición de responsabilidades.</i>	
3.3.3. <i>Recomendaciones sobre la validez científica del proyecto de investigación.</i>	
3.3.4. <i>Recomendaciones sobre los requisitos éticos de las colecciones de datos anónimos y de los registros anonimizados.</i>	
3.3.5. <i>Recomendaciones sobre los requisitos éticos de los registros que contienen datos de carácter personal.</i>	
3.3.6. <i>Recomendaciones sobre los usos de la historia clínica con fines de investigación.</i>	
3.3.7. <i>Recomendaciones sobre el uso de registros históricos y de personas fallecidas con fines de investigación.</i>	
3.3.8. <i>Recomendaciones sobre el contacto con los sujetos durante el transcurso de la investigación.</i>	
3.3.9. <i>Recomendaciones sobre la comunicación de los resultados de la investigación.</i>	
3.3.10. <i>Recomendaciones sobre la revisión por parte de un comité de ética de la investigación.</i>	
4. JUSTIFICACIÓN DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL	133
5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	137
6. METODOLOGÍA	141
7. RESULTADOS	149
8. IMPLICACIONES PRESENTES, FUTURAS Y DISCUSIÓN	187
9. CONCLUSIONES	209
10. ANEXOS	213
10.1. Hospitales participantes.	215
10.2. Trabajo científico asociado a la presente tesis doctoral.	216
11. BIBLIOGRAFÍA	245

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1: hitos históricos importantes en la LMC. Figura tomada del Manual para el control y tratamiento de los pacientes con LMC del GELMC 2014. Capítulo Introducción y Diagnóstico. Giraldo P, Ramírez A, Andrade MM.

Figura 2: prevalencia estimada de pacientes con LMC en 2050. Cortesía del Dr. J. Hasford. Obsérvese el evidente incremento de prevalencia de pacientes en función de la tasa de incidencia. Este comportamiento se debe esperar en nuestra práctica clínica diaria.

Figura 3: morfología típica con desviación izquierda del frotis de SP en un paciente con LMC FC. Fotografía propia.

Figura 4: cariotipo típico de un paciente con LMC con t(9;22)(q34;q11) rodeado en rojo. Fotografía propia.

Figura 5: diseño del ensayo clínico ENESTnd.

Figura 6: diseño del ensayo clínico DASISION.

Figura 7: cambio en el paradigma del tratamiento y las respuestas conseguidas por los pacientes en función del tipo de tratamiento.

Figura 8: cambios en las curvas de supervivencia de pacientes con LMC en función del fármaco utilizado.

Figura 9: flujo de pacientes de la serie del RELMC y RALMC.

Figura 10: probabilidad de alcanzar RMM durante el seguimiento en pacientes que sigue tratamiento con Imatinib frente cambio a un ITK2G. Análisis por intención de tratar.

Figura 11: probabilidad de alcanzar RM 4.5 durante el seguimiento en pacientes que sigue tratamiento con Imatinib frente cambio a un ITK2G. Análisis por intención de tratar.

Figura 12: supervivencia a largo plazo de los pacientes con LMC tratados con Imatinib. Figura obtenida del material on-line del curso de experto en innovaciones diagnósticas y terapéuticas en oncohematología de la Universidad de Alcalá 2015-2016.

Figura 13: actualización del estudio STIM. Las recaídas de los pacientes se producen mayoritariamente en los 6 primeros meses tras la discontinuación del tratamiento. Figura obtenida del material on-line del curso de experto en innovaciones diagnósticas y terapéuticas en oncohematología de la Universidad de Alcalá 2015-2016.

Figura 14: actualización del estudio STIM. Supervivencia libre de recaída molecular del 39% con una mediana de seguimiento de 34 meses. Figura obtenida del material on-line del curso de experto en innovaciones diagnósticas y terapéuticas en oncohematología de la Universidad de Alcalá 2015-2016.

Figura 15: descomposición del crecimiento anual de la población total: crecimiento natural y saldo migratorio. Cifras absolutas en Andalucía, 1975-2010.

Figura 16: descomposición del crecimiento anual de la población total: crecimiento natural y saldo migratorio. Tasas brutas en Andalucía, 1975-2010.

Figura 17: Pirámide de población andaluza a Enero 1911. Fuente IECA. Proyección de la población andaluza 2009-2070.

Figura 18: Pirámide de población andaluza a Enero 2014. Fuente IECA. Proyección de la población andaluza 2009-2070.

Figura 19: Evolución según sexo de la esperanza de vida al nacer en Andalucía.

Figura 20: Evolución según sexo de la esperanza de vida a los 65 años en Andalucía.

Figuras 21: Pirámides de población andaluza y española a Enero 2014. Fuente IECA. Proyección de la población andaluza 2009-2070. Fuente INE proyecciones de población española a largo plazo 2012-2052.

Figura 22: Pirámides de población por provincias andaluzas a Enero 2014 y previsión 2025. Fuente IECA. Proyección de la población de Andalucía 2009-2070. A la derecha de las gráficas, la población femenina, a la izquierda de las mismas, población masculina.

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1 : Tasa de incidencia de LMC según diferentes registros sanitarios.

Tabla 2: edad al diagnóstico de LMC en la población basada en ensayos clínicos y registros.

Tabla 3: Síntomas clínicos clásicos de la FC de la LMC.

Tabla 4: criterios mayores y menores de la FA de la LMC.

Tabla 5: criterios de FA y CB según MDACC, ELN y OMS.

Tabla 6: características de laboratorio de las distintas fases de la LMC.

Tabla 7: pruebas diagnósticas iniciales y grado de recomendación.

Tabla 8: probabilidad de alcanzar RCC y RMM acorde al valor de BCR-ABL1 del 1.5% a los 3 meses de tratamiento en la serie del RELMC y RALMC.

Tabla 9: definiciones de respuesta al tratamiento ITK en la LMC.

Tabla 10: mutaciones sensibles a los ITKs de segunda generación.

Tabla 11: criterios de consenso de los autores del manual del GELMC 2014.

Tabla 12: principales estudios de discontinuación con Imatinib publicados.

Tabla 13: Crecimiento natural y saldo migratorio. Tasas brutas (x1000) en Andalucía.

Tabla 14: Análisis de la dinámica de la población andaluza. Nacimientos, defunciones y tasa de crecimiento natural.

Tabla 15: Evolución del porcentaje de algunos grupos de edad sobre el total de la población de Andalucía.

Tabla 16: Tasa bruta de mortalidad (x1000) en Andalucía.

Tabla 17: Tasa bruta de natalidad (x1000) en Andalucía.

Tabla 18: características basales de los pacientes de la población de estudio del RALMC y eventos sufridos a lo largo del seguimiento.

Resumen Extendido

RESUMEN EXTENDIDO

INTRODUCCIÓN:

A pesar del avance clínico-terapéutico en la leucemia mieloide crónica (LMC), a día de hoy, poco es conocido acerca de la epidemiología de esta hemopatía y no son numerosos los estudios publicados de resultados en salud de pacientes en vida real.

Los registros poblacionales permiten la obtención de información muy valiosa acerca de la incidencia, prevalencia de una enfermedad, y determinación de efectividad de los tratamientos, información que habitualmente es obtenida de los ensayos clínicos con estrictos criterios de inclusión y exclusión.

Debido a la baja incidencia de la LMC a nivel hospitalario así como la limitación de recursos disponibles para su tratamiento crónico, es fundamental conocer cuál es la situación actual de la enfermedad y su peso como hemopatía en el conjunto de enfermedades hematológicas de nuestro entorno, para poder establecer estrategias terapéuticas comunes basadas en la evidencia clínica actual, combinación de evidencia experimental como en vida real.

Presentamos los resultados del primer estudio clínico epidemiológico de la LMC en Andalucía, describiendo las características basales de los pacientes fuera de ensayo clínico, la tasa de incidencia en nuestra comunidad, y los resultados en supervivencia de los pacientes con LMC del Registro Andaluz de LMC (RALMC).

OBJETIVOS:

Como objetivo principal se postuló estimar la tasa de incidencia (bruta y ajustada a población europea estándar que nos permita la comparación con otros estudios y registros) y aproximar la prevalencia de la LMC en Andalucía.

En cuanto a los objetivos secundarios, describir las características epidemiológicas de los pacientes del RALMC y las estrategias terapéuticas de los mismos. Estimar las supervivencias global, libres de progresión y de evento y consolidar la herramienta RALMC como aplicación válida en la práctica clínica asistencial y de colaboración con el Registro Español de LMC (RELMC).

PACIENTES Y METODOLOGÍA:

505 pacientes diagnosticados *de novo* entre 2002 y 2016, tratados con inhibidores de tirosin cinasa y con una mediana de seguimiento de 86 meses. La mediana de edad al diagnóstico fue de 55 años (16-90) con un 20.6% de pacientes mayores de 70 años y con un 55.2% de varones.

La amplia mayoría de los pacientes presentan índices pronósticos de bajo riesgo, con tan solo un 12.5% con Sokal, 10.7% con Euro Score y 20.4% con EUTOS de alto riesgo.

El 84.6% de los pacientes son tratados en primera línea con Imatinib, 15.4% con Nilotinib y 6.3% con Dasatinib de inicio. De forma global, más pacientes jóvenes y con índices pronósticos de alto riesgo son tratados con Nilotinib y Dasatinib que con Imatinib.

RESULTADOS:

La tasa de incidencia acumulada de la LMC, ajustada a población europea estándar, en Andalucía es de 0.97 casos por cada 100.000 habitantes al año, variando la incidencia reportada desde los 0.67 casos de Cádiz a los 1.04 casos de Granada.

La supervivencia global (SG) a los 10 años en los pacientes del RALMC es del 85.4% (97.2% si sólo se consideran las muertes relacionadas con la LMC).

La supervivencia libre de progresión (SLP) a fases avanzadas de la enfermedad a los 10 años en los pacientes del RALMC es del 82.9%.

La supervivencia libre de evento (SLE) a los 10 años en los pacientes del RALMC es del 57.6%.

A pesar del escaso seguimiento de los pacientes tratados con ITK2G, los pacientes tratados con Nilotinib y Dasatinib presentan mejores tasas de SG, SLP y SLE que los pacientes tratados con Imatinib.

CONCLUSIONES:

La incidencia de la LMC en Andalucía es comparable a la descrita en la literatura científica y en consonancia con los resultados del registro europeo EUTOS de 2015, sin que hayamos podido justificar las diferencias en cuanto a distribución geográfica a nivel provincial en nuestra comunidad, salvo la menor

participación o reclutamiento de pacientes en el RALMC en las provincias con menor tasa de incidencia.

La creación del RALMC, de base poblacional, permite la obtención de información acerca de la LMC, necesaria para la planificación sanitaria y gestión de recursos en la práctica clínica asistencial fuera de ensayos clínicos.

Las características epidemiológicas de los pacientes con LMC en Andalucía, son homogéneas a las descritas en la literatura científica en cuanto a su distribución por sexo, edad al diagnóstico e índices pronósticos.

Los pacientes del RALMC presentan altas tasas de SG y las causas de muerte de los pacientes con LMC de nuestra serie no están relacionadas directamente con la enfermedad, independientemente de la edad de diagnóstico, motivo por el que esta variable, no debe considerarse un motivo excluyente de inicio de tratamiento específico en nuestros pacientes.

Los pacientes del RALMC tratados con los ITK2G en primera línea (Nilotinib y Dasatinib), presentan mejores tasas de SG, SLP y SLE comparados con los pacientes tratados con Imatinib.

Hemos consolidado y validado la herramienta RALMC, como aplicación útil en la mejora de la práctica clínica asistencial del paciente con LMC, si bien necesitamos mejorar la base de datos del registro y aumentar la implicación de los investigadores en el proyecto RALMC para futuros estudios, como protocolos de discontinuación o estudios de variables subrogadas o pronósticas en supervivencia.

Prólogo

PRÓLOGO

Tras solicitarme mi compañero de fatigas José Manuel Puerta, la petición para realizar el prólogo de su tesis doctoral, que tras ser defendida acompañará su publicación, he experimentado de un lado una enorme satisfacción y de otro como no, mi más sincero agradecimiento.

Satisfacción porque ver concluida su tesis doctoral, significa ver terminada de manera magistral, una obra que refleja su profundidad investigadora, siendo testigo privilegiado del tesón, laboriosidad y disciplina del autor así como de su instinto innovador y brillantez.

Gratitud hacia el doctorando ya que con el presente trabajo, tesis doctoral titulada *“Estudio clínico de la LMC Philadelphia positiva del adulto en Andalucía. Aportación del Registro Andaluz a la mejora de la calidad asistencial de los pacientes con LMC”*, se culmina parte de la línea investigadora iniciada por el Grupo Andaluz de LMC hace más de una década.

El desarrollo de esta investigación ha permitido aportar, hasta ahora no conocida, la incidencia de la LMC en Andalucía, así como su distribución demográfica. Esta patología es paradigma de los avances conseguidos por nuestra especialidad médica en los últimos 15 años.

Tomé contacto con el doctorando cuando entró de médico residente en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves en el año 2007 y más estrechamente en el tiempo que compartimos en la consulta y Hospital de Día, primero como su adjunta y luego como compañero codo con codo.

Pronto se interesó de forma especial por la LMC pasando a tomar parte del grupo investigador del Servicio de Hematología, primero como investigador colaborador y posteriormente como investigador principal de los estudios y ensayos que llevábamos a cabo, contando siempre con el apoyo y estímulo de nuestro Jefe de Servicio, el Dr. Manuel Jurado.

En su trayectoria profesional surge un punto de inflexión importante cuando entra a formar parte del Grupo Andaluz de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas, manifestándose como un miembro muy activo. Se polarizó hacia el estudio de la LMC a través del Registro Andaluz de LMC, del que es en la actualidad coordinador, impulsando su renovación, activación y dinamizador del trabajo científico, siempre contando con la ayuda del resto de miembros del GALMC.

Inició su proyecto de tesis doctoral hace 5 años y su culminación supone obtener resultados muy novedosos en la trayectoria investigadora del Grupo, que desde su inicio se planteó dimensionar la LMC en Andalucía.

Durante estos años el doctorando ha ido desarrollando una actitud crítica y científica, ha tenido la oportunidad de profundizar en la LMC, ha adquirido experiencia en el manejo de la bibliografía y en metodología epidemiológica.

Con este trabajo se obtienen conclusiones que permiten mejorar la calidad asistencial de los pacientes con LMC así como importantes mejoras en su tratamiento con los fármacos ITKs.

El producto final ha sido de excelente calidad y mi felicitación por todo ello.

Dra. Pilar López Garrido

Presidenta del Grupo Andaluz de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas
(GALMC/GAMFIN)

Prólogo

El hecho de recibir la petición de hacer el prólogo de cualquier obra es siempre un motivo de satisfacción, pero si es de una materia científica vinculada a nuestra propia profesión médica, te ha de generar orgullo y muy especialmente, agradecimiento.

Agradecimiento doble, en este caso, porque José Manuel Puerta se haya acordado de mí para este menester y por esta Tesis Doctoral que él nos ofrece a todos.

Una Tesis fruto del tesón, la constancia, la disciplina, el control, el conocimiento.... la dedicación a los pacientes como expresión definitiva de una enorme vocación que le sitúan en el umbral de la excelencia. Me viene pues, al referir esto, el recuerdo del - creo que psiquiatra - W. Osler que venía a decir: "El buen medico es aquel que trata bien la enfermedad. El médico excelente es el que sabe tratar, también, a la persona que padece la enfermedad".

Debemos saber que esta Tesis se sustenta en el Registro Epidemiológico de base poblacional, - que él ha coordinado - en el contexto del GALMC dentro de la AAHH, extraordinaria herramienta informativa que sin negar su importancia, genera multitud de datos que nos orientarán para planteamientos estratégicos futuros en la gestión del proceso LMC, sin incurrir en los sesgos inevitables de los ensayos clínicos producto de la selección de pacientes. Profundizando en la realidad actual del mismo, en sus expectativas evolutivas y en las opciones futuras, incluyendo las posibilidades de discontinuación del tratamiento, además de generar un vínculo de confianza con los pacientes que resulta ser decisivo, en cualquier proceso crónico para la adherencia al mismo como base fundamental para el éxito terapéutico.

Dicho esto me importa y mucho, referirme al José Manuel hematólogo y persona. Debo resaltar el punto de fortuna que tuvo al ser tutelado por alguien enormemente comprometida no sólo con la Hematología sino socialmente, como es la Dra. Pilar López Garrido que le supo orientar y formar, para conjuntamente impulsar, bajo la coordinación de Pilar, el Grupo Andaluz de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas, todo un referente para la Hematología española, al tiempo que iban aglutinando todo un elenco de extraordinarios hematólogos de nuestra comunidad.

Y es que apreciando objetivamente sus referencias de agradecimientos en esta Tesis, la figura personal de José Manuel se agranda y ennoblece. Esas citas no sólo son numerosas sino que rezuman sinceridad, y ciertamente, el recuerdo a los abuelos, resulta tan tierno como emocionante.

Desde esa emotividad parte la humanización del científico, del investigador, del maestro y sobre todo del médico, que cotidianamente ha de convivir y compartir

el drama humano de la enfermedad asociado a su labor asistencial, lo que no obvia que José Manuel, aún con las renunciaciones que imponen nuestra profesión y la dureza de la especialidad, sabe entender y desarrollar los hábitos de vida propios de su juventud.

Por fin, esta Tesis Doctoral viene a enriquecernos científicamente, a generar impulsos para seguir creciendo y mejorar en la búsqueda del mayor beneficio hacia los pacientes. Nos enseña que hay en Andalucía una nueva generación de hematólogos camino de la madurez, si es que no la alcanzaron ya, que ronda la brillantez y José Manuel es ejemplo de ello.

Una generación que viene a ser y debe ser, un cambio de paradigma en la percepción de todos los sectores y que han afrontado los tiempos de crisis con la dignidad de anteponer las necesidades de los pacientes y los perfiles de su vocación a cualquier otro objetivo, sin renunciar a la inquietud investigadora y docente propias de nuestra misión y que ensalzan nuestros valores como especialistas.

Así pues, mi valoración de esta obra del doctorando y amigo, José Manuel Puerta, se puede resumir de forma esquemática: su gran virtud es que nos refleja el día a día al construirse sobre elementos asistenciales que orientan al aprendizaje e imbuidos de rigor metodológico, lo que envuelto por los rasgos de personalidad de un autor comprometido, joven, inquieto, ya con claros atisbos de liderazgo y no exento de humanismo, nos presenta con su Tesis Doctoral, un documento, una obra de valor excepcional.

Dr. Antonio Fernández Jurado

Consejero delegado y Ex-Presidente de la Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia.

1. Introducción a la Leucemia Mieloide Crónica

1. INTRODUCCIÓN A LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.

Actualmente y desde hace muchos años se podría confirmar, que las enfermedades oncológicas constituyen uno de los grupos de enfermedades de mayor importancia en salud pública. En la población general las enfermedades oncológicas constituyen la segunda causa de muerte después de las enfermedades del aparato circulatorio aunque en los hombres, desde el año 2000, son la primera causa de muerte. En 2012, último año del que se dispone de datos oficiales, 3 de cada 10 muertes en varones y 2 de cada 10 en mujeres fueron causada por una enfermedad oncológica. Entre los factores de riesgo que lo condicionan están los factores geográficos, genéticos, demográficos, medioambientales y culturales.¹

Es de reseñar, que las tendencias en incidencia y mortalidad de algunos tipos de cáncer han empezado a mostrar una estabilidad en algunos casos o una disminución en otros, probablemente justificado por un grado de efectividad en las mejoras terapéuticas y en las políticas de prevención, primarias y secundarias.¹

En 2008 se diagnosticaron aproximadamente 350.000 nuevos casos de leucemia como en enfermedad general en el mundo y aproximadamente 257.000 muertes se relacionaron con esta misma.²

1.1. Definición y contexto histórico.

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC), también conocida como leucemia mielógena o granulocítica crónica, se define como una enfermedad neoplásica hematológica mieloproliferativa maligna clonal de las células troncales pluripotentes encuadrada según la última clasificación de la OMS de 2008 dentro del grupo de neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) (OMS: ICD-O 9875/3).^{3,4,5}

La LMC tienen como característica fundamental (en más del 90% de los pacientes diagnosticados) la presencia en las células hematopoyéticas de una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, que conduce a la formación de un brazo largo claramente acortado de uno de los cromosomas del par 22, conocido como *cromosoma Filadelfia (Ph)*. La repercusión molecular producto del intercambio de material genético entre los cromosomas 9 y 22 es el oncogén *BCR-ABL*, cuya transformación leucémica resultante, conduce a una notable expansión de las poblaciones de progenitores eritroides, granulocíticos y megacariocíticos, con una disminución de la sensibilidad de los progenitores a la regulación del proceso de hematopoyesis.^{3,4,5}

Su origen acontece en la célula germinal pluripotente hematopoyética muy indiferenciada, de forma común tanto a la serie mieloide (granulomonocítica, eritrocítica y plaquetaria) como a la linfoide. Por uso combinado de identificación morfológica e inmunológica de las células con las técnicas de hibridación *in situ*, se ha demostrado que son portadores del cromosoma Ph y/o del gen de fusión BCR-ABL, todos los estadios madurativos de la granulopoyesis, la eritropoyesis y la megacariopoyesis, así como en células plasmáticas, linfocitos B o incluso algunos linfocitos T CD3+.

Su cuadro clínico, biológico e histopatológico, viene determinado por una proliferación intensa de la serie granulocítica en la médula ósea, sangre periférica y otros órganos hematopoyéticos, principalmente en el bazo. Su reflejo, una intensa leucocitosis donde están representados todos los elementos madurativos de la granulopoyesis con inmadurez granulocítica, muy frecuentemente acompañada de esplenomegalia, y a menudo trombocitosis.

La evolución natural de la LMC suele cursar en tres etapas, cuyo curso es típicamente escalonado: un periodo de cronicidad comúnmente conocido como fase crónica (FC), cuya evolución desde el diagnóstico se mide en años; una fase final o crisis blástica (CB), periodo similar al de una leucemia aguda y cuyo pronóstico es mucho más desfavorable por su resistencia al tratamiento. Esta CB está precedida en muchas ocasiones por un periodo conocido como fase de aceleración o acelerada (FA), con reflejo clínico de fase blástica pero sin aumento importante de blastos en sangre periférica y médula ósea.⁶

Contexto histórico de la LMC

Desde el punto de vista histórico, en 1845, Bennet⁷ en Escocia y Virchow⁸ en Alemania, publicaron los casos de pacientes con esplenomegalia, intensa anemia y neutrofilia madura en la sangre tras los exámenes de la autopsia. Mientras Bennet achacó todo el cuadro clínico de forma inicial a un estado infeccioso con extrema piemia, Virchow dos años más tarde introdujo el término de *leukämie* (leucemia)⁹, argumentando en contra de la “sepsis” como explicación dada por el escocés Bennet.

En 1878, Neumann señaló que la médula ósea era tanto el lugar de producción de las células sanguíneas fisiológicas como el lugar de origen de la leucemia, y acuñó el término de leucemia *myelogene* (mielógena)¹⁰.

Un hecho de vital importancia en el curso histórico de la LMC fue el descubrimiento por Nowell y Hungerford en 1960, en dos pacientes con la enfermedad, de la aparente pérdida del brazo largo del cromosoma número 21 o

1.Introducción a la Leucemia Mieloide Crónica

22, anomalía genética precozmente confirmada, designando al citado *cromosoma Filadelfia*. Este hito constituyó un marcador para el estudio de la patogenia de la enfermedad y futuro de la patología molecular de la misma.¹¹

Rowley, en 1973 y gracias a la disponibilidad de técnicas de bandeado para la estructuración de los cromosomas, descubrió que aparentemente la pérdida de material cromosómico se producía en el cromosoma 22, y que se trataba de una translocación recíproca entre éste y el cromosoma 9.¹²

El siguiente paso en la historia fue el descubrimiento de que el oncogén ABL en el cromosoma 9 y el segmento BCR del cromosoma 22 (región de agrupación de puntos de rotura), se fusionan como consecuencia de la translocación entre ambos genes, descubrimiento que ha aportado y constituido la base para el estudio molecular de la LMC Ph⁺.^{13,14}

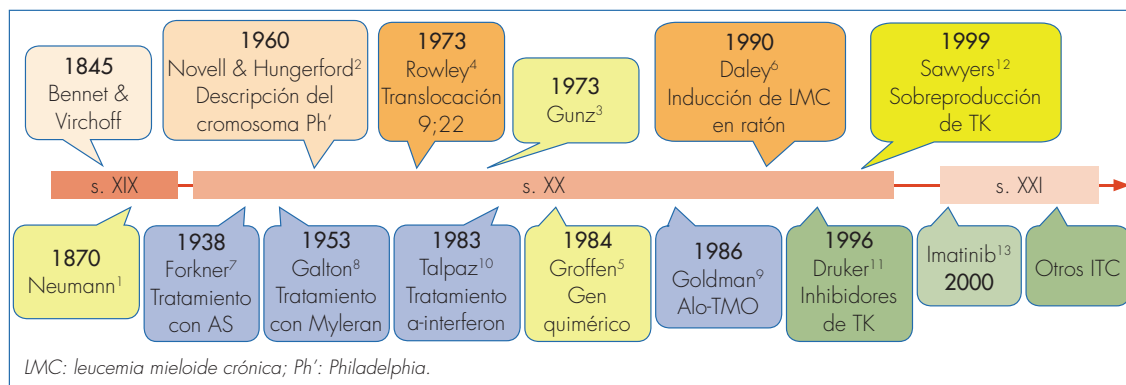


Figura 1: hitos históricos importantes en la LMC. Figura tomada del Manual para el control y tratamiento de los pacientes con LMC del GELMC 2014. Capítulo Introducción y Diagnóstico. Giraldo P, Ramírez A, Andrade MM.

1.2 Etiología.

Muy poco es conocido acerca de la etiología de la LMC, aunque se ha observado un aumento significativo de casos en comparación con grupos controles en estas situaciones: la exposición a altas dosis de radiación ionizante (que se postula como uno de los probables agentes causales), demostrado en tres poblaciones importantes: los habitantes japoneses expuestos a la radiación liberada por las explosiones de las bombas atómicas en las ciudades de Hiroshima y Nagasaki (Ichimaru, 1978) de los cuales aproximadamente un 30% de los afectados tuvieron LMC con un periodo de latencia de 11 años (Maloney, 1987); pacientes británicos diagnosticados de espondilitis anquilosante y cuyo tratamiento fue irradiación espinal (Court Brown, Doll, 1960) con un periodo de latencia de 4 años y aproximadamente un 20% de casos de LMC y en las mujeres tratadas con radioterapia por carcinoma cervical de útero, con un periodo de latencia de 9 años y una tasa aproximada de LMC en el 30% de las mujeres irradiadas (Boice, Day, Anderson et al, 1987). En contra de esta postura, algún estudio ha demostrado que la incidencia de cánceres secundarios tras exposición a radiación para el tratamiento de Enfermedad de Hodgkin, en el caso de la LMC fue nula al igual que nula fue la incidencia de LMC en niños expuestos a radiación ionizante respecto a los casos de leucemia aguda mieloide y linfocítica.^{14,15.}

Otros agentes relacionados sin que se hayan llegado a identificar como agentes causales serían leucemógenos químicos como el benceno¹⁷ y algunos tipos de agentes alquilantes (sí relacionados en la leucemia mieloblástica aguda). Los inhibidores de la topoisomerasa II del ADN, por su propensión a inducir procesos leucémicos para la translocación (9;22), podrían constituir una excepción (Pederson-Bjergaard, Bondum-Nielsen, Karle, Johansson, 1987). No ha podido demostrarse la implicación de virus en la etiología de la enfermedad.

Muy recientemente ha sido publicado un exhaustivo metanálisis sobre la relación causal entre la LMC y el hábito tabáquico. El resultado final fue que no hubo una asociación causal significativa entre los fumadores y los pacientes con LMC en comparación con los no fumadores, o entre los subgrupos estratificados por el historial del tabaquismo, género, región geográfica, diseño del estudio y fuente de los pacientes. Sin embargo, dentro de los pacientes fumadores, sí que hubo una asociación más fuerte en los pacientes afectados de LMC con mayor hábito tabáquico. La conclusión de los autores es que este metanálisis sugiere que el hábito de fumar puede aumentar significativamente el riesgo de LMC de una manera dosis-dependiente. Sin embargo, se requieren estudios de cohortes prospectivos adicionales bien diseñados para verificar estos hallazgos e identificar otros factores de riesgo asociados con la LMC.¹⁸

1.3 Epidemiología.

Según palabras del Prof. Hasford, de la Universidad de Munich, “a día de hoy existe un gran desconocimiento sobre la variabilidad regional, social y acerca de la etapa de la LMC al diagnóstico en la población”. El conocimiento de las características clínicas y moleculares de las NMPC y en particular de la LMC es cada vez mayor, pero su epidemiología no ha sido estudiada con detalle.¹⁹

Con escasa incidencia en las primeras décadas de la vida, la LMC es muy rara en la infancia y tan solo un 5% de los casos son descritos en mayores de 70 años.⁶

Los diagnósticos ocurren más frecuentemente en varones que en mujeres, con una ratio de 1.3-1.8 casos por 100.000 varones, frente 1 caso por 100.000 mujeres.⁶

De forma general, se establece una incidencia de LMC de 1.5 casos por 100.000 habitantes/año (0,6-2 casos por 100.000 habitantes/año), tasa de incidencia con cierta variabilidad según los datos reportados por diferentes registros sanitarios como se muestra en la figura siguiente:¹⁹

	Tiempo de observación	Número de pacientes	Tasa de incidencia bruta	Incidencia según WSP*.
SEER Instituto Nacional del Cáncer EEUU ²⁰	1998-2000	-	-	1.8**
	2000-2005	4460	-	1.0
Francia ²¹	1985-2006	906	-	0.8
Registro del Cáncer Suecia ²²	1998-2000	260	1.0	0.7
	2006	87	1.0	0.7
Registro de Leucemia Escocia ^{***23}	1999-2000	64	0.6	-
Registro Thames. Inglaterra ²⁴	1999-2000	180	-	0.8
Leukemia Research Fund ²⁵	1984-1993	1115	-	0.6
Registro del Cáncer Saarland. Alemania ²⁶	1998-2000	65	2.0	1.0
	2005	16	1.5	0.7
Suroeste Alemania ^{***27}	1998-2000	172	0.6	-
Sureste Alemania ²⁸	2004	201	1.93	1.3

*) WSP: Población mundial estandarizada. **) Población de los Estados Unidos estandarizada.

***) Casos conocidos de LMC Ph/BCR-ABL positivo.

Tabla 1 : Tasa de incidencia de LMC según diferentes registros sanitarios.

La variabilidad en cuanto a los datos de incidencia de LMC reportados podría indicar cierto grado de disparidad étnica o geográfica, salvaguardando los meros artefactos técnicos. Algunos registros oficiales tratan de mejorar la calidad de sus datos mediante la estandarización de acuerdo con la estructura demográfica por edades de la población estándar mundial (WSP). La WSP sopesa evidencias de factores específicos de incidencia por edad con proporciones más altas en edades más tempranas que las encontradas en la población estándar europea.¹⁹

Recientemente han sido publicados los datos de incidencia anual en Estados Unidos por el grupo del MDACC, siendo aproximadamente de 1 a 1.3 casos por 100.000 habitantes y año, que en número absolutos correspondería de 4800 a 5200 casos nuevos al año.²⁹

El proyecto RARECARE, encargado de la vigilancia y control de los cánceres raros en Europa, describe la epidemiología de las neoplasias mieloides atendiendo a la caracterización morfológica de dichos tumores. En 2012 publicaron los datos actualizados por RARECARE en los pacientes de cáncer diagnosticados desde 1995 a 2002, archivados en 64 registros europeos del cáncer, estimando en el caso de la LMC una tasa de incidencia global anual de 1.2 casos por 100.000 habitantes.³⁰

En España, hasta 2015, sólo había sido publicado oficialmente la incidencia de la LMC en un área local, dato reportado por el Registro de Enfermedades Hematológicas en Castilla y León (REHCL), que con un periodo de observación desde 2004 a 2007, estimó la incidencia de LMC en 0.82 casos por 100.000 habitantes/año (0,97 varones/100.000 habitantes/año y 0,70 mujeres/100.000 habitantes/año), datos ajustados a la población estándar europea.³¹

En el reciente estudio publicado en 2015 sobre la incidencia y las características clínicas de 2904 pacientes de nuevo diagnóstico en 20 países europeos llevado a cabo por el grupo European LeukemiaNet y su proyecto EUTOS, se estimó la tasa de incidencia en 1.02 casos por 100.000 habitantes/año con un ligero predominio masculino (1.06 frente 0.9), participando en este estudio tres comunidades autónomas españolas: Madrid, Castilla La Mancha y Aragón, concluyendo que la incidencia reportada era idéntica a la media europea.³²

En términos de prevalencia, como el tiempo de supervivencia es cada vez mayor gracias al tratamiento específico de la LMC con los inhibidores de tirosin cinasa (ITK), la prevalencia de la enfermedad está aumentando³³. Este hecho hace que se estime un incremento de la prevalencia de pacientes con LMC en los países desarrollados en torno a un 10% por año.³⁴

1.Introducción a la Leucemia Mieloide Crónica

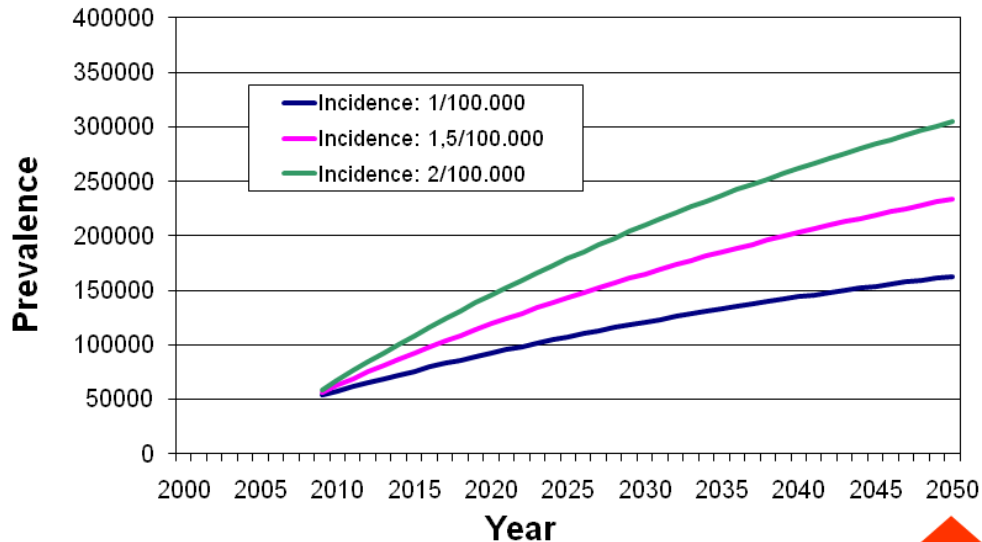
En el caso de la LMC, los registros de cáncer europeos como el Registro de Cáncer de Suecia, el Registro de Cáncer de Saarland en Alemania o el SEER del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos no tenían hasta 2009 disponibles datos sobre la prevalencia estimada de casos de LMC, ya que en este aspecto, estos casos quedaban englobados en la categoría común de pacientes con leucemia.

Al menos un ápice de información acerca del aumento de prevalencia se ve reflejado en los datos publicados por Corn S. et al en 2008, que reportaba una prevalencia en Francia de casos de LMC por 100.000 habitantes de 5.8 en 1998, 6.8 en 2002, 9.3 en 2003 y 10.4 en 2007³⁵. Parece claro que el motivo principal del aumento de prevalencia de los casos de LMC es la introducción de los fármacos ITKs en el tratamiento de esta hemopatía, y su positiva influencia en el aumento de la esperanza, calidad de vida y supervivencia de los pacientes con LMC.¹⁹

Para el Dr. Huang del MDACC, la prevalencia estimada de pacientes con LMC en Estados Unidos es aproximadamente de 70.000 casos en 2012, cifra que ascenderá a 112.000 en 2020, 144.000 en 2030, 167.000 en 2040 y 181.000 casos en 2050, fecha donde predice que se alcanzará el *plateau* de prevalencia. Para calcular este incremento de prevalencia de casos de LMC en Estados Unidos se consideraron varios factores como la tasa de mortalidad anual en los pacientes tratados con Imatinib, la tasa de incidencia de LMC, el crecimiento previsto de población y el progresivo envejecimiento de la misma en el país norteamericano.²⁹

Según estudios del Prof. Hasford, que aproxima una prevalencia en Europa en 2009 de 50.000 pacientes con LMC, si se asume que la población en el continente europeo en 2050 sería de 500.000.000 de habitantes, con una tasa de mortalidad del 2% y una tasa de incidencia constante, estima una prevalencia en el año 2050 por encima de 150.000 pacientes (si la tasa de incidencia fuese de 1 caso/100.000 habitantes/año); rondando los 250.000 pacientes (si la tasa de incidencia fuese de 1.5 casos/100.000 habitantes/año), rebasando los 300.000 pacientes si se establece una tasa de incidencia de 2 casos/100.000 habitantes/año.¹⁹

Prevalence: 50,000 CML patients in 2009 in Europe...What about the future?



Assumption: population of 500,000,000,
annual fatality rate : 2%, constant incidence

Courtesy of Dr. J. Hasford, IBE, Munich

IBE
J. Hasford
München

Figura 2: prevalencia estimada de pacientes con LMC en 2050. Cortesía del Dr. J. Hasford⁵.
Obsérvese el evidente incremento de prevalencia de pacientes en función de la tasa de incidencia. Este comportamiento se debe esperar en nuestra práctica clínica diaria.

En los pacientes afectos de LMC, se establece una mediana de edad aproximada de 50 años en el momento del diagnóstico³⁶ según series recientes en los diversos ensayos clínicos. Sin embargo, los datos de los diferentes registros de LMC sugieren que la mediana de edad de los pacientes incluidos en los mismos es de 10 a 15 años mayor que la reportada por los ensayos clínicos (Rousselot, 2012)³⁷, estudios que subestiman la verdadera edad mediana del diagnóstico y en donde los pacientes ancianos están infrarrepresentados lo que condiciona a su vez el acceso de los pacientes de mayor edad a las terapias en investigación¹⁹. En la India, la mediana de edad reportada está entre los 38 y 40 años, una década más temprana que la mediana de incidencia en los países occidentales como algo reflejo posible de los países con una proporción de población joven mayor.³⁸

La siguiente tabla muestra los diferentes estudios publicados hasta la fecha en los que se estudia incidencia y edad al diagnóstico:

1.Introducción a la Leucemia Mieloide Crónica

Edad al diagnóstico basado en registros y ensayos clínicos		
Registro	Nº casos	Mediana de edad Años
Thames Cancer (U.K, 1999-2000) ³⁹	180	65 (20-98)
SEER Cancer (USA, 2001-2005) ⁴⁰	4460	68
SEER Cancer (USA, 1973-2005) ⁴⁰	8229	64
World CML Registry (2008-2010) ⁴¹	1889	47(16-92)
Ensayos clínicos	Nº casos	Años
GIMEMA Group CML. NEJM, 1994 ⁴²	322	48 ± 14
Hehlmann et al. Blood, 1994 ⁴³	513	48 (17-85)
Allan et al. Lancet, 1995 ⁴⁴	587	47 (15-84)
Guilhot et al. NEJM, 1997 ⁴⁵	754	50 (7-70)
Hasford et al. JNCI, 1998 ⁴⁶	1303	49 (10-85)
The Benelux CML Study Group. Blood, 1998 ⁴⁷	195	56 (20-83)
Bonifazi et al. Blood. 2001 ⁴⁸	317	49 (9-73)
Baccarani et al. Blood, 2002 ⁴⁹	538	45 ± 13
Helhmann et al. Leukemia, 2003 ⁵⁰	534	48 (10-83)
Kluin-Nelemans et al. Blood, 2004 ⁵¹	407	60 (20-81)
Druker et al. NEJM, 2006 ⁵²	1106	50 (18-70)
Kantarjian et al. Blood, 2006 ⁵³	929	48/43 (15-84)
Hehlmann et al. Blood, 2007 ⁵⁴	621	49 (11-90)

Tabla 2: edad al diagnóstico de LMC en la población basada en ensayos clínicos y registros.

1.4 Fisiopatología.

La primera enfermedad oncológica en la que se descubrió su alteración genética patognomónica responsable fue la LMC. El cromosoma Ph, está presente en más del 95% de los pacientes afectos de LMC, y es producto de la traslocación recíproca t(9;22)(q34;q11). Aproximadamente en un 5% de los pacientes, este nuevo cromosoma Ph queda “encriptado” en el cromosoma 22 aparente normal, o menos frecuentemente también en el cromosoma 9.⁵⁵

Aunque no es habitual que un solo y único oncogen sea capaz de dar lugar a un proceso neoplásico, el gen de fusión BCR-ABL1 producido por el cromosoma Ph, es el responsable último de la fisiopatogenia de la LMC. Es de reseñar, que BCR-ABL1 puede aparecer en pacientes con leucemia aguda linfoblástica (LAL) tanto adultos como infantiles así como en sujetos propiamente sanos.

Generalmente, el punto de rotura más frecuente del gen ABL1 se sitúa en la parte superior del exón 2 (ABL1 a2) y muy raramente en la parte inferior de este exón 2 (ABL a3). En cuanto al gen BCR, Los puntos de rotura son más diversos, ya que pueden producirse en los exones 13 (también conocido como b2) o 14 (también conocido como b3) (e13, e14), dando lugar a los genes de fusión e13a2 (b2a2) o e14a2 (b3a2). Estos genes de fusión que aparecerán en aproximadamente el 95% de las LMC, produciendo una oncoproteína p210, son conocidos como “subtipos de fusión BCR-ABL1 mayor”.⁵⁶

En aproximadamente el 75% de las LLA Ph positivas y en < 1% de las LMC el punto de rotura de BCR se sitúa en el exón 1, resultando un gen de fusión e1a2 que producirá una oncoproteína p190 conocida como “subtipo de fusión menor”. El resto del 2-3% de las LMC vendrán caracterizadas por una variedad de BCR-ABL1 consecuencia de roturas en los exones 6, 8 o 19 (e6a2, e8a2), o tal y como se mencionó antes, en el exón 3 de ABL1 (e13a3 o e14a3).⁵⁶

La consecuencia clínica de la aparición del oncogén BCR ABL1 es la incontrolada producción de una proteína tirosina quinasa activa desde el punto de vista funcional. Las proteínas tirosina quinasas BCR-ABL estimulan diversas señales de transducción intracelulares, activando señales pro-proliferativas, antiapoptóticas, antiadherentes y de inestabilización genómica. BCR ABL1 interacciona con diversas proteínas que transducen señales oncogénicas responsables de la activación o represión de la transcripción de genes, procesamiento mitocondrial de respuestas apoptóticas, organización del citoesqueleto y de la degradación de proteínas inhibitorias.

Las principales vías implicadas son RAS, MAP, transductores de señal y activadores de transcripción (STAT), fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y MYC.

1.Introducción a la Leucemia Mieloide Crónica

La mayor parte de las interacciones están mediadas a través de la fosforilación de la tirosina y requieren la unión de BCR-ABL al adaptador de proteínas, como la proteína de unión al receptor del factor de crecimiento 2, DOK, CRK, proteínas CRK-como (GRB-2)(CRKL), SRC entre otras.⁵⁷

1.5 Características clínicas y diagnóstico diferencial.

Clásicamente, la forma de presentación de la LMC se describe en tres fases, basándose en la conjunción de hallazgos analíticos y sintomatología clínica: FC, FA y CB. Sin instauración de tratamiento, los pacientes diagnosticados de LMC en FC evolucionan de forma natural a FA y por último a una fatídica fase de CB que conduce a la rápida muerte del enfermo.⁵⁸

La introducción de las modernas terapias de tratamiento con ITKs ha alterado la clásica distinción entre estas tres fases evolutivas, habiendo aumentado notablemente las tasas de supervivencia libre de progresión a fases avanzadas de la enfermedad.⁵⁹

Aproximadamente el 70% de los pacientes con LMC se diagnostican en un hallazgo analítico casual, de modo que son prácticamente asintomáticos al diagnóstico⁶⁰. Así mismo, cerca de un 95% de los pacientes diagnosticados de LMC se hacen en FC de la enfermedad, y los síntomas descritos lo son comúnmente como inespecíficos, vagos y de inicio gradual de semanas a meses. Los síntomas más frecuentes de la FC serían el excesivo cansancio y astenia, pérdida de la sensación de bienestar general, disminución de tolerancia al ejercicio, pérdida de peso, hipersensibilidad y dolor esternal, excesiva sudoración y molestias abdominales y saciedad precoz, en relación con el aumento de tamaño esplénico, esplenomegalia presente en el 90% de los pacientes cuya frecuencia de aparición está disminuyendo con la búsqueda de asistencia médica cada vez más precoz⁶¹.

Debido a un síndrome hipermetabólico espectacular, podrían producirse síntomas poco frecuentes simulando una tirotoxicosis. Dentro de los síntomas infrecuentes se encuadrarían las crisis de artritis gotosa aguda por la hiperuricemia; priapismo, hipoacusia y estupor por el cuadro de leucostasia asociada a hiperleucocitosis periférica; dolor en cuadrante superior izquierdo y hombro izquierdo por infrecuentes casos de infarto esplénico asociado a esplenomegalia; infiltrado perivascular de neutrófilos en dermis (síndrome de Sweet).⁶²

1.Introducción a la Leucemia Mieloide Crónica

Síntomas clásicos de la LMC		Origen
Constitucionales (20%)	Febrícula	Hipermetabolismo secundario al proceso mieloproliferativo.
	Sudoración	
	Pérdida de peso	
	Anorexia	
Molestias abdominales (20%)	Dolor en hipocondrio izquierdo	Esplenomegalia infiltrativa.
	Repleción postpandrial	
Síndrome anémico (10%)	Astenia	Disminución de hematíes por la hiperplasia granulocítica.
	Disnea de esfuerzo	
	Edemas	
Otros (<5%)	Dolores óseos	Infiltración medular, hiperuricemia, disfunción plaquetaria, hiperleucocitosis.
	Artritis gotosa	
	Hemorragias	
	Priapismo	

Tabla 3: Síntomas clínicos clásicos de la FC de la LMC⁶

La mayoría de los casos de LMC sin tratamiento evolucionan de forma natural a fases avanzadas de la enfermedad, fases más agresivas, sintomáticas y de mayor resistencia al tratamiento (referencia). Al periodo de transición del tumor maligno controlable terapéuticamente a uno incontrolable se le denomina FA.

Los síntomas clínicos que describen la transformación de la FC a la FA serían fiebre mantenida de origen desconocido, dolores óseos, debilidad y sudoración nocturna, signos típicos de la FC pero más acusados, y que suelen producirse semanas antes del hallazgo de laboratorio. En este sentido, la basofilia suele ser más patente (por lo general >10%), con trombopenia inferior a 100.000 plaquetas/mm³, blastosis en sangre periférica (SP) (>5%) o en médula ósea (MO) (>10%) y leucocitosis refractaria al tratamiento. Aunque no existen actualmente criterios unánimes consensuados para el diagnóstico de la FA, la presencia de dos o más de los siguientes criterios mayores o de un criterio mayor y dos menores, permitirían su diagnóstico⁶.

Criterios mayores de la FA	Criterios menores de la FA
Progresiva esplenomegalia (>10cm)	Fiebre y/o sudoración mantenida e inexplicada
Blastos en SP o MO (10-19%)	Dolores óseos persistentes
Basofilia (≥20%)	Pérdida de peso
Trombopenia no atribuible al tratamiento	Trombocitosis intensa refractaria al tratamiento

Leucocitosis refractaria al tratamiento	Anemia no atribuible al tratamiento
Anomalías citogenéticas adicionales	Fibrosis medular intensa

Tabla 4: criterios mayores y menores de la FA de la LMC.

		MDACC ⁶ 3	ELN ⁶⁴	OMS ⁶⁵
CRITERIOS DE FA AL DIAGNOSTICO	Blastos (MO o SP)	≥ 15%	Blastos 15-20% en SP o MO	10-19%
	Promielocitos + Blastos (MO o SP)	≥ 30%	Blastos + promielocitos > 30% con blastos < 30% en SP o MO	-
	Basófilos	≥ 20%	Basófilos ≥ 20% en SP	≥ 20%
	Plaquetas (x10 ⁹)	≤ 100	Trombopenia persistente < 100 x 10 ⁹ /l, no relacionada a tratamiento	≤ 100 o ≥ 1.000
	Otros	Evolución clonal	ACA/Ph+, ruta mayor*, bajo tratamiento	Evolución clonal (ACA/Ph+ bajo tratamiento) Esplenomegalia progresiva Mal control de la leucocitosis.
CRITERIOS DE CB AL DIAGNOSTICO	Blastos MO o SP		≥ 30%	≥ 30%
	Otros		Enfermedad extramedular, aparte del bazo	Enfermedad extramedular, aparte del bazo

1.Introducción a la Leucemia Mieloide Crónica

				Acúmulos de blastos en biopsia ósea
--	--	--	--	-------------------------------------

Tabla 5: criterios de FA y CB según MDACC, ELN y OMS.

La CB por LMC es una de las hemopatías más agresivas y de peor pronóstico conocidas, con una mediana de supervivencia de 10-12 meses en las CB de fenotipo mieloide, y de 4-5 meses en las de fenotipo linfoide. Clínicamente se produce un rápido deterioro del estado general del paciente por la rápida invasión de la SP, MO y ocasionalmente de otros órganos por las células blásticas. Intensa astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre, sudoración profusa, intensos dolores óseos, molestias abdominales, infartos esplénicos por el rápido y crecimiento masivo del bazo, marcada hepatomegalia, síndrome anémico, infecciones fundamentalmente respiratorias, hemorragias o síntomas propios de la leucostasia en sistema nervioso central, pulmones o miocardio en los casos de CB que cursen con hiperleucocitosis.

Los blastos suelen ser de origen mieloide y un 25% de los casos expresan fenotipo linfoide, generalmente de estirpe B. en el 55-80% de los casos se describen anomalías citogenéticas adicionales, generalmente trisomía del cromosoma 8 y la aparición de un segundo cromosoma Ph o un isocromosoma 17 (i17q) seguidas de las trisomías 19 y 21⁶⁶.

Para el diagnóstico de CB se exige la presencia de uno de estos tres criterios como mínimo⁶:

- Blastos en SP o MO $\geq 20\%$.
- Blastos + promielocitos $\geq 30\%$ en SP o $\geq 50\%$ en MO.
- Infiltración blástica de ganglios, sistema nervioso central, periostio, piel, pleura u otros órganos.

Parámetros de laboratorio típicos de las fases de LMC			
Parámetro	Fase de la LMC		
	Crónica	Acelerada	Blástica
Mediana de la duración antes del tratamiento con Imatinib	De 3 a 5 años	De 4 a 6 meses	De 3 a 6 meses
Leucocitos	$\geq 20.000/\text{mm}^3$	-	-
Blastos	$<10\%$	$\geq 10\%$	$\geq 30\%$
Basófilos	Aumentados	$\geq 20\%$	



Plaquetas	Aumentados o Normales	Aumentados o disminuidas	Disminuidas
Médula ósea	Hiperplasia mieloide 		
Citogenética	Ph+ 		
BCR-ABL	+	+	+

Tabla 6: características de laboratorio de las distintas fases de la LMC.

En cuanto al diagnóstico diferencial de la LMC, existen un grupo de enfermedades con ciertos signos clínicos que asemejan a una LMC, aunque difieren claramente desde el punto de vista molecular y genético. En este grupo se podrían encuadrar:

1. Reacciones leucemoides: generalmente secundarias a procesos infecciosos o neoplásicos, las reacciones leucemoides suelen cursar con una leucocitosis neutrofílica con nula o escasa mielema, sin basofilia, sin esplenomegalia y los niveles de FAG suele estar aumentados. El cariotipo de MO no presenta la t(9;22) (Ph-) y BCR-ABL es negativo.⁶⁷
2. Leucemia neutrofílica crónica: entidad reconocida en la última clasificación de la OMS de 2008 dentro del grupo de neoplasias mieloproliferativas, se trata de un síndrome mieloproliferativo crónico definido por la existencia de una leucocitosis neutrofílica mantenida, generalmente por encima de los 25.000 leucocitos/mm³, sin mielema, basofilia, eosinofilia o monocitosis. Sin una causa justificable, y sin los hallazgos citogenéticos y moleculares propios de la LMC (Es un criterio diagnóstico obligatorio la ausencia de cromosoma Ph y/o BCR-ABL). Los niveles de FAG están elevados.⁶⁸
3. Síndrome hipereosinofílico crónico: caracterizado por una eosinofilia mayor a 1500 eosinófilos/mm³ al menos durante 6 meses y sin que se le asocie una causa desencadenante conocida, este síndrome se acompaña de manifestaciones clínicas debidas en su mayoría a la lesión tisular provocada por la infiltración eosinofílica. Moderada leucocitosis generalmente inferior a 25.000 leucocitos/mm³ con neutrofilia. Frecuente basofilia y mielema ocasional, anemia y trombopenia, el estudio es negativo para cromosoma Ph y BCR-ABL.⁶⁹
4. Formas hiperproliferativas de la mielofibrosis primaria: la mielofibrosis primaria (MFP) es un síndrome mieloproliferativo clonal definido por una fibrosis intensa de MO, hematopoyesis extramedular y una leucoeritroblastosis en SP. Para el diagnóstico, la positividad para la

mutación JAK2 y el aumento de las células CD34+ en SP apoyan y refuerzan el mismo, acompañado de negatividad para cromosoma Ph y BCR-ABL.⁷⁰

5. Formas proliferativas de la leucemia mielomonocítica crónica: incluida en el subgrupo de enfermedades mixtas síndrome mielodisplásico (SMD)/síndrome mieloproliferativo crónico (SMPC) según número de leucocitos inferior o superior a 12.000 leucocitos/mm³. Se caracteriza por una monocitosis mantenida en SP superior a 1.000 monocitos/mm³, ausencia de cromosoma Ph o reordenamiento BCR-ABL, porcentaje de mieloblastos o monoblastos inferior a 20 y displasia al menos de una línea.⁷¹
6. Policitemia vera (PV): SMPC Ph negativo resultado de una proliferación anómala de la célula madre pluripotente cursando con una hematopoyesis clonal de eritrocitos, leucocitos y plaquetas, pero predominando de forma patente la hiperplasia eritroide. Su diagnóstico según criterios de la OMS obliga a la coexistencia de dos criterios mayores y uno menor o el primero de los criterios mayores y dos criterios menores. Los criterios mayores serían: Hb mayor de 18.5 gr/dl en el hombre o 16.5 gr/dl en la mujer u otra evidencia de masa eritrocitaria aumentada y presencia de mutación JAK2 V617F. Los criterios menores serían: biopsia de MO hipercelular con hiperplasia de las tres series, eritropoyetina sérica inferior al rango de normalidad y crecimiento endógeno de colonias eritroides en el cultivo de progenitores de SP⁷².
7. Trombocitosis esencial (TE): es el SMPC más frecuente en nuestro medio, caracterizado por una trombocitosis persistente con hiperplasia megacariocítica en MO, leucocitos normales o moderada leucocitosis (normalmente inferior a 20.000 leucocitos/mm³). Su diagnóstico según criterios de la OMS de 2007 requiere obligatoriamente una trombocitosis persistente superior a 450.000 plaquetas/mm³, biopsia medular con predominio de megacariocitos maduros de aumentado tamaño sin desviación izquierda de la granulopoyesis o eritropoyesis, demostración de JAK2 V617F o mutación Calreticulina, y además, no evidencia según los criterios de la OMS de PV, MFP, LMC, SMD u otra neoplasia de origen mieloide⁷².

1.6 Diagnóstico de la LMC Ph+.

En la mayoría de los casos el diagnóstico de LMC está basado en los recuentos sanguíneos, que ponen de manifiesto la hiperleucocitosis y frecuente trombocitosis con presencia de granulocitos inmaduros, mielocitos, metamielocitos, blastos y peculiar basofilia. En raras ocasiones la fórmula leucocitaria es tan normal que no permita sospechar una LMC. La esplenomegalia está presente en más del 50% de los pacientes, aunque en este sentido el resto de pacientes son asintomáticos.^{64,73.}

La prueba diagnóstica patognomónica de la enfermedad sería la demostración del cromosoma Ph (22q-) resultado de la t(9;22) junto o no a la presencia del reordenamiento BCR-ABL en SP o MO. En menos del 5% de los casos, la presencia del cromosoma Ph no puede ser detectada y la confirmación del diagnóstico se basa en métodos de genética molecular como las técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH) o la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RQ-PCR).^{64,73.}

Las pruebas a realizar ante una sospecha de paciente con LMC serían^{74:}

Estudio inicial en el paciente con LMC		
Historia clínica y exploración física	Prestar especial atención a posibles visceromegalias, y anotar constantes vitales básicas del paciente.	Imprescindible
Hematimetría y recuento leucocitario diferencial	Imprescindible cuantificar el % de blastos, basófilos y eosinófilos en SP, para los estudios pronósticos.	Imprescindible
Bioquímica general	Incluidos Calcio y Fósforo, LDH...	Imprescindible
Fosfatasa alcalina granulocítica	Diagnóstico diferencial con otros SMPC y reacciones leucemoides.	No imprescindible
Aspirado de médula ósea	Muy importante cuantificar el % de blastos en MO.	Imprescindible

1.Introducción a la Leucemia Mieloide Crónica

Biopsia de médula ósea	Valorar el grado de fibrosis e infiltración leucémica.	No imprescindible. Sí recomendable
Análisis citogenético convencional	Valorar la presencia del cr Ph y la posible existencia de alteraciones citogenéticas adicionales.	Imprescindible
Hibridación in situ fluorescente	Útil en los casos de no tener cariotipo del diagnóstico, presencia de translocaciones crípticas o casos de delección del cr 9.	No imprescindible. Sí recomendado en los casos citados
Estudio mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real RQ-PCR	Estudio cuantitativo del transcrito BCR-ABL, que permite comparar el n° de copias en cada momento.	Imprescindible

Tabla 7: pruebas diagnósticas iniciales y grado de recomendación.

A continuación se exponen las diferentes pruebas diagnósticas de laboratorio y sus resultados en un paciente con diagnóstico de LMC en FC:

a. Hematimetría y examen morfológico de SP:

Leucocitosis que con frecuencia supera valores de leucocitos por encima de los 50.000/mm³. El porcentaje de blastos en SP y MO en la fase crónica es inferior al 10%, y por lo general, menor al 2%. Es característica la presencia de la granulopoyesis neutrófila en todos los estadios semimaduros y maduros, especialmente los mielocitos y polinucleares, así como la ausencia de *hiatus* leucémico, de monocitosis relativa valorable y la ausencia o mínima presencia de signos disgranulopoyéticos. Puede observarse desgranulación de los neutrófilos o hiposegmentación nuclear (seudo Pelger-Hüet). También sería de destacar la presencia de basofilia en SP o MO (<20%), moderada eosinofilia, con un recuento de plaquetas normal o aumentado (ocasional trombocitosis al diagnóstico) con anemia ausente o moderada. En cuanto a las técnicas de citoquímica, el hallazgo de máximo valor lo da el descenso o ausencia de FAG, registrado en más del 90% de los casos.⁷⁵

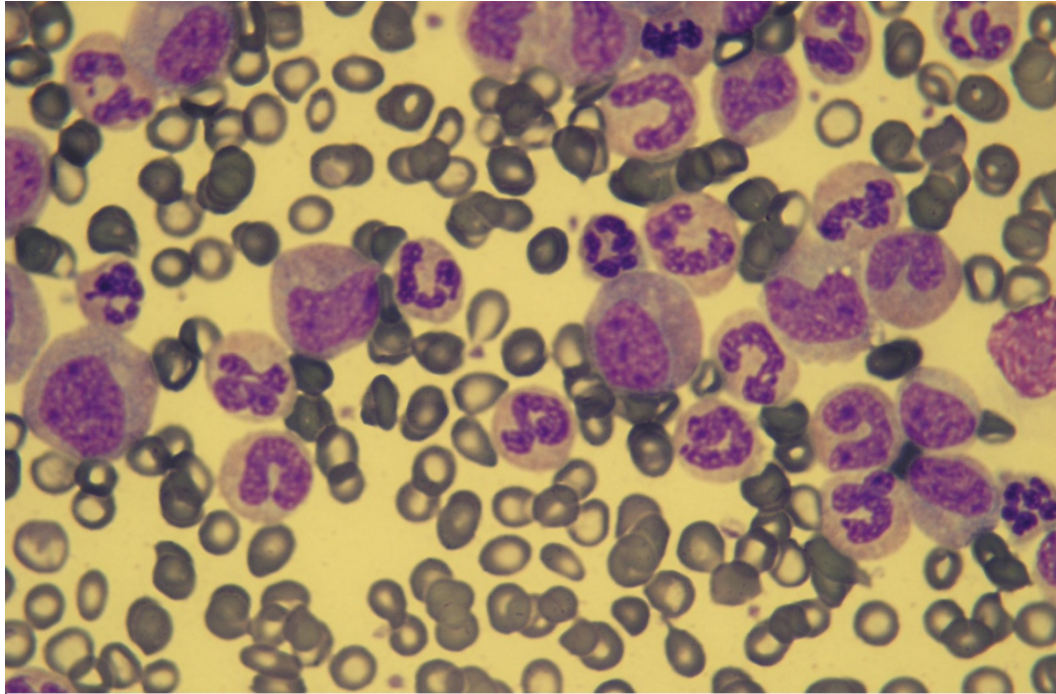


Figura 3: morfología típica con desviación izquierda del frotis de SP en un paciente con LMC FC. Fotografía propia.

b. Bioquímica:

En la LMC no tratada se produce hiperuricemia e hiperuricosuria, niveles aumentados de transcobalamina, y resultantemente de vitamina B12 y niveles de lactato deshidrogenasa sérica (LDH) elevados, parámetros todos que reflejan el aumento del recambio granulocitario. El colesterol sérico suele estar disminuido y suele normalizar con el control de la enfermedad. Hipercalcemia e hipopotasemia son complicaciones ocasionales de la FC, muy raras hasta que la enfermedad se transforma a leucemia aguda.⁶²

c. Examen morfológico de médula ósea (MO):

En MO, la relación mieloeritroide suele ser de 10:1 o más alta y junto al aumento absoluto de la serie granulopoyética en todos sus estadios madurativos, especialmente en el mielocítico-metamielocítico, observándose una notable eosinofilia y basofilia, con porcentaje de blastos inferior al 5%. La mayoría de los megacariocitos son de pequeño tamaño y aspecto hipoploide. La biopsia ósea es hiper celular a expensas de la granulopoyesis, con intensa disminución o incluso desaparición de la grasa fundamentalmente paratrabecular desde estadios muy precoces, hecho que ayuda a establecer el diagnóstico diferencial con las reacciones leucemoides. Al igual que en SP, la FAG está muy descendida o incluso ausente.⁷⁵

d. Estudios citogenéticos:

La MO y células sanguíneas nucleadas de en torno el 95% de los pacientes que reúnen claros criterios clínicos y de laboratorio sugerentes de LMC, contienen el cromosoma Ph, fruto de la $t(9;22)(q34;q11)$. En todas las estirpes celulares sanguíneas como los eritroblastos, granulocitos, monocitos, megacariocitos y los progenitores de los linfocitos T y B, puede observarse el cromosoma Ph sin embargo no suele estar presente en la mayoría de los linfocitos T y B.

El cromosoma Ph se origina por una delección del cromosoma 22, por translocación de un trozo de su brazo largo, sobre el brazo largo del cromosoma 9. Ocasionalmente puede haber translocaciones atípicas o variantes a nivel de otros cromosomas, no necesariamente a nivel del cromosoma 9, lo que ocurre en aproximadamente el 5% de los casos. En ciertos pacientes, el cromosoma Ph pasa inadvertido consecuencia de una translocación críptica, para cuya detección se requerirán técnicas de hibridación *in situ*.

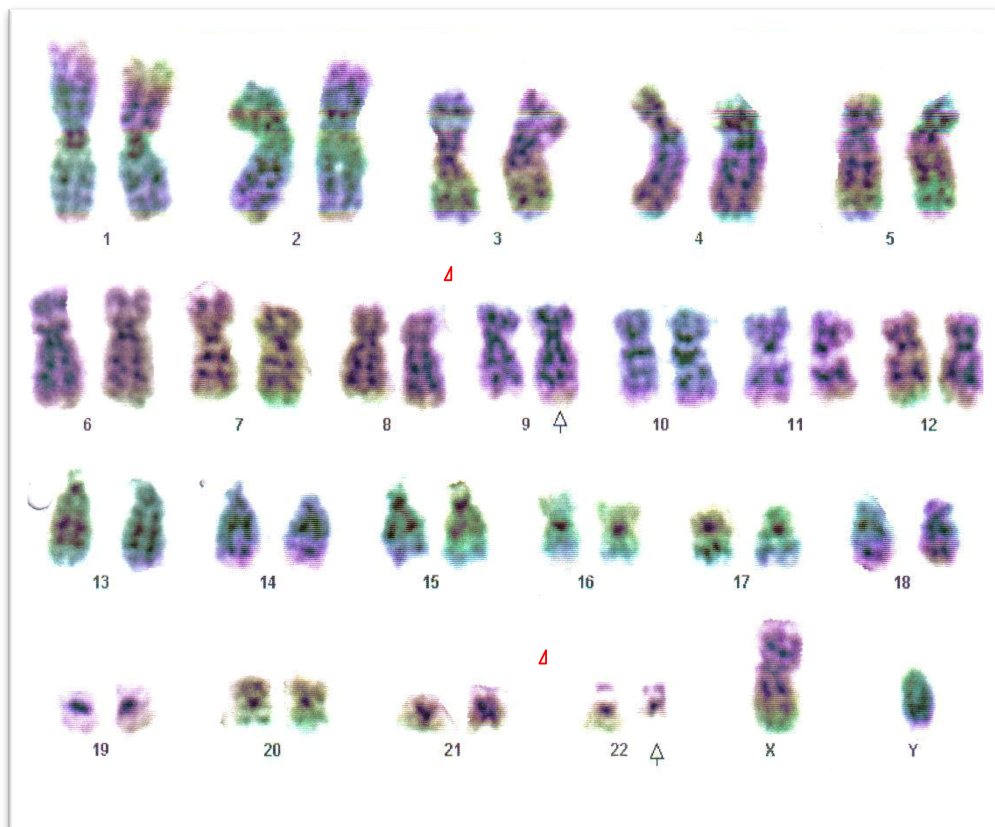


Figura 4: cariotipo típico de un paciente con LMC con $t(9;22)(q34;q11)$ rodeado en rojo. Fotografía propia.

El cariotipo convencional, es hasta ahora la técnica más empleada para el diagnóstico confirmatorio de la LMC, ya que es la única prueba capaz de detectar el cromosoma Ph. El análisis cromosómico con bandeo GTG se realiza siguiendo los protocolos establecidos en muestras de médula ósea tras cultivo de 24 o 48 horas, o de ambos y posteriormente se bandean con tripsina analizando al menos 20 metafases, y clasificándolas siguiendo la International System for Human Cytogenetic Nomenclature.

Entre un 50 y 80% de los pacientes podrán adquirir anomalías cromosómicas adicionales con el avance de la enfermedad.

El término de evolución clonal (EC) se acepta actualmente para definir la emergencia de anormalidades citogenéticas diferentes a la del cromosoma Ph, en pacientes con LMC. Las anormalidades complejas del cromosoma Ph o del cromosoma Y no se consideran signos de EC. La EC se describe en el 5-10% de los pacientes con LMC FC y se asocia con peor pronóstico. El desarrollo de cariotipos complejos incluye la aparición en el estudio cariotipo de trisomía 8, trisomía 19, isocromosoma 17q con pérdida o alteración del antígeno p53 y copias adicionales del cromosoma Ph. Su aparición indica la progresión inminente a fases avanzadas de la enfermedad, sin embargo puede que entre el 50 y 70 % de los pacientes que evolucionan a FA o CB no tengan signos citogenéticos de EC, desempeñando en su patogenia un papel importante la inestabilidad cromosómica del clon maligno.^{56,76}

e. Técnicas de hibridación fluorescente in situ (FISH):

Aproximadamente un 10% de los pacientes con LMC presentan translocaciones variantes o atípicas con deleciones del der9 y/o der22 que pueden pasar desapercibidas con las técnicas de citogenética convencional o la PCR. Además, hay casos en los que los reordenamientos citogenéticamente visibles pueden no detectarse debido a una mala morfología, falta de células neoplásicas en división o selección de células no patológicas en el cultivo.

Su ventaja sobre la citogenética convencional radica fundamentalmente en que se puede realizar tanto en núcleos en interfase como en metafase y que al permitir el análisis de un mayor número de células su sensibilidad es mayor. De aquí, el fundamento para el uso de la técnica FISH como prueba en el diagnóstico de la LMC.

En las últimas recomendaciones del grupo European LeukemiaNet (ELN) se considera un método aceptable para el diagnóstico confirmatorio inicial pero no para la monitorización. En las guías NCCN de 2013 se considera

un método aceptable para confirmar el diagnóstico si no es posible obtener producto de médula para cariotipo, pero no para la monitorización. En las guías ESMO también publicadas recientemente, hacen la misma salvedad, recomendando su uso en la monitorización en sangre periférica sólo si no se tiene producto de médula ósea y no se tiene acceso a realizar pruebas de biología molecular, remarcando el hecho de que no se podrá catalogar el tipo de respuesta citogenética, y solo si es completa o no (cuando se encuentre <1% de núcleos con la translocación de los 200 núcleos analizados en interfase).^{56,76}

f. Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RQ-PCR)^{56,76}:

Con la RQ-PCR para detectar *BCR-ABL1*, es posible monitorizar la cantidad de enfermedad residual o respuesta molecular que el paciente va alcanzando durante su curso de tratamiento. Y el uso de esta técnica para la correcta cuantificación de la respuesta molecular es fundamental por sus implicaciones pronósticas en la evolución de los pacientes y en nuestra toma de decisiones terapéuticas.

Cuando hay una sospecha de LMC, y se solicita una RQ-PCR, el laboratorio debería analizar los reordenamientos más frecuentes o típicos, e14a2 (b3a2) y e13a2 (b2a2) por estar presentes en el 95% de los pacientes afectos de LMC típica, y al menos incluir los transcritos que implican al exón a3 de *ABL1* (e14a3 y e13a3).

En los casos en que el estudio citogenético o FISH sea positivo para LMC y el estudio de reordenamientos típicos mediante RQ-PCR sea negativo, se debe realizar un estudio más profundo centrado en los transcritos atípicos *BCR-ABL1* (e19a2/a3) o los reordenamientos del exón 6-8 de *BCR*).

Para evitar la disparidad de resultados, es necesario que cada uno de los laboratorios realice la técnica según los estándares internacionales y disponga de su propio factor de conversión (FC) o realice la RQ-PCR mediante un kit o método comercial que lo incorpore. Al aplicar el FC, los resultados de los distintos laboratorios serán comparables y estarán expresados en escala internacional (IS). La fórmula final para la determinar la razón o ratio *BCR-ABL1*^{IS} sería:

- $(n^{\circ} \text{ de copias de } BCR-ABL1 / n^{\circ} \text{ de copias del gen control}) \times 100 \times FC$

Una vez llegado al diagnóstico de certeza de LMC Ph+ FC, es obligatorio estratificar al paciente desde el punto de vista pronóstico, si bien hasta nuestros días, no se han encontrado factores de riesgo de peso en el momento del diagnóstico que definan la mejor de las estrategias terapéuticas de inicio.

- a. **Índice de Sokal**⁷⁷: establecido por JE Sokal en 1984 tras estudiar 813 pacientes diagnosticados de LMC Ph+ en fase no blástica y tratados en su mayoría con busulfán, el sistema pronóstico de Sokal, ha revalidado su utilidad en los pacientes tratados con Imatinib. Mide las siguientes variables: edad del paciente al diagnóstico, tamaño del bazo medido por palpación en centímetros por debajo del reborde costal, recuento total de plaquetas y porcentaje de blastos en SP al diagnóstico. Puede calcularse con la siguiente fórmula matemática:

$$\text{Índice de Sokal} = \exp [(0,0116 \times (\text{edad} - 43,4)) + (0,0345 / (\text{tamaño del bazo} - 7,51)) + 0,188 \times (\text{plaquetas}/700)^2 - 0,563) + 0,0887 \times (\text{blastos en SP} - 2,1)]$$

Los grupos de riesgo se definen de la siguiente forma:

- Riesgo bajo < 0.8
- Riesgo intermedio 0.8-1.2
- Riesgo alto > 1.2

- b. **Índice de Hasford (Euro score)**⁷⁸: mediante un metanálisis que estudió 1193 pacientes de distintos países europeos tratados con IFN- α en los que evaluó más de 26 variables, el sistema pronóstico de Hasford no ha podido ser validado en los pacientes tratados de novo con Imatinib. Las variables que componen el modelo son: la edad del paciente al diagnóstico, el tamaño del bazo medido por palpación en centímetros por debajo del reborde costal, recuento total de plaquetas y porcentaje de eosinófilos, basófilos y blastos en SP al diagnóstico. Puede calcularse según la fórmula siguiente:

$$\text{Índice de Hasford} = [0,6666 \times \text{edad (o cuando edad} < 50 \text{ años, 1 si } \geq 50) + 0,0420 \times \text{tamaño del bazo (cm d.r.c.)} + 0,0584 \times \text{blastos (\%)} + 0,0413 \times \text{eosinófilos (\%)} + 0,2039 \times \text{basófilos (0 cuando} < 3\%; 1 \text{ si } \geq 3\%) + 1,0956 \times \text{n.º de plaquetas (0 si} < 1.500 \times 10^9/\text{L; 1 si } \geq 1.500) \times 1.000]$$

Los grupos de riesgo se definen de la siguiente manera:

- Riesgo bajo ≤ 780
- Riesgo intermedio $> 780, \leq 1.480$
- Riesgo alto > 1.480

- c. **EUTOS score**⁷⁹: como objetivo del grupo ELN, se estableció un registro europeo de pacientes diagnosticados de LMC Ph+ FC tratados con Imatinib, registro cuyos datos han sido utilizados para desarrollar un nuevo y sencillo índice pronóstico capaz de predecir la probabilidad de alcanzar RCC en el mes 18 de tratamiento, entendiéndose como el marcador sustituto más sólido y confirmado de supervivencia⁸⁰. Evaluando 2060 pacientes entre 2002 y 2006, concluye que los factores predictores de más peso para conseguir RCC a los 18 meses del tratamiento con Imatinib son el tamaño del bazo medido por palpación en centímetros por debajo del reborde costal y el porcentaje de basófilos en SP al diagnóstico. Su relación con la RCC se expresa con la siguiente fórmula:

- *EUTOS score: (7 x basófilos) + (4 x tamaño del bazo)*

Cataloga en función del resultado a los pacientes en dos grupos:

- EUTOS score > 87, que serían pacientes con un alto riesgo de no alcanzar RCC a los 18 meses de tratamiento.
- EUTOS score < 87, que serían pacientes con bajo riesgo de no alcanzar RCC a los 18 meses de tratamiento.

1.7 Tratamiento.

Tradicionalmente el tratamiento de la LMC Ph+ FC se basó en el uso de busulfán, en desuso hoy por hoy y posteriormente en la utilización de hidroxiurea, que en la actualidad se sigue utilizando como método de pretratamiento durante un corto periodo de tiempo en los casos de marcada hiperleucocitosis y trombocitosis. Interferón alfa (IFN- α) se convirtió en la década de los 90 y por más de una década en el tratamiento estándar hasta la introducción de los fármacos ITKs.⁸¹

1.7.1 Tratamiento anterior a los fármacos ITKs.

1.7.1.1 *Busulfán.*

Aunque en la práctica clínica diaria prácticamente ha dejado de utilizarse, este fármaco alquilante de efecto radiomimético fue durante muchos años la base del tratamiento de la LMC. Busulfán provoca disminución del recuento leucocitario, disminución de la esplenomegalia, y restauración del bien estar general en el 95% de los pacientes, que a su vez deben monitorizarse con hemogramas periódicos para evaluar la respuesta del paciente al fármaco ya que el control de la enfermedad con busulfán no suele producir la desaparición del cromosoma Ph. Se puede decir por tanto que el objetivo con este fármaco ha sido controlar la FC de la LMC, intentando eliminar o reducir al mínimo su morbilidad⁸².

1.7.1.2 *Hydroxiurea.*

Este quimioterápico de administración por vía oral es un inhibidor de la enzima ribonucleótido-reductasa cuyo mecanismo de acción es bloquear la síntesis de ADN, provocando la detención de las células en la fase S del ciclo celular. Puede iniciarse a dosis de 1 a 6 gramos al día, debiendo reducir la dosis a 1 o 2 gramos cuando el recuento total de leucocitos alcanza los 20.000/mm³, debiendo administrarse de forma continua porque su rápido efecto de acción es a su vez rápidamente reversible⁸³. Hydroxiurea puede ser de utilidad en pacientes de edades muy avanzadas con grandes comorbilidades u otros condicionantes que limiten su tolerancia y adherencia a otro tipo de terapias, y en los que parece coherente tener como objetivo una terapia paliativa de citorreducción.

1.7.1.3 *Interferón alfa. (IFN- α)*

Hasta la aparición del primer fármaco ITK, IFN- α se convirtió en el tratamiento de primera línea para los pacientes diagnosticados de LMC Ph+ FC que no eran candidatos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. De forma temprana, los primeros estudios observacionales indicaron que la terapia con IFN- α podría inducir respuestas hematológicas y citogenéticas en el tiempo, prologando la supervivencia de los pacientes^{84,85} presunción que sería confirmada posteriormente con los resultados de ensayos clínicos randomizados^{86,87}.

En general, los resultados indicaron que los pacientes tratados con IFN- α presentaban mejor supervivencia estadísticamente significativa que los tratados con busulfán e hidroxiurea. Un estudio clínico subsiguiente que comparó la terapia con IFN- α frente al régimen de IFN- α combinado con citarabina concluyó que la terapia combinada podría asociarse con mejores resultados en los pacientes. El estudio tuvo que ser interrumpido cuando el análisis de los resultados reportó las significativas mejoras frente a la monoterapia con IFN- α ⁸⁸. Los beneficios del tratamiento con IFN son limitados y su toxicidad es más común que con el tratamiento de busulfán o hidroxiurea. Los efectos adversos más comunes serían fiebre, escalofríos, mialgias, dolor de cabeza y anorexia y pérdida de peso, taquicardia e hipotensión, alopecia, parestesias, deterioro cognitivo y depresión, y complicaciones inmunes como hemólisis, trombocitopenia, síndrome nefrítico, lupus e hipotiroidismo.⁸⁹

1.7.2 **Tratamiento con fármacos ITKs.**

El primer fármaco ITK autorizado para su utilización en la práctica clínica, constituyéndose como el tratamiento estándar para todas las fases de la LMC y como una opción de tratamiento en la leucemia aguda linfoblástica (LLA) Ph+, fue Imatinib. El descubrimiento de Imatinib, revolucionó y cambió el curso natural de la LMC Ph+ y estableció los fármacos inhibidores de BCR-ABL como el estándar de tratamiento, proporcionando un beneficio en años de supervivencia y mejora de la calidad de vida de los pacientes con LMC Ph+^{90,91}. Recientemente han sido publicados los datos de seguimiento a 8 años del ensayo IRIS, en pacientes de nuevo diagnóstico de LMC FC, reportando una tasa acumulada de RCC del 83% con una tasa de SG estimada del 93% (tomadas las muertes relacionadas con la LMC). Sin embargo, el 17% de los pacientes tratados con Imatinib no alcanzaron RCC, y el 10% de los que si lo consiguieron,

recayeron por pérdida de la misma⁹². Adicionalmente, un 8% de estos pacientes, fueron intolerantes a Imatinib^{92,93}.

Los fármacos ITKs de segunda generación, son más potentes en su acción inhibidora de BCR-ABL con eficacia y seguridad demostrada en los pacientes resistentes o intolerantes a Imatinib⁹⁴, y desde 2011, fármacos de segunda generación como Nilotinib o Dasatinib, fueron aprobados por FDA y EMA para su uso en primera línea de tratamiento en pacientes diagnosticados de LMC FC. Más tarde llegarían nuevas moléculas aprobadas para casos de intolerancia o resistencia a los anteriores como son Bosutinib y Ponatinib.

1.7.2.1 *Imatinib.*

Imatinib, como molécula pequeña inhibidora de proteína tirosin cinasa que inhibe de forma potente la actividad de la tirosin cinasa BCR-ABL (*in vivo* e *in vitro*), así como distintos receptores tirosin cinasa como: Kit, receptor para el factor de la célula madre (SEF) codificado por el proto-oncogen c-kit, los receptores del dominio discoidin CDDR1 y DDR2, el receptor del factor estimulante de colonias (CSF-1R) y los receptores α y β del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR- α y PDGFR- β). El compuesto inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis en las líneas celulares de BCR-ABL+ así como las células leucémicas nuevas de la LMC Ph+ y en pacientes con LAL⁹⁵.

Los primeros ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de Imatinib lo hicieron como tratamiento de segunda línea en pacientes con LMC-FC que habían fallado al tratamiento con interferón o en aquellos con LMC-FA o LMC-CB^{96,97,98}. A 5 años de seguimiento, la RCC se observó en el 41% de los pacientes, y un 44% de los pacientes tratados con Imatinib la mantuvo. Las tasas estimadas de SLP a FA y CB y la SG a los 6 años fue del 61% y del 76% respectivamente⁹⁹.

Los pacientes de nuevo diagnóstico fueron evaluados en el ensayo clínico IRIS (International Randomized Study of Interferon vs ST1571). En este ensayo clínico fueron randomizados 1106 pacientes en dos ramas de tratamiento de primera línea: Imatinib 400 mg o interferón- α más citarabina a dosis bajas. El cruce de ramas fue permitido en los casos de fracaso o intolerancia al tratamiento recibido. El objetivo primario fue la determinación de supervivencia libre de evento (SLE) y a largo plazo, la supervivencia global (SG) en los pacientes tratados

1.Introducción a la Leucemia Mieloide Crónica

con Imatinib. Con una mediana de seguimiento de 19 meses, la mejor tasa de respuesta citogenética mayor (RCM) fue del 85.2% en el grupo de Imatinib, en comparación con la rama de IFN-citarabina que fue del 22.1% ($P < 0.001$). La tasa de RCC fue del 73.8% frente al 8.5% respectivamente ($P < 0.001$). La tasa estimada de SLP a FA y CB fue significativamente mayor en la rama de Imatinib en comparación a la rama de IFN (96.7% frente 91.5%, $P < 0.001$). Imatinib fue mucho mejor tolerado que la combinación de IFN y citarabina¹⁰⁰.

En este sentido, en Mayo de 2001, la FDA (U.S Food and Drug Administration) fue aprobado el uso de Imatinib por primera vez para las fases avanzadas de la LMC, y en Diciembre de 2002, basándose en los resultados del ensayo clínico IRIS, Imatinib fue aprobado para su uso en primera línea de tratamiento en los pacientes diagnosticados *de novo* de LMC-FC.

Hoy por hoy están disponibles los datos de IRIS con una mediana de seguimiento de 60 meses, con una mejor tasa de RCM y RCC del 89% y 82% respectivamente. Tan solo un 7% de los pacientes progresaron a FA o CB y la SG reportada fue del 89%. La SLE estimada a 8 años, la SLP a fases avanzadas de la enfermedad y la SG fue del 81%, 92% y 85% respectivamente. La tasa de RMM aumentó del 24% a los 6 meses al 39% a los 12 meses de tratamiento, y la mejor tasa de RMM observada fue del 86% con un seguimiento de 8 años. Ninguno de los pacientes que alcanzó RMM al mes 12 de tratamiento progresó a FA o CB.

Estos resultados demostraron que el tratamiento crónico con Imatinib induce altas tasas de respuesta duradera con disminución de las tasas de recaída en una gran proporción de pacientes con LMC-FC. Sin embargo, a causa de la alta tasa de cruce de la rama de IFN a Imatinib al año de tratamiento (90%), el beneficio en cuanto a supervivencia en los pacientes tratados con Imatinib frente a IFN no pudo demostrarse en el estudio IRIS^{101,102}.

Guilhot *et al* publicaron la eficacia y seguridad de Imatinib en 359 pacientes que pasaron de la rama de IFN en el estudio IRIS: tras una mediana de seguimiento de 54 meses con Imatinib, el 93% consiguió RHC, 86% RCM, y 81% RCC. Las tasas estimadas de SLP a FA o CB y la SG fue respectivamente del 91% y 89% a los 48 meses de iniciar el tratamiento con Imatinib¹⁰³.

En términos de toxicidad, Imatinib es generalmente bien tolerado. Los efectos adversos grado 3-4 más frecuentes son neutropenia y trombopenia, mientras que los efectos adversos extra hematológicos más frecuentes serían alteraciones gastrointestinales, edema, rash, dolores musculoesqueléticos, sin que ninguno de estos acontecimientos condujera a discontinuación del tratamiento¹⁰⁴. En un grupo muy pequeño de pacientes se describió hipofosfatemia con cambios asociados en el metabolismo óseo y mineral¹⁰⁵.

En un reciente ensayo clínico, se concluye que el tratamiento a largo plazo con Imatinib se asoció a insuficiencia cardiaca congestiva y cardiotoxicidad¹⁰⁶, pero esta complicación es extremadamente rara como demuestra el reciente análisis de la serie de 1276 pacientes tratados con Imatinib en el MD Anderson Cancer Center, que con una mediana de seguimiento de 47 meses, sólo en un 1.7% de los pacientes se describió fallo cardiaco congestivo durante el tratamiento con Imatinib. Los autores concluyen que el fallo cardiaco congestivo es muy infrecuente en los pacientes tratados con Imatinib y su incidencia es similar a la que acontece en la población general¹⁰⁷.

Muy recientemente han sido actualizados y publicados los datos de seguimiento por más de 10 años del estudio IRIS, describiendo y confirmando a largo plazo, los éxitos precoces en los pacientes tratados con Imatinib. No se han observado nuevas alertas de seguridad o efectos adversos serios relacionado con la medicación. La tasa estimada de SG a los 10 años en los pacientes tratados con imatinib fue del 83.3% (esta tasa es totalmente comparable a los resultados del estudio alemán CML IV)¹⁰⁸.

1.7.2.2 Nilotinib.

Nilotinib es una nueva aminopirimidina que se une al sitio de unión de ATP de BCR-ABL con capacidad de inhibir la actividad fosfotransferasa de esta tirosin cinasa. Su estructura química le confiere una actividad inhibidora y una especificidad por BCR-ABL mejoradas en comparación con Imatinib¹⁰⁹. El efecto de Nilotinib en la interrupción de las cascadas de señalización de BCR-ABL en las células leucémicas provoca una disminución de la proliferación celular e inducción de la apoptosis¹¹⁰. En los estudios preclínicos, Nilotinib inhibió la fosforilación de BCR-ABL natural *in vitro* a concentraciones nanomolares y su capacidad de inhibir la proliferación celular fue a concentraciones 20 veces inferiores en comparación con Imatinib, salvo

las células que expresan la mutación T315I. Aunque Nilotinib fuera diseñado para ser altamente específico contra BCR-ABL, también inhibe la actividad tirosin cinasa del receptor del factor de células madres KIT, el factor de crecimiento de origen plaquetario (PDGFR) α y β , con una potencia similar a Imatinib¹¹⁰, sin ejercer efecto significativo sobre otras cinasas como SRC, FLT3, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), receptor de la insulina (InsR), RET, MET y el receptor del factor de crecimiento insulínico (IGFR)¹¹¹.

En los experimentos preclínicos se observó que solo un pequeño espectro de mutaciones de BCR-ABL tenía probabilidades de provocar resistencia a Nilotinib, comprobándose más tarde con la puesta en marcha de los diferentes ensayos clínicos en primera y segunda línea de tratamiento, que Nilotinib puede no ser la mejor opción terapéutica para pacientes con las mutaciones Y253H, E255K/V, F359C/V y la T315I comentada anteriormente¹¹².

El ensayo 2101 de fase II, Nilotinib en pacientes con LMC Ph+ FC con intolerancia y resistencia a Imatinib, cuyo criterio principal de valoración fue la respuesta citogenética mayor (RCM) vio como los pacientes tratados con Nilotinib alcanzaron respuestas rápidas y mantenidas con intolerancia cruzada mínima entre Nilotinib e Imatinib. Se concluye por tanto que Nilotinib a dosis de 400 mg BID da lugar a respuestas rápidas y duraderas en pacientes con LMC FC con intolerancia y resistencia a Imatinib con tasas de RCM: 59%, RCC: 44% y RMM:28%, a los 24 meses de seguimiento. El tratamiento con el ITK2G mostró una elevada supervivencia global estimada a los 24 meses del 87%, maximizando los resultados de los pacientes gracias a su tolerabilidad¹¹³.

El ensayo clínico ENESTnd, comparativo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, de diseño abierto y controlado para comparar la eficacia y seguridad de Nilotinib frente a Imatinib en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con LMC Ph+ FC, tenía como criterio principal de valoración la RMM a los 12 meses, y tenía como objetivo único comparar ambas dosis de Nilotinib (300 y 400 mg BID) con Imatinib, no comparando ambas dosis entre sí. La valoración de RMM al mes 12 de tratamiento logró su autorización por parte de las autoridades sanitarias para su utilización en primera línea de tratamiento, demostrando la importancia de RMM como criterio de valoración y marcador pronóstico indirecto¹¹⁴.

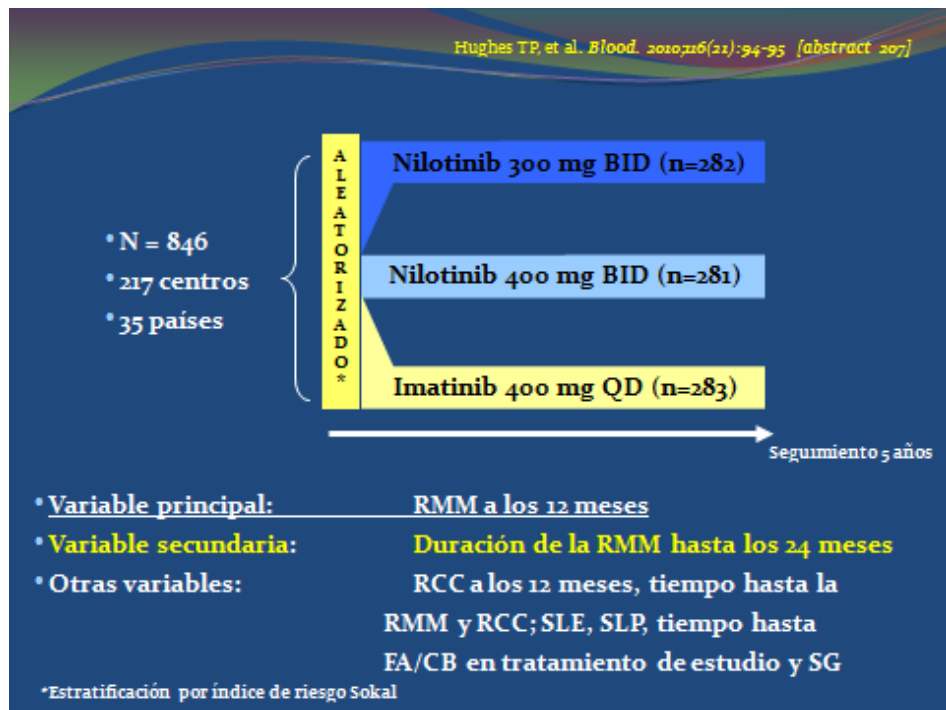


Figura 5: diseño del ensayo clínico ENESTnd.

Las tasas de RMM a los 12 meses fueron superiores para las dosis de Nilotinib 300 y 400 mg BID frente a Imatinib 400 QD (55% y 51% respectivamente frente 27%; $p=0,0001$), diferencias que siguieron siendo parecidas a los 24 meses. Es de destacar que los pacientes alcanzaron una mediana de reducción de BCR-ABL $\leq 0.1\%$ (RMM), un año antes con Nilotinib comparado con Imatinib, respuestas moleculares que a su vez fueron duraderas.

El ensayo ENESTnd concluye que un menor número de pacientes tratados con Nilotinib progresaron a enfermedad avanzada en comparación con Imatinib y que con un seguimiento mínimo de 24 meses, los pacientes alcanzaron respuestas moleculares más rápidas, profundas y duraderas en la rama de Nilotinib. La aceptable tolerancia y eficacia de la dosis de 300 mg BID, ha permitido a este ITK de segunda generación ser autorizado para su uso en primera línea de tratamiento de pacientes con LMC Ph+ FC¹¹⁵.

La última actualización de ENESTnd a 6 años, sigue mostrando superioridad de Nilotinib frente Imatinib en cuanto a eficacia en tasas de respuestas, precocidad e intensidad de las mismas. Referente a su perfil de seguridad, ENESTnd pone de manifiesto que Nilotinib fue generalmente bien tolerado, con pocos acontecimientos hematológicos grado 3/4, la mayoría controlables con breves interrupciones del

tratamiento y reducción de dosis. Trombocitopenia en un 10-12% y anemia en un 4% fueron los efectos adversos hematológicos más frecuentes. Rash, cefalea, prurito y alopecia fueron más frecuentes en la rama de Nilotinib, con una menor tasa de incidencia (<2% grado 3/4) de acontecimientos relacionados con la retención de líquidos, incluido el derrame pleural, en comparación con Imatinib. Las elevaciones de transaminasas o bilirrubina de cualquier grado se observaron con mayor frecuencia en la rama de Nilotinib. Se reportaron más casos de eventos cardiovasculares (fundamentalmente enfermedad arterial oclusiva periférica) en la rama de Nilotinib (más aún en la rama de dosis de 400 mg BID) que en la rama de Imatinib¹¹⁶.

1.7.2.3 *Dasatinib.*

Actualmente indicado en el tratamiento de pacientes adultos con LMC Ph+ FC de recién diagnóstico, LMC FC o FA o CB con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido Imatinib, LLA Ph+ y CB de leucemia linfocítica secundaria a LMC, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, Dasatinib es un inhibidor de molécula pequeña, administrado por vía oral que actúa sobre múltiples tirosina-quinasas como BCR-ABL y las de la familia SRC (SRC, LCK, YES, FYN) c-kit, receptor de efrina A y PDGFR- β a concentraciones nanomolares, sin relación estructural con Imatinib¹¹⁷. En cuanto a su mecanismo de acción, Dasatinib se une a conformaciones de BCR-ABL distintas a las que se une Imatinib, siendo *in vitro*, alrededor de 325 veces más potente que Imatinib y en torno a 16 veces más potente que Nilotinib en la inhibición de la proliferación de células que expresan BCR-ABL de forma natural^{118,119}.

Por su efecto antagonista, Dasatinib desactiva las vías de señalización intracelular distales activadas por BCR-ABL, asociadas a la mayoría de los efectos leucemógenos de la quinasa, incluidos los necesarios para la progresión del ciclo celular, proliferación y adhesiones celulares y la inducción de la apoptosis¹²⁰. Dasatinib inhibe la señalización del transductor de señal y activador de la transcripción 5 (Stat5) distal de las vías BCR-ABL y la familia SRC, y la regulación negativa de la expresión de los genes diana del Stat5. Este bloqueo de la señalización de Stat5 está asociado a una inhibición de la proliferación junto a una inducción de la apoptosis^{117,121}. Dasatinib es activo *in vitro* en las líneas celulares leucémicas tanto sensibles como resistentes a Imatinib, salvo las que tienen la mutación T315I en su dominio quinasa BCR-ABL¹²². En una serie de pacientes que presentaron recaídas tras el tratamiento

con Dasatinib como segunda o tercera línea, las mutaciones del dominio BCR-ABL adquiridas de novo fueron por decreciente orden de incidencia: T315I, F317L, V299L, T315A, F317I, F317C y F317V¹²³.

También han sido identificados los efectos inmunomoduladores de Dasatinib como la inhibición del PDGFR- β , que puede intervenir en el desarrollo de derrames pleurales exudativos de predominio linfocitario y/o quilosos, con una incidencia global en los pacientes tratados con este fármaco en torno al 25-30%¹²⁴.

La eficacia de Dasatinib como tratamiento de segunda línea en pacientes con LMC FC y resistencia o intolerancia a Imatinib fue evaluada en los ensayos clínicos de fase II START-C y START-R, y un estudio de optimización de dosis de fase III, el CA180-034. Este último comparó cuatro posologías de Dasatinib y fue el ensayo en el que se basó la decisión de las recomendaciones de dosis, 100 mg QD en el caso de la LMC FC. Tras un mínimo de 24 meses de seguimiento, Dasatinib indujo tasas de respuesta citogenética mayor (RCM) sustanciales y mantenidas^{125, 126,127,128}.

En cuanto a su eficacia terapéutica, el estudio DASISION comparó los resultados del tratamiento en primera línea de LMC FC con Dasatinib frente a Imatinib, con variable como objetivo primario la obtención de respuesta citogenética completa (RCC) confirmada en el mes 12 de tratamiento. DASISION demostró que Dasatinib era más eficaz que Imatinib como tratamiento de primera línea de pacientes diagnosticados de LMC FC.

La tasa de RCC a los 12 meses fue significativamente mayor en la rama de Dasatinib 100 mg QD frente a la rama de Imatinib 400 mg QD (83% frente 72% respectivamente; $p=0,001$), al igual que la tasa de respuesta molecular mayor (RMM) tanto a los 12 meses (46% frente 28%; $p=0,0001$) como en cualquier momento de la evaluación. Los tiempos hasta alcanzar RCC y RMM fueron significativamente menores en la rama de pacientes tratados con Dasatinib, aunque las tasas estimadas de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) a los 12 meses no mostraron diferencias significativas entre ambas fármacos. A los 18 meses de tratamiento las tasas de respuestas seguían en consonancia con las reportadas tras 12 meses de seguimiento¹²⁹.

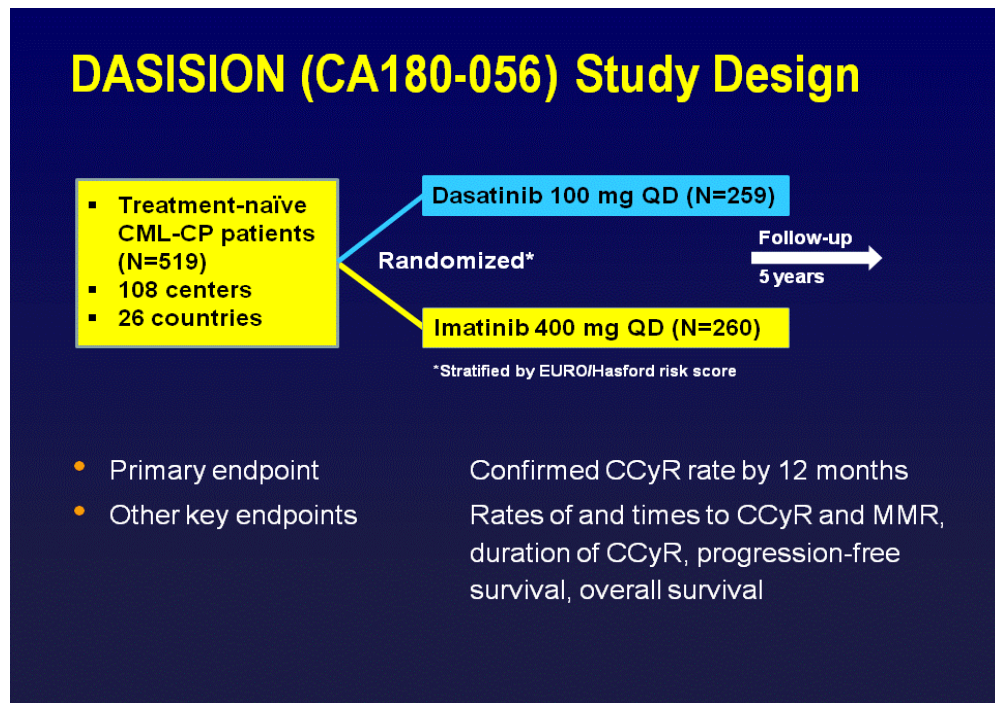


Figura 6: diseño del ensayo clínico DASISION.

Atendiendo al perfil de tolerabilidad de Dasatinib, analizando los datos de los pacientes incluidos en ensayos clínicos en primera y segunda línea de tratamiento, la mayoría de los pacientes presentaron acontecimientos adversos de carácter leve a moderado (grado 1 o 2). Los acontecimientos adversos no hematológicos más frecuentes reportados fueron retención de líquidos, diarrea, cefalea, náuseas, erupción cutánea, disnea, hemorragia, fatiga, dolor musculoesquelético, infección, vómitos, tos, dolor abdominal y fiebre. El componente principal de los eventos de retención de líquido fue el derrame pleural, relacionado hipotéticamente con un mecanismo inmunitario de Dasatinib.

La hipertensión pulmonar y la insuficiencia cardiaca congestiva o disfunción cardiaca también se encuadran en los acontecimientos adversos de retención de líquidos con una incidencia del 1-2% respectivamente. Dasatinib se ha asociado a una prolongación el intervalo QT en el electrocardiograma. La toxicidad hematológica, es relativamente frecuente en el tratamiento con Dasatinib. Anemia, neutropenia, trombopenia y leucopenia suelen ser más frecuente en LLA Ph+ y fases avanzadas de LMC que en LMC FC. Han sido descritos episodios hemorrágicos, desde menores hasta hemorragias intestinales y de SNC grado 3/4 y que en su mayor parte se asocian a una trombopenia grado 3/4 concomitante. La intolerancia cruzada entre Imatinib y Dasatinib es infrecuente¹¹⁹.

Los resultados finales publicados por Cortes *et al* actualizados a 5 años de seguimiento, siguen mostrando la eficacia y seguridad de a largo plazo de Dasatinib como tratamiento de primera línea en pacientes con LMC FC. No se describe nuevos efectos adversos con respecto a actualizaciones anteriores (las tasas de eventos cardiovasculares fueron similares en ambas ramas a las de la población general), y sigue mostrando superioridad en eficacia frente a Imatinib, en cuanto a tasa de respuestas, precocidad y profundidad de las mismas con mayores tasas de RCC, RMM y con menor tiempo hasta la consecución de las mismas en el brazo de pacientes tratados con Dasatinib¹³⁰.

1.7.2.4 *Bosutinib.*

Bosutinib es un inhibidor del dominio quinasa de *BCR-ABL* además de un inhibidor de la familia de quinasas Src, incluyendo Src, Lyn e Hck, inhibiendo mínimamente el receptor PDGF y c-kit, indicado a día de hoy para su uso en pacientes con LMC FC, FA o CB tratados previamente con uno o más ITKs y para quienes Imatinib, Nilotinib y Dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento¹³¹.

En los estudios *in vitro*, Bosutinib inhibe la proliferación y la supervivencia de líneas celulares conocidas de LMC, de líneas celulares de leucemia linfoblástica aguda Ph+ y de células de LMC primitivas primarias obtenidas de pacientes. Bosutinib inhibió 16 de 18 formas de *BCR-ABL* resistentes a Imatinib, expresadas en líneas celulares mieloides murinas. El tratamiento, redujo el tamaño de los tumores de LMC que crecían en ratones desnudos (*nude mice*) e inhibió el crecimiento de tumores mieloides murinos que expresaban formas de *BCR-ABL* resistentes a Imatinib. Además, inhibe los receptores de tirosina quinasa c-Fms, EphA y los receptores B, las quinasas de la familia Trk, las quinasas de la familia Axl, las quinasas de la familia Tec, algunos miembros de la familia ErbB, la tirosina quinasa Csk no asociada a receptor, las serina/treonina quinasas de la familia Ste20 y dos proteína quinasas dependientes de la calmodulina. Los ensayos *in vitro* mostraron que Bosutinib tuvo una actividad limitada frente a las mutaciones T315I o V299L. Por lo tanto, no es de esperar que haya actividad clínica en pacientes con estas mutaciones¹³¹.

En cuanto al desarrollo clínico de Bosutinib, la fase I del estudio 200 era un estudio de escalada de dosis de diseño estándar 3+3, con sucesivas cohortes de 3-6 pacientes con LMC en fase crónica resistente

1.Introducción a la Leucemia Mieloide Crónica

a Imatinib. Cada cohorte se evaluó con el fin de determinar la seguridad durante los 28 días previos a la inclusión en la siguiente cohorte para establecer la dosis máxima tolerada, que determinaría la dosis a usar en la segunda fase del estudio. Se consideró dentro de la toxicidad limitante de dosis cualquiera de los siguientes eventos que hubieran ocurrido durante los primeros 28 días de tratamiento con Bosutinib y fuera considerado, al menos posiblemente, relacionado con el mismo¹³²:

En resumen, debido a los eventos observados con la dosis de 600 mg, y el beneficio clínico observado en la dosis de 500 mg de Bosutinib se decidió elegir ésta, como dosis inicial para la parte 2 del estudio¹³².

En cuanto a su papel en segunda línea de tratamiento para pacientes intolerantes o resistentes a Imatinib, en total se incluyeron 288 pacientes en esta parte del estudio con 69,4% de resistencia y 20,6% de intolerancia a Imatinib. Además del tratamiento previo con el ITK, un subconjunto de pacientes recibió interferón (92 pacientes) y ocho pacientes habían sido sometidos a trasplante de células madre.

La duración media del tratamiento con Bosutinib fue de 14,9 meses (rango 0,2-49,2). La mediana de la intensidad de la dosis para los pacientes resistentes a Imatinib e intolerantes fue de 484,9 y 394,1 mg cada 24 horas respectivamente. Se evaluaron las respuestas hematológicas y citogenéticas para los 288 pacientes y las respuestas moleculares sólo se pudieron evaluar en una fracción de los pacientes, ya que la monitorización molecular no estaba disponible universalmente.

El 86% (247 pacientes) tenía una RHC; 53% (140 pacientes) lograron un RCM con una respuesta citogenética completa (RCC) en el 41% (110 pacientes). Además, la tasa de RMM fue del 41% y la tasa de RMC fue del 34% entre todos los pacientes cuyos datos estaban disponibles para la respuesta molecular. En 115 pacientes, se evaluó el estado de mutación antes de iniciar Bosutinib. El análisis de respuesta por mutaciones individuales reveló respuestas hematológicas y citogenéticas similares a pacientes sin ninguna mutación en la línea de base, excepto en pacientes con estado mutacional T315I¹³³.

En el mismo estudio, habían sido reclutados 118 pacientes pretratados con Imatinib y al menos otro ITK de segunda generación. Bosutinib se administró a la dosis de 500 mg establecida en la fase I del mismo

ensayo. De los 118 pacientes que habían sido previamente tratados con Imatinib, 37 fueron resistentes y 50 intolerantes a Dasatinib, 27 eran resistentes y un paciente era intolerante a Nilotinib.

Tres pacientes habían sido tratados con los 3 ITKs con fallo de respuesta. La mediana de seguimiento fue de 28,5 meses (rango 0,3-56,2). La tasa de RCM fue de 32% entre todos los pacientes con un 24% (26 pacientes) que alcanzaron RCC, entre ellos, uno de los 3 pacientes en fallo con los 3 ITKs previamente. La mediana del tiempo para alcanzar RCM entre los respondedores fue de 12,4 semanas. Las respuestas moleculares se evaluaron en 105 pacientes: 16 (15%) alcanzaron RMM, y 12 (11%) RMC.

En la última actualización de Cortés et al de 2016, se demuestra la eficacia duradera con un perfil de toxicidad similar a los estudios anteriores de Bosutinib, representando una importante opción de tratamiento para este tipo de pacientes¹³⁴.

En el estudio BELA publicado en 2012 por Cortes et al. (2012, JCO), Bosutinib se evaluó en el tratamiento de primera línea frente a Imatinib en pacientes con LMC FC. El objetivo primario de este ensayo fue la tasa de RCC a los 12 meses, que era el objetivo primario estándar en los ensayos de primera línea en ese momento, ya que el análisis molecular estandarizado no estaba disponible en todos los países. 502 pacientes fueron aleatorizados 1:1 a cada brazo, con una mediana de duración del tratamiento en ambos brazos del estudio de 13,8 meses.

En la población por intención de tratar, la tasa de RCC a los 12 meses fue similar en ambos grupos de tratamiento (70% para Bosutinib frente 68% para Imatinib; $p = 0,601$). Sin embargo, el tiempo hasta alcanzar RCC fue significativamente más corto con Bosutinib (12,9 semanas frente a 24,6 semanas, $p < 0,001$) con tasas más altas de RCC para Bosutinib a los 3, 6 y 9 meses. Las respuestas moleculares también fueron significativamente mayores en la rama de pacientes tratados con Bosutinib: concretamente la tasa de RMM a los 12 meses fue de 41% versus 27% ($p 0.001$). Las transformaciones a FA y CB ocurrieron menos frecuentemente entre los pacientes tratados con Bosutinib (4,2% frente a 10,4%)¹³⁵.

Actualizados los datos a 24 meses de seguimiento, las tasas de RCC fueron similares entre Bosutinib e Imatinib (79% frente 80%) con mayores tasas de RMM a favor de Bosutinib (59% frente 49%). Desde la actualización a 12 meses no se produjeron progresiones a FA o CB

en la rama de Bosutinib. Las discontinuaciones de tratamiento por efectos adversos no hematológicos fueron mayores en la rama de Bosutinib siendo los efectos adversos cardiovasculares similares en ambas ramas¹³⁶.

1.7.2.5 *Ponatinib*

Ponatinib es un potente paninhibidor de BCR-ABL con elementos estructurales, como un triple enlace de carbono-carbono, que proporcionan una unión de gran afinidad a la BCR-ABL natural y a las formas mutantes de la quinasa ABL. Inhibe la actividad de tirosina quinasa de ABL y ABL mutante T315I con valores de CI50 de 0,4 y 2,0 nM, respectivamente, capaz de superar la resistencia a Imatinib, Dasatinib y Nilotinib mediada por mutaciones del dominio de quinasa de BCR-ABL. En estudios preclínicos de mutagenia se determinó que 40 nM era la concentración de Ponatinib suficiente para inhibir en > 50% la viabilidad de las células que expresaban todos los mutantes de BCR-ABL examinados (incluido T315I) y suprimir la aparición de clones mutantes.

Ponatinib redujo el tumor y prolongó la supervivencia en ratones con tumores que expresaban BCR-ABL natural o mutante T315I. Ponatinib así mismo inhibe la actividad de otras quinasas clínicamente importantes con valores de CI50 inferiores a 20 nM y ha tenido actividad celular contra RET, FLT3 y KIT y miembros de las familias de quinasas FGFR, PDGFR y VEGFR¹³⁷.

Ponatinib está indicado a día de hoy para pacientes adultos con LMC FC, FA o CB que sean resistentes o intolerantes a Dasatinib o Nilotinib y que por lo tanto no es clínicamente apropiado tratarles con Imatinib o aquellos que tengan la mutación T315I¹³⁷.

La aprobación se basó en los resultados del ensayo clínico PACE, estudio multicéntrico, internacional, de brazo único de 449 pacientes con enfermedad resistente o intolerante a tratamiento previo con ITKs. Los principales criterios de valoración fueron la RCM para los pacientes con LMC FC y respuesta hematológica mayor (RHMa) en pacientes con LMC FA, LMC CB o LLA Ph+. Los resultados de eficacia demostraron una tasa de RCM del 54% en los pacientes con LMC FC. El 70% de los pacientes con LMC FC con la mutación T315I logró RCM. La duración mediana de RCM no se había alcanzado todavía en el

momento de análisis. Para los pacientes con LMC FA, LMC CB y LLA Ph+, las tasas de RHMa fueron 52%, 31% y 41%, respectivamente.

La duración media de la RHMa en pacientes con LMC FA, LMC CB y LLA Ph+ fue de 9,5 meses, 4,7 meses y meses 3,2, respectivamente. La dosis inicial de Ponatinib fue de 45 mg una vez al día y se permitió la reducción de la dosis de 30 mg a 15 mg una vez al día para controlar los efectos adversos. En octubre 2013, se recomendó reducir las dosis a 15 mg una vez al día (para pacientes en FC con RCM) o 30 mg una vez al día (para pacientes en FC sin RCM y pacientes en fases avanzadas)^{138,139}.

Es importante reseñar que Ponatinib se ha postulado como el único tratamiento eficaz para aquellos pacientes portadores de la mutación T315I, observándose en este mismo estudio tasas de RCC de aproximadamente el 70%¹⁴⁰. Recientemente, Lipton et al. compararon Ponatinib frente a otros ITK2G (Dasatinib, Nilotinib y Bosutinib) con datos provenientes de estudios clínicos o estudios retrospectivos, observándose un claro beneficio para Ponatinib en cuanto a eficacia en pacientes tratados tras fallo a ITK2G¹⁴¹.

1.7.3 Trasplante de progenitores hematopoyéticos.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) es hoy por hoy, el único procedimiento curativo de la LMC, ofreciendo remisiones moleculares en la mayoría de los pacientes (un 50-70% de los pacientes puede ser curado). Sin embargo, la morbilidad y mortalidad asociada al procedimiento frente a la supervivencia de los pacientes tratados con ITKs, ha sido relegado a un papel secundario en el manejo de esta enfermedad^{142,143}.

¿Cuándo usar el TPH en la LMC?^{64,144}

- Indicaciones de búsqueda de donante:
 - o En los casos de LMC pediátricos e inmediatamente tras la aparición de una fase avanzada (FA o CB) o tras fallo terapéutico con un ITK en el paciente adulto. La detección de mutación T315I sería por si misma indicación de búsqueda de donante, tipaje HLA y consideración de TPH.

- Indicaciones de realización, según recomendaciones del grupo ELN 2013:
 - o En fase crónica: en los pacientes con fallo a Imatinib, sólo estaría indicado el tipaje HLA. Se indicaría realización del TPH en caso de fracaso a un solo ITK de segunda generación, ya sea en primera línea, o con más razón en líneas posteriores.
 - o En fase acelerada: tras obtención de la mejor respuesta posible, bastando alcanzar RCC con el tratamiento ITK.
 - o En crisis blástica: el TPH estaría indicado lo antes posible tras el tratamiento quimioterápico combinado con ITK.

En FC, el TPH es curativo con una probabilidad de supervivencia estimada del 40-80%, con un mortalidad relacionada con el trasplante del 10 al 68%.

Esta mortalidad será menor en pacientes jóvenes, con un hermano como donante, y en caso de donante no emparentado, cuando la histocompatibilidad sea completa o casi completa. Los resultados también están condicionados por el sexo masculino del donante y por la experiencia del centro trasplantador. La velocidad de injerto plaquetario y la incidencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónica parecen mayores con el uso de progenitores movilizados a sangre periférica con factores de crecimiento de las colonias granulocíticas. Los regímenes estándar para el acondicionamiento suelen ser ciclofosfamida más irradiación corporal total o busulfán más ciclofosfamida¹⁴⁴.

1.8 Evolución y pronóstico.

Se podría confirmar, que de todas las enfermedades oncológicas, la LMC ha experimentado la evolución más rápida en cuanto a su enfoque terapéutico en las últimas décadas. La introducción de los fármacos ITKs como opción terapéutica, ha cambiado de forma radical los resultados en cuanto a eficacia con altas probabilidades de supervivencias¹⁰⁸.

El acceso a diversas opciones terapéuticas a lo largo de los años, ha ido acompañado del cambio en los objetivos finales en función del tratamiento utilizado¹⁴⁵; desde los primeros éxitos en conseguir RHC con la normalización del hemograma, pasando por alcanzar RCC y RMM, hasta el actual objetivo en alcanzar respuestas moleculares cada vez más profundas y tempranas.

Cambio en el paradigma de la LMC con los ITKs

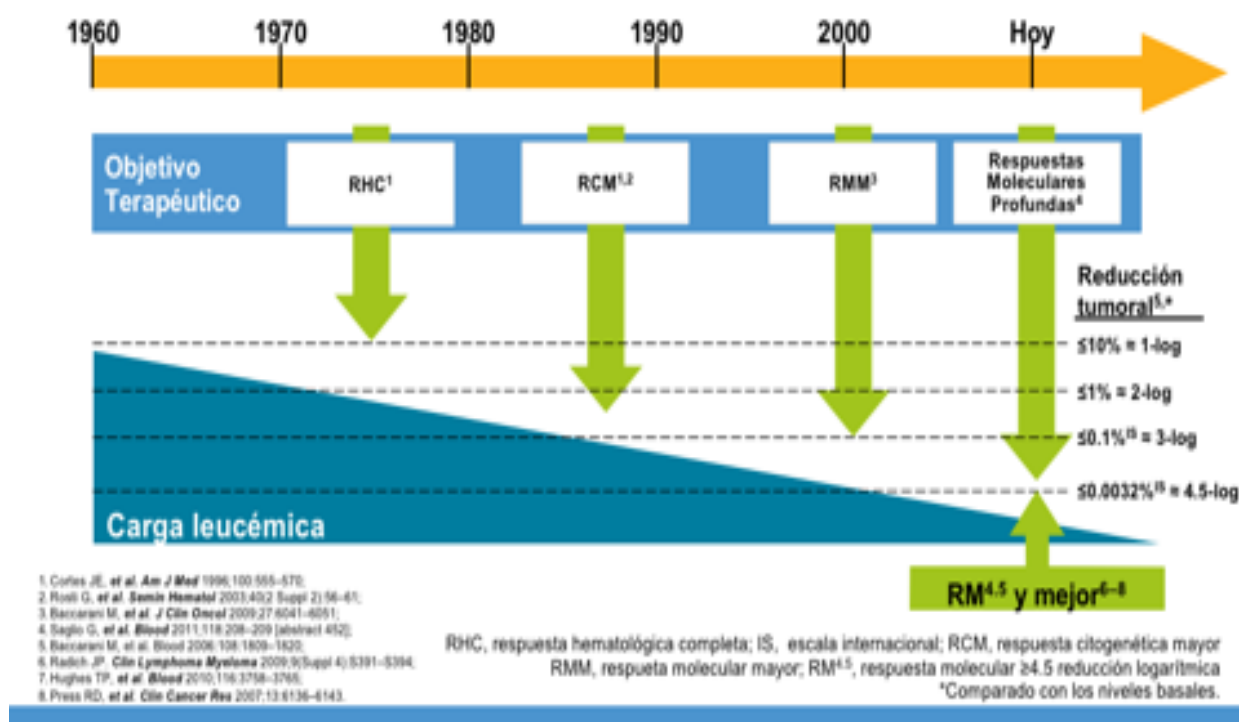


Figura 7: cambio en el paradigma del tratamiento y las respuestas conseguidas por los pacientes en función del tipo de tratamiento.

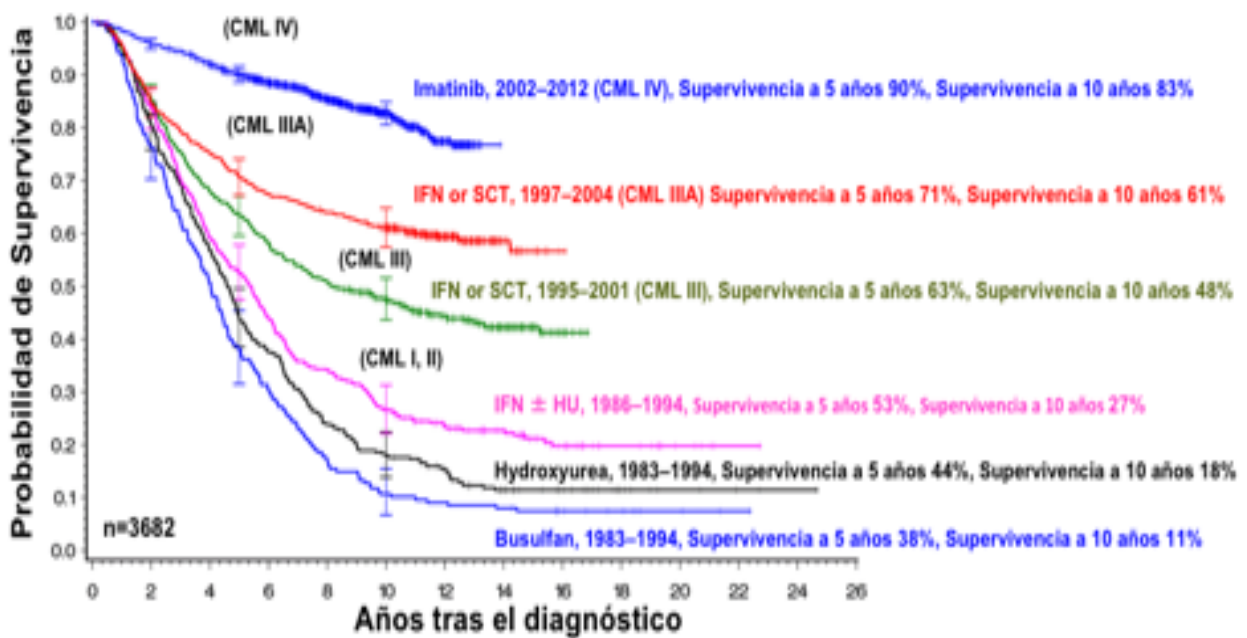
Antes de 1983, la supervivencia global (SG) a los 8 años de la LMC era inferior al 15%. A partir de 1983 la SG a los 8 años mejoró con el uso del interferón- α y el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH). Sin embargo, es la introducción del tratamiento ITK en el año 2001, lo que revoluciona los resultados clínicos en pacientes con LMC; con el uso de Imatinib en primera línea de tratamiento, la SG a los 8 años pasó a ser del 87% y continúa mejorando con el

1.Introducción a la Leucemia Mieloide Crónica

uso de los ITK de segunda y tercera generación¹⁴⁶. En Estados Unidos, la tasa de mortalidad ajustada a la edad del paciente con LMC, disminuyó de las 0.9 muertes por 100.000 pacientes en 1996 a 0.4 casos en 2006¹⁴⁷. Dada la importante disminución en el número de muertes, la prevalencia de la LMC ha continuado aumentando y se estima que llegue en el país norteamericano a unos 112.000 casos en el año 2020²⁹ como ha sido reseñado con anterioridad.

Esta mejora en la supervivencia también se ha visto en otras regiones del mundo (como las reportadas en series japonesa¹⁴⁸, sueca¹⁴⁹ y alemana¹⁵⁰), llegando a poder afirmarse que hoy por hoy, las causas de muerte en los pacientes con LMC se deban a comorbilidades y condiciones paralelas que a la propia hemopatía en sí¹⁵⁰.

Supervivencia del paciente a lo largo del tiempo Experiencia del Grupo Alemán de LMC



Adaptado de R. Hehlmann, German CML Study Group
CML, Leucemia mieloide crónica; HU, hidroxiurea; IFN, interferón; SCT, trasplante hematopoyético
German CML Study Group, actualizado a 2016.

Figura 8: cambios en las curvas de supervivencia de pacientes con LMC en función del fármaco utilizado.

En un paciente afecto de LMC hay que tener en cuenta que en torno a un 5-10% de los mismos, el tratamiento elegido no será 100% eficaz, y que podrá progresar a fases avanzadas de la enfermedad, y gracias a los resultados de distintos estudios y ensayos clínicos, se han descrito objetivos subrogados con los que intentar identificar aquellas situaciones en que puedan situarse los pacientes, y que puedan estar relacionadas con un mayor riesgo de progresión.

Así mismo, hay que considerar los problemas de tolerancia y efectos adversos graves que conduzcan al cambio de tratamiento (tan solo quizás un 10-15% de los casos), sin menospreciar los efectos adversos leves (grados I-II), que si bien hacen mantener al paciente en una situación de seguridad, merman su calidad de vida, alterando su percepción sobre el tratamiento y la adherencia al mismo. En paciente con LMC tratados con Imatinib durante años, la pobre adherencia al tratamiento con el ITK probablemente sea la razón principal para no alcanzar una adecuada respuesta molecular¹⁵¹.

En 2012, el estudio de David Marín et al, revolucionó y puso las bases del cambio en el paradigma de factores pronósticos, hasta el punto de ser considerado como un *end point* subrogado en las guías de recomendación actuales. Se analizaron 282 pacientes con LMC FC tratados con Imatinib 400 mg QD en primera línea, observándose que aquellos con niveles de BCR-ABL1 en el mes 3 de seguimiento > 9.84% (68 de los mismos) tenían significativa menor probabilidad de SG, SLE, menores tasas acumuladas de RC o de RMC. Se concluye, que los niveles de BCR-ABL1 en el mes 3 de tratamiento constituirán la mejor manera de identificar a los pacientes que vayan a desarrollar una mala evolución, permitiendo sobre ellos una intervención temprana¹⁵².

Los ensayos clínicos ENESTnd y DASISION confirmaron estos mismos resultados, viendo como independientemente del fármaco utilizado, los pacientes que obtenían tasas de BCR-ABL1 < 10% a los tres meses de iniciar tratamiento, presentaban mejores tasas de SG, SLE y SLP^{116, 130}.

Algunos grupos de estudio se han centrado en la velocidad o cinética de la respuestas, entendiendo por esto la reducción de la ratio BCR-ABL1 a los 3 meses con respecto a la cifra del diagnóstico y previo al uso del ITK.

El grupo alemán destaca el uso de GUS como gen control y el objetivo del estudio fue analizar el significado pronóstico de los niveles de BCR-ABL1 al diagnóstico, la reducción individual de la ratio en los 3 primeros meses de tratamiento, y los niveles absolutos de la ratio en el mes 3 de tratamiento usando un punto de corte con el que diferenciar un grupo de pacientes de alto riesgo.

Concluye, que a los 3 meses, una reducción individual de los transcritos de BCR-ABL1 de 0,35 veces del nivel basal (reducción de 0,46 log, es decir, aproximadamente la mitad de la ratio basal) define los grupos de pacientes: el de alto riesgo, 16% de los pacientes tendrá una SG del 83% frente 98%, (HR) 6,3, P = 0,001). De esta forma, los pacientes con riesgo de progresión de la enfermedad pueden ser identificados precisamente por la falta de la ratio BCR-ABL1 a la mitad a los 3 meses¹⁵³.

1.Introducción a la Leucemia Mieloide Crónica

Para el grupo australiano, que usó BCR como gen control, los pacientes con tiempo de reducción de la ratio BCR-ABL1 a la mitad con respecto al valor basal <76 días (n=74) tuvieron resultados significativamente superiores en comparación con los pacientes cuyos valores de BCR-ABL1 no se redujeron a la mitad en 76 días (n=21) en cuanto a SG a 4 años, 95% frente 58% (P=0,0002); SLP 92% frente a 63% (P=0,008), supervivencia libre de fallo (SLF), 59% frente a 6%, (P <0,0001) y respuesta molecular principal, 54% frente a 5%, (P=0.008).

Mediante el análisis multivariante, el tiempo de reducción a la mitad de la ratio BCR-ABL1 fue un predictor independiente del resultado en el grupo de riesgo que no lo conseguía, concluyendo que la disminución de la tasa de BCR-ABL1 puede ser un *end point* crítico con valor pronóstico discriminador de los pacientes con muy mal resultado entre aquellos con una ratio BCR-ABL1 > 10% a los 3 meses de tratamiento¹⁵⁴.

En Marzo de 2017, ha sido publicado por el Grupo Español de LMC (GELMC) y el Grupo Andaluz de LMC (GALMC) un novedoso estudio sobre el papel del valor de BCR-ABL1 al mes 3 de tratamiento y su valor pronóstico en los pacientes del RELMC y del RALMC titulado *“el valor de BCR-ABL1 de 1.5% a los 3 meses determinado por el sistema automatizado GenXpert, predice una respuesta óptima en pacientes con LMC”*.

Acorde con los recientes estudios que ponen de manifiesto cómo los niveles de BCR-ABL1 al mes 3 de tratamiento con un ITK, se han correlacionado consistentemente con los resultados a largo plazo, la monitorización molecular con el sistema automatizado GenXpert de Cepheid, ha demostrado una correlación óptima con la RQ-PCR estandarizada (IS) cuando los niveles de BCR-ABL1 son < 10%, no siendo tan precisos para valores > 10%.

El objetivo del estudio fue determinar el valor de BCR-ABL1 a los 3 meses de tratamiento con un ITK, como valor predictivo en los pacientes del RELMC y del RALMC.

Se identificaron 125 pacientes con LMC FC que fueron monitorizados con la plataforma automatizada GenXpert: solo el 5% de los pacientes estudiados no logró una respuesta óptima a los 3 meses. El valor de corte de BCR-ABL1 del 10% a los 3 meses de tratamiento determinado por RQ-PCR (IS) fue incapaz de determinar diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de conseguir RCC (50% frente 87%, p=0.1) o RMM (60% frente 80%, p=0.29) a los 12 meses de tratamiento.

Por el contrario, el punto de corte de BCR-ABL1 a los 3 meses de tratamiento del 1.5%, identificó con mayor precisión las diferencias en la probabilidad de alcanzar RCC (98% frente 54%, p < 0.001) y de conseguir RMM (88% frente 56%,

p < 0.001) a los 12 meses del tratamiento, a favor de los pacientes con valores < 1.5% a los 3 meses.

	CCyR (p = <0.001)		MMR (p = <0.001)	
	No	Yes	No	Yes
>1.5%	15 (46%)	18 (54%)	14 (44%)	18 (56%)
≤1.5%	1 (2%)	76 (98%)	8 (12%)	63 (88%)

Tabla 8: probabilidad de alcanzar RCC y RMM acorde al valor de BCR-ABL1 del 1.5% a los 3 meses de tratamiento en la serie del RELMC y RALMC.

Las conclusiones fueron que en los pacientes tratados con ITKs, monitorizados molecularmente con el sistema automatizado GenXpert, el valor de BCR-ABL1 a los 3 meses de tratamiento del 1.5%, podría identificar con una alta probabilidad a los pacientes capaces de alcanzar una respuesta óptima a los 12 meses de tratamiento (RCC + RMM)¹⁵⁵.

1.9 Monitorización y control del paciente con LMC tratado con ITKs.

Tanto la Red Europea de Leucemia (Grupo European LeukemiaNet, ELN) con sus últimas recomendaciones publicadas y renovadas en 2013⁶⁴, como las guías de la Red Nacional del Cáncer de los EEUU (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) de 2017¹⁵⁶, recomiendan, como primera opción de tratamiento en el paciente con LMC Ph+ FC, el uso de un fármaco ITK: Imatinib 400 mg QD, Nilotinib 300 mg BID o Dasatinib 100 mg QD. Las últimas guías del grupo ESMO (European Society for Medical Oncology) también se posicionan en el mismo sentido en cuanto al tratamiento de primera línea¹⁵⁷.

A consecuencia del éxito en los resultados del tratamiento con fármacos ITKs, grupos de expertos definieron los distintos criterios de respuesta, definiendo recomendaciones para evaluación de dicha respuesta con el objetivo de estandarizar el tratamiento óptimo de la LMC⁶⁴.

- a. **Respuesta hematológica:** en un paciente con LMC se observa una respuesta hematológica al tratamiento al producirse una reducción del recuento leucocitario junto a una disminución del tamaño del bazo. Se define una respuesta hematológica completa (RHC) cuando el recuento de leucocitos es $< 10.000/\text{mm}^3$, plaquetas $< 450.000/\text{mm}^3$, porcentaje de basófilos $< 5\%$ y bazo no detectable a la palpación, reflejo de la desaparición de enfermedad extramedular⁶⁴.
- b. **Respuesta citogenética:** hace referencia a la progresiva reducción y desaparición del cromosoma Ph en el estudio del cariotipo de las células analizadas en metafase del ciclo celular. A pesar de que se han producido casos de progresión a fases avanzadas de la enfermedad en pacientes con respuesta citogenética completa (RCC), se ha demostrado el valor pronóstico de alcanzar RCC en el tratamiento de la LMC¹⁵⁸.

Se define RCC como la ausencia de detección del cromosoma Ph al analizar un mínimo de 20 células en metafase⁶⁴. La monitorización citogenética debe realizarse por análisis de bandeado cromosómico de células de MO en metafase, informando del número de metafases Ph+ en relación con el número total de metafases analizadas, que deber ser como mínimo de 20¹⁵⁹. En los casos en que sea imposible obtener muestra de MO o si el número de metafases analizadas sea insuficiente, podría sustituirse la técnica de bandeado cromosómico por FISH, que solo puede establecer si la RC es completa, sin poder evaluar el grado de RC mínima, menor y parcial¹⁶⁰.

- c. **Respuesta molecular:** han sido elaborados estrictos criterios de respuesta que reflejan la enfermedad desde el punto de vista molecular, determinando las reducciones en los niveles de transcritos (ARNm) de BCR-ABL en el suero del paciente mediante el método de alta sensibilidad de la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (RQ-PCR) necesitándose 20 ml de SP anticoagulada con EDTA, analizándose en las primeras 24 horas tras la extracción. RQ-PCR se considera la técnica más sensible para evaluación de la enfermedad mínima residual^{64, 161}.

Hoy por hoy se ha estandarizado una Escala Internacional (IS) para expresar la respuesta molecular en la que la relación entre BCR-ABL basal y el transcrito del gen control está representada por el valor 100%, para garantizar la comparabilidad de los resultados entre los distintos laboratorios¹⁶². Actualmente, los grupos de trabajos tienden a sustituir el concepto de respuesta molecular completa (RMC) por el de RM 4.0, 4.5, 5.0 (reducción logarítmica de 4, 4,5 o 5 log) que correspondería a una tasa de BCR-ABL $\leq 0,01\%$, o $\leq 0,0032\%$, o $\leq 0.001\%$, respectivamente en IS. Acorde con los mayores niveles de respuesta de los pacientes al tratamiento con ITKs, la sensibilidad de los métodos de monitorización molecular han incrementado¹⁶³.

En la siguiente tabla se resumen las definiciones de respuesta al tratamiento con un ITK en la LMC Ph⁺⁶⁴:

RESPUESTA HEMATOLÓGICA	RESPUESTA CITOGENÉTICA*	RESPUESTA MOLECULAR**
Completa:	Completa (RCC): metafases Ph+ 0%	Mayor (RMM)***: BCR-ABL $\leq 0.1\%$
Plaquetas $< 450 \times 10^9/L$	Parcial (RCP): metafases Ph+ 1-35%	Completa (RMC): transcritos de BCR-ABL no cuantificables o indetectables en dos muestras consecutivas. En las últimas recomendaciones de consenso no se aconseja utilizar este término.****
Leucocitos $< 10 \times 10^9/L$	Menor (RCm): metafases Ph+ 36-65%	
No presencia de granulocitos inmaduros	Mínima (RCmin): metafases Ph+ 66-95%	
Basófilos $< 5\%$	Sin respuesta: metafases Ph+ $> 95\%$	
Bazo no palpable	RC mayor (RCM) = RCP + RCC	
*Si las metafases en MO no pueden ser obtenidas o evaluadas por bandeó cromosómico, la definición de RCC debe basarse en los resultados de FISH en		

1.Introducción a la Leucemia Mieloide Crónica

interfase, siempre que se haga con sistema bicolor de doble fusión BCR-ABL1 o sondas para hibridación *in situ*, con al menos 200 núcleos analizados.

** Para evaluar de forma estandarizada la RM, se recomienda la conversión de los resultados de cada uno de los laboratorios a la IS con la que corregir la variabilidad de los ensayos en los distintos laboratorios.

*** El valor basal estandarizado representa el 100% en la IS: $0.1\% \text{ de BCR-ABL/gen control} = \text{reducción de 3 log respecto al valor basal estandarizado}$.

**** Tránscritos (ARNm) BCR-ABL no detectables mediante RQ-PCR o anidada en 2 muestras de SP consecutivas de buena calidad.

**** RM 4.0 log: $\leq 0.01\%$ de tránscrios BCR-ABL1 en IS, incluyendo enfermedad indetectable en una muestra con ≥ 10.000 copias de ABL o ≥ 24.000 copias de GUS

RM 4.5 log: $\leq 0.0032\%$ de tránscrios BCR-ABL1 en IS, incluyendo enfermedad indetectable en una muestra con ≥ 32.000 copias de ABL o ≥ 77.000 copias de GUS

RM 5.0 log: $\leq 0.001\%$ de tránscrios BCR-ABL1 en IS, incluyendo enfermedad indetectable en una muestra con ≥ 100.000 copias de ABL o ≥ 240.000 copias de GUS

Tabla 9: definiciones de respuesta al tratamiento ITK en la LMC⁶⁴.

En función de la combinación del tipo de respuesta alcanzada, en un tiempo dado establecido, se puede catalogar la respuesta del paciente al tratamiento ITK, según las siguientes definiciones⁶⁴:

- a. **Respuesta óptima:** La respuesta se considera óptima cuando, basándonos en los resultados actualmente disponibles sobre la evolución de los pacientes con ese grado de respuesta, la supervivencia a largo plazo se considera que va a ser adecuada. El paciente se beneficia de continuar con el mismo tratamiento, estimándose una esperanza de vida similar a la de la población general.
- b. **Fallo o fracaso:** Implica que continuar administrando el fármaco a la dosis actual no es adecuado para el paciente, por lo que debe plantearse cambiar de tratamiento debido al riesgo de progresión a fases avanzadas de la enfermedad.
- c. **Signos de alarma, alerta o warning:** La presencia de estos signos indica que el ITK, administrado a la dosis convencional, podría no proporcionar una respuesta adecuada, lo que obliga a hacer un seguimiento más atento de lo habitual. El actual concepto de alarma no obliga al cambio de tratamiento.

Una vez definido los tipos de respuestas del paciente con LMC Ph+ FC, se exponen los criterios de respuesta óptima, fracaso terapéutico y situaciones de alarma o “warning”, según las **guías de recomendación de ELN de 2013**⁶⁴:

1. Respuesta óptima:
 - a. Mes 3 de tratamiento: BCR-ABL1 IS \leq 10% y/o Ph+ \leq 35%.
 - b. Mes 6 de tratamiento: BCR-ABL1 IS \leq 1% y/o Ph+ 0%.
 - c. Mes 12 de tratamiento: BCR-ABL1 IS \leq 0.1%.
 - d. En cualquier momento del seguimiento a partir del mes 12: mantener RMM (BCR-ABL1 IS \leq 0.1%) estable o mejorando.

2. Fallo o fracaso:
 - a. Mes 3 de tratamiento: Sin RHC y/o metafases Ph+ $>$ 95%.
 - b. Mes 6 de tratamiento: BCR-ABL1 IS $>$ 10% y/o metafases Ph+ $>$ 35%.
 - c. Mes 12 de tratamiento: BCR-ABL1 IS $>$ 1% y/o metafases Ph+ $>$ 0%.
 - d. En cualquier momento del seguimiento o a partir del mes 12: Pérdida de RHC, pérdida de RCC o pérdida de RMM confirmada en dos determinaciones consecutivas o anomalías citogenéticas asociadas en la clona de células Ph+ (ACA+) o presencia de mutaciones con alto nivel de insensibilidad a Imatinib.

3. Alarma o “warning”:
 - a. Estado basal: LMC de alto riesgo por índices pronósticos o ACA+ en la ruta mayor.
 - b. Mes 3: BCR-ABL1 IS $>$ 10% y/o metafases Ph+ 36-95%.
 - c. Mes 6: BCR-ABL1 IS 1-10% y/o metafases Ph+ 1-35%.
 - d. Mes 12 de tratamiento: BCR-ABL1 IS $>$ 1% y/o metafases Ph+ $>$ 0%.
 - e. A partir del mes 12 y/o en cualquier momento del seguimiento: cualquier aumento de los transcritos (ARNm) de BCR-ABL o anomalías citogenéticas asociadas en la clona Ph- (ACA-)(-7, 7q-).

ELN 2013 también recoge las recomendaciones para el control de la respuesta al tratamiento con Imatinib en cuanto a la frecuencia de realización de las distintas pruebas de monitorización:

- a. **Respuesta hematológica:** mediante hemograma completo con fórmula leucocitaria, en el momento del diagnóstico; cada 15 días hasta que se alcanza y se confirma una RHC; una vez alcanzada, cada 3 meses o cuando sea necesario.

- b. **Respuesta citogenética:** mediante estudio citogenético convencional o técnica de FISH para control de la RCC, en el momento del diagnóstico; a los 3 y 6 meses de tratamiento y posteriormente cada 6 hasta alcanzar y confirmar RCC. Una vez así, cada 12 meses si no se puede garantizar un correcto control molecular de forma periódica.
- c. **Respuesta molecular:** mediante técnica de RQ-PCR, en el momento del diagnóstico; cada 3 meses hasta que se alcance y confirme RMM. Una vez así, al menos cada 6 meses (recomendable trimestral).
- d. **Control molecular mediante análisis mutacional:** a realizar en los casos de no respuesta óptima al tratamiento y siempre antes de cambiar a un ITK alternativo u otros tratamientos. El mínimo de estudio recomendable es la detección de T315I por el método disponible en el laboratorio de referencia, resultado que en caso de ser positivo debe ser confirmado por técnica de secuenciación convencional.

Así mismo, ELN recoge las conductas a seguir en los casos de respuesta óptima, intolerancia, alarma y fracaso al tratamiento con un ITK⁶⁴.

- a. Si el paciente se encuentra en respuesta óptima al tratamiento con Imatinib, puesto que la respuesta es la mejor que cabe esperar, el paciente debe continuar con el mismo tratamiento.
- b. En caso de intolerancia al tratamiento con Imatinib, cambiar a un ITK de segunda generación, según criterios clínicos. En caso de intolerancia a un ITK2G cambiar al ITK2G alternativo.
- c. Si el paciente se encuentra en situación de alarma al tratamiento ITK, si bien no estaría indicado el cambio de tratamiento, debe realizarse un seguimiento estrecho, dado que el paciente presenta riesgo de encontrarse en fallo en próximas evaluaciones. En anteriores versiones de las guías de la ELN, las respuestas catalogadas de alarma se consideraban como respuestas subóptimas¹⁶⁴. La principal diferencia entre estos dos conceptos es que dentro de las estrategias terapéuticas que se habían de contemplar en los respondedores subóptimos se incluía continuar con Imatinib, aumentar la dosis e incluso el cambio a un inhibidor de segunda generación. Sin embargo, en el actual concepto de alarma solo se recomienda monitorizar más estrechamente, tal y como se ha mencionado previamente.

d. Si el paciente se encuentra en situación de fracaso al tratamiento con Nilotinib o Dasatinib en primera línea, una opción sería el cambio de tratamiento al ITK2G alternativo o Bosutinib. En los casos de fracaso a Imatinib en primera línea, no está justificado el incremento de dosis de Imatinib, y debe cambiarse el tratamiento a un ITK de segunda generación. Uno de los datos fundamentales para tomar la decisión de qué ITK de segunda generación utilizar en segunda línea de tratamiento es la presencia de mutaciones, aparte del estudio de comorbilidades del paciente que clínicamente decanten nuestra decisión hacia uno u otro. Valorar posibilidad de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en pacientes que sufran progresión de la enfermedad a FA o CB o con estudio mutacional positivo para la mutación T315I, situación apta para el tratamiento ITK con Ponatinib. . A continuación se exponen las mutaciones más frecuentes y su grado de sensibilidad a Nilotinib y Dasatinib.

	DASATINIB	NILOTINIB
Mutaciones resistentes	T315I (resistencia a ambos ITKs)	T315I (resistencia a ambos ITKs)
Mutaciones poco sensibles	V299L Q252H F317L	Y253H F359C/V E255K/V
Neomutaciones	T315I F317L V299L	T315I E255K/V F359C/V G250E
	Caso de aparecer estas mutaciones en el estudio previo al cambio a un ITK 2 ^a gen, usar Nilotinib.	Caso de aparecer estas mutaciones en el estudio previo al cambio a un ITK 2 ^a gen, usar Dasatinib.

Tabla 10: mutaciones sensibles a los ITKs de segunda generación.

En los casos de pacientes en situación de resistencia y por tanto fracaso a Imatinib, cuya decisión terapéutica haya sido el cambio de ITK a Nilotinib o Dasatinib, ELN propone las siguientes recomendaciones para la monitorización del paciente con LMC FC tratado con un ITK de segunda generación en segunda línea⁶⁴:

a. Respuesta óptima:

- a. Mes 3: BCR-ABL1 IS \leq 10% y/o Ph+ \leq 65%.
- b. Mes 6: BCR-ABL1 IS \leq 10% y/o Ph+ \leq 35%.
- c. Mes 12: BCR-ABL1 IS \leq 1% y/o Ph+ 0%.
- d. Posterior: BCR-ABL1 IS \leq 0.1%.

b. Fracaso terapéutico:

- a. Mes 3: no alcanzar RHC, metafases Ph+ $>$ 95% o presencia de nuevas mutaciones.
- b. Mes 6: BCR-ABL1 IS $>$ 10%, sólo RCmin (Ph+ 66-95%) o presencia de nuevas mutaciones.
- c. Mes 12: BCR-ABL1 IS $>$ 10, no alcanzar RCP (Ph+ $>$ 35%) o presencia de nuevas mutaciones.
- d. Posterior: pérdida de RHC, de RCC de RCP, presencia de nuevas mutaciones. Confirmada pérdida de RMM o aparición de anomalías citogenéticas asociadas en la clona de células Ph+ (ACA+)

c. Alarma o “warning”:

- a. Basal: comenzar tratamiento de segunda línea sin RHC o pérdida de la misma, o no haber alcanzado RC con la primera línea. Scores pronósticos de alto riesgo.
- b. Mes 3: BCR-ABL1 IS $>$ 10% y/o RCmin (Ph+ 66-95%).
- c. Mes 6: sólo alcanzar RCm (Ph+ 36-65%).
- d. Mes 12: BCR-ABL1 IS 1-10% y/o solo alcanzar RCP (Ph+ 1-35%).
- e. Posterior: no alcanzar RMM (BCR-ABL1 IS $>$ 0.1%) o aparición de anomalías citogenéticas asociadas en la clona Ph- (ACA-)(-7, 7q-).

En cuanto a las guías americanas de la NCCN de 2017¹⁵⁶:

- a. **Al diagnóstico:** Enrolar al paciente en un ensayo clínico, o la opción o iniciar tratamiento ITK con Imatinib 400 mg QD, Nilotinib 300 mg BID o Dasatinib 100 mg QD. En los casos de score pronóstico intermedio o alto, se recomienda iniciar tratamiento con un ITK2G en primera línea (Nilotinib o Dasatinib frente Imatinib).

b. Mes 3 de tratamiento:

- Si el paciente obtiene al mes 3 de tratamiento una ratio de BCR-ABL \leq 10% medido por RQ-PCR usando IS o alcanza RCP, continuar con igual dosis de Imatinib 400 mg QD, Nilotinib 300 mg BID o Dasatinib 100 mg QD. Una vez así, monitorizar al paciente desde

un punto de vista molecular cada 3 meses, y en caso de no recaída, no modificar actitud terapéutica hasta nueva reevaluación.

- Si el paciente obtiene al mes 3 de tratamiento una ratio de BCR-ABL $>10\%$ medido por RQ-PCR usando IS o no alcanza RCP, evaluar correcta adherencia del paciente al fármaco e interacciones farmacológicas del ITK y considerar análisis mutacional. En esta situación, cambiar a Dasatinib 100 mg QD o Nilotinib 400 mg BID en pacientes con Imatinib 400 mg QD en primera línea y monitorizar desde el punto de vista molecular cada 3 meses, evaluar posibilidad de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos o enrolamiento en un ensayo clínico. También valorar aumento de dosis de Imatinib a 800 mg QD. En los casos de pacientes tratados de inicio con Nilotinib o Dasatinib, seguir igual tratamiento o cambiar a otro ITK que no sea Imatinib, enrolar al paciente en un ensayo clínico y valorar individualmente la posibilidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

c. Mes 6 de tratamiento:

- Si el paciente obtiene al mes 6 de tratamiento una ratio de BCR-ABL $\leq 10\%$ medido por RQ-PCR usando IS o alcance al menos RCP, continuar con igual dosis de Imatinib 400 mg QD, Nilotinib 300 mg BID o Dasatinib 100 mg QD. Una vez así, monitorizar al paciente desde un punto de vista molecular cada 3 meses, y en caso de no recaída, no modificar actitud terapéutica hasta nueva reevaluación.
- Si el paciente no alcanza RCP en el mes 6 o presenta una ratio BCR-ABL $> 10\%$, evaluar correcta adherencia del paciente al fármaco e interacciones farmacológicas del ITK y considerar análisis mutacional, cambiar la terapia a un ITK de segunda generación alternativo (opción preferida en los casos de pacientes tratados con Imatinib en primera línea), valorando la inclusión del paciente en un ensayo clínico o trasplante de progenitores hematopoyéticos.

d. Mes 12 de tratamiento:

- Si el paciente alcanza RCC o ratio BCR-ABL $\leq 0.1\%$ al mes 12 de tratamiento, continuar con igual dosis de Imatinib 400 mg QD, Nilotinib 300 mg BID, Dasatinib 100 mg QD.
- Si el paciente tan solo alcanza RCP o la ratio BCR-ABL $> 1\%$, evaluar correcta adherencia del paciente al fármaco e interacciones

1.Introducción a la Leucemia Mieloide Crónica

farmacológicas del ITK y considerar análisis mutacional, y en esta situación, cambiar la terapia a un ITK de segunda generación (no a Imatinib), evaluar al paciente para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en función de la respuesta a segunda línea o enrolar en un ensayo clínico. Contempla alternativamente aumentar dosis de Imatinib a 800 mg QD.

- En caso de RCm o peor en el mes 12 de tratamiento, se debe cambiar de tratamiento, no Imatinib como opción preferida, valorando la inclusión en un ensayo clínico o trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- En caso de recaída citogenética, evaluar correcta adherencia del paciente al fármaco e interacciones farmacológicas del ITK y considerar análisis mutacional, y en esta situación, cambiar la terapia a un ITK de segunda generación (opción preferida si Imatinib de primera línea), evaluar al paciente para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en función de la respuesta a segunda línea o enrolar en un ensayo clínico. Contempla alternativamente aumentar dosis de Imatinib a 800 mg QD.

Las guías ESMO¹⁵⁷ están basadas en un gran número de estudios fase 2 y 3 de gran calidad, randomizados y publicados durante los últimos 10 años y las recomendaciones del panel de experto del grupo ELN.

Estas guías no están basadas en estudios diseñados específicamente para estos propósitos pero reflejan la opinión de expertos y el diseño de importantes ensayos clínicos. En cuanto a su definición de las respuestas terapéuticas del paciente a los ITKs, el término de respuesta subóptima ha quedado reemplazado por el de alarma o “*warning*”, lo que compromete a una mayor y más cuidadosa monitorización del paciente, pues éste se verá potencialmente beneficiado de un mejor tratamiento. En este sentido define:

1. Respuesta óptima: esta situación obliga a continuar con el mismo tratamiento establecido.
 - a. **Mes 3 de tratamiento:** metafases Ph+ $\leq 95\%$ o ratio BCR-ABL $< 10\%$.
 - b. **Mes 6 de tratamiento:** metafases Ph+ $\leq 35\%$ o ratio BCR-ABL $< 10\%$.
 - c. **Mes 12 de tratamiento:** RCC o ratio BCR-ABL $\leq 1\%$.
2. Alarma o “*warning*”: monitorizar cuidadosamente al paciente en esta situación, pues probablemente se beneficie de un cambio de tratamiento.

- a. Mes 6 de tratamiento: metafases Ph+ entre 35-65%.
 - b. En cualquier momento del seguimiento: pérdida de la RMM alcanzada.
3. Fallo o fracaso terapéutico: esta situación obliga al cambio de tratamiento establecido con anterioridad.
- a. Mes 3 de tratamiento: metafases Ph+ >95% o ratio BCR-ABL >10%.
 - b. Mes 6 de tratamiento: metafases Ph+ >65% o ratio BCR-ABL >10%.
 - c. Mes 12 de tratamiento: metafases Ph+ ≥1% o ratio BCR-ABL >1%.
 - d. En cualquier momento del seguimiento: pérdida de la RHC alcanzada, pérdida de la RCC alcanzada o presencia de mutaciones.

Las recomendaciones de tratamiento de la LMC FC de las guías ESMO¹⁵⁴ recogen que:

- Primera línea de tratamiento:
 - Imatinib 400 mg QD.
 - Nilotinib 300 mg BID.
 - Dasatinib 100 mg QD.
- Segunda línea de tratamiento:
 - Por intolerancia al ITK seleccionado en primera línea: cambiar a un ITK de segunda generación, considerando los efectos adversos producidos en primera línea y las comorbilidades del paciente.
 - En caso de fallo o fracaso a Imatinib: cambiar terapia a Nilotinib 400 mg BID o Dasatinib 100 mg QD, teniendo en consideración la presencia y el tipo de mutación del dominio cinasa de BCR-ABL.
 - En caso de fallo o fracaso a Nilotinib o Dasatinib en primera línea: cambiar terapia al ITK de segunda generación alternativo teniendo en consideración la presencia y el tipo de mutación del dominio cinasa de BCR-ABL y considerar y evaluar al paciente para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.
- Tercera línea de tratamiento: en caso de fallo o fracaso terapéutico de dos o tres ITKs, considerar trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

En 2014, el **Grupo Español de LMC (GELMC)**¹⁶⁵, publicó su propio manual de para el control y tratamiento de los pacientes con LMC, con las siguientes consideraciones: no alcanzar una ratio *BCR-ABL1* IS > 10 % a los 3 meses de tratamiento se ha de considerar como fallo del tratamiento, y en estos casos, definir la mejor estrategia terapéutica se convierte en un punto controvertido.

1.Introducción a la Leucemia Mieloide Crónica

En el momento actual no se han comunicado datos que demuestren un beneficio en el cambio de tratamiento en los casos de fracaso terapéutico en el mes 3, si bien es lógico pensar que, en caso de comenzar tratamiento con Imatinib, el cambio a un ITK2G podría aportar un beneficio, siendo los datos aún más controvertidos en pacientes que inician tratamiento con Nilotinib o Dasatinib. El consenso de autores del manual del GELMC sería el cambio de tratamiento a un ITK2G en caso de comenzar terapia con Imatinib. En caso de inicio con un ITK2G en primera línea, debe considerarse la opción del trasplante alogénico en aquellos pacientes jóvenes con ausencia de una mutación de *BCR-ABL1* sensible a los otros fármacos disponibles.

En cuanto a la respuesta en el mes 6, tanto las recomendaciones de la ELN como las guías de la NCCN han catalogado no alcanzar tanto una RCP como una respuesta molecular *BCR-ABL1* IS < 10 % a los 6 meses como fallo de tratamiento en el mes 6, (mientras que las recomendaciones de la ESMO consideran dicha respuesta como alarma), al igual que considera el manual del GELMC, de modo que sus recomendaciones para pacientes en fallo de tratamiento (no alcanzar RCP, *BCR-ABL1* IS > 10 %) que iniciaran tratamiento con Imatinib coincidirán con las del grupo ELN, así como con las guías de la NCCN, en el sentido de cambio a ITK2G.

En caso de comenzar tratamiento con ITK2G, el GELMC recomienda valorar el tratamiento con otro inhibidor o aumentar la dosis del tratamiento iniciado de forma personalizada (comorbilidades, adherencia, toxicidades o estado mutacional) teniendo en cuenta que debe considerarse la opción del trasplante alogénico en aquellos pacientes jóvenes con ausencia de una mutación de *BCR-ABL1* sensible a los otros fármacos disponibles.

En cuanto al seguimiento en el mes 12, se considera para el GELMC como respuesta óptima alcanzar RMM y como alarma, alcanzar RCC sin RMM, especialmente si el paciente está con Imatinib. A partir del mes 12, la pérdida de RMM demostrada se considera alarma, al igual que las guías del grupo ESMO y no no alcanzar RCC o perderla, como fallo.

En este sentido, en 2014 el GELMC junto con el GALMC el estudio titulado "*¿pueden beneficiarse los pacientes con LMC en FC tratados con Imatinib en primera línea en situación de alarma del cambio a un ITK2G o permanecer en situación de ver y esperar?*":

Ya ha sido explicado cómo en las últimas recomendaciones del grupo ELN de 2013, la situación de respuesta subóptima al tratamiento ITK, fue reclasificada como pacientes en situación de "alarma o *warning*", lo que implica una

monitorización más exhaustiva y que no obliga al cambio de tratamiento inminente. Para ello, el GELMC y el GALMC identificaron 198 pacientes del RELMC y del RALMC tratados en primera línea con Imatinib, y que se encontraban en RCC al mes 12 de tratamiento pero que no profundizaban respuesta, sin alcanzar RMM.

De los 198 pacientes estudiados, 52 cambiaron a un ITK2G (Nilotinib o Dasatinib) en algún momento mientras que 146 mantuvieron tratamiento con Imatinib. A pesar de que el cambio de Imatinib a un ITK2G no se correlacionó con un aumento de SG o SLP, se observó un aumento significativo en la probabilidad de alcanzar RMM en la rama de pacientes que cambiaron de terapia a un ITK2G: 24% frente 42% a los 12 meses y 43% frente 64% a los 24 meses del cambio de tratamiento (P=0.002).

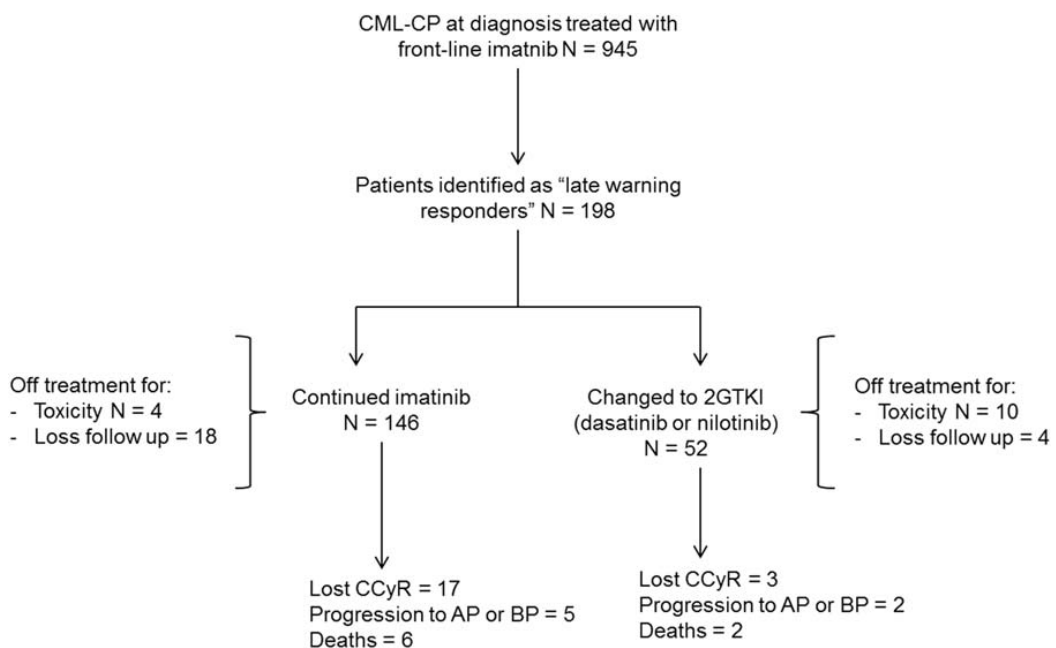


Figura 9: flujo de pacientes de la serie del RELMC y RALMC.

Así mismo, la probabilidad de alcanzar RM profunda (RM 4.5 log) fue significativamente mayor en la rama de pacientes que cambiaron a un ITK2G en lugar de seguir en tratamiento con Imatinib: 1% frente 17% y 7% frente 23% (a los 12 y 24 meses del cambio de tratamiento respectivamente).

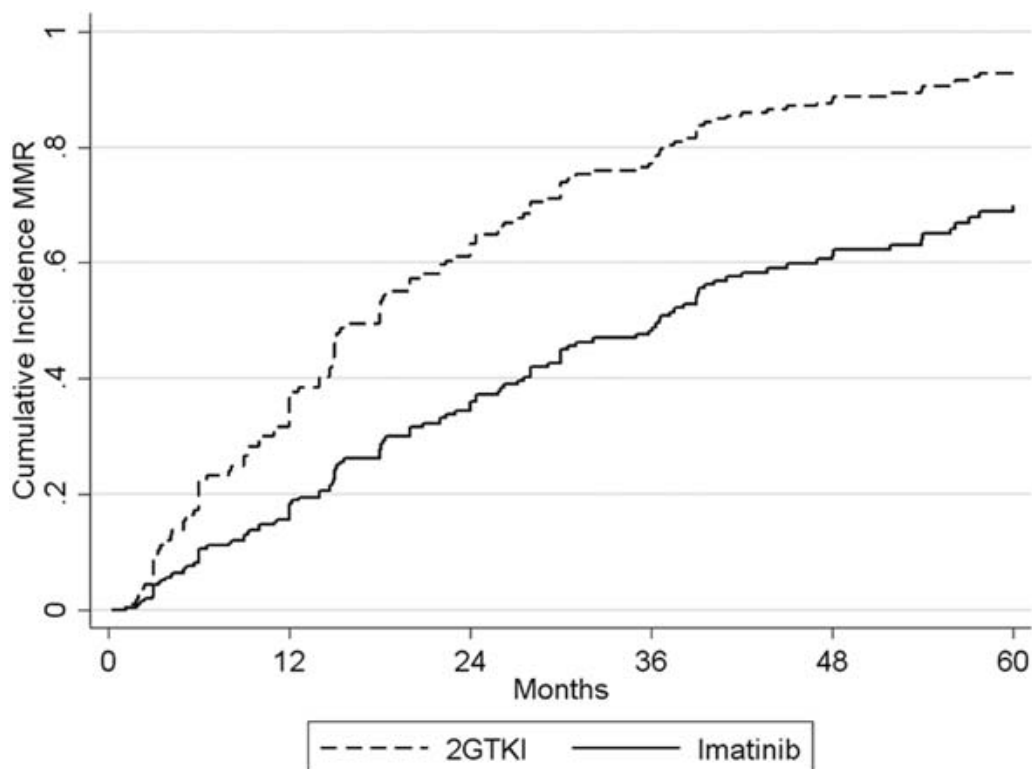


Figura 10: probabilidad de alcanzar RMM durante el seguimiento en pacientes que sigue tratamiento con Imatinib frente cambio a un ITK2G. Análisis por intención de tratar.

El tratamiento con los ITK2G en los pacientes fue seguro, aunque se observó un 19% de discontinuaciones debido a efectos secundarios.

Las conclusiones fueron que en pacientes con respuesta subóptima tardía tratados con Imatinib en primera línea, el cambio a un ITK2G, aumenta significativamente la probabilidad de mejorar las respuestas, aunque este beneficio en la mejora de RM (mayor porcentaje de RMM) no llevó asociado beneficio en cuanto a la mejorar de SG o SLP¹⁶⁶.

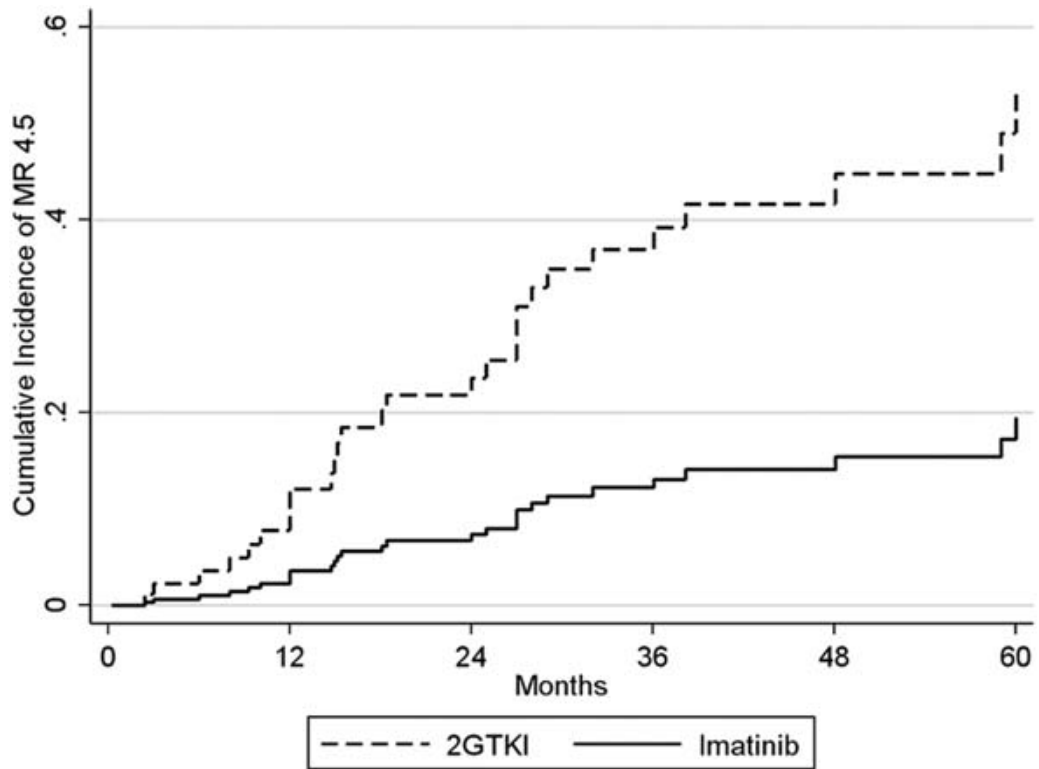


Figura 11: probabilidad de alcanzar RM 4.5 durante el seguimiento en pacientes que sigue tratamiento con Imatinib frente cambio a un ITK2G. Análisis por intención de tratar.

1.Introducción a la Leucemia Mieloide Crónica

A continuación, se muestra resumen de los criterios de respuesta según consenso de los autores del manual del GELMC¹⁶⁵.

	OPTIMO	ALARMA	FALLO
MES 3	Ph+ < 95% ¹ y ratio BCR-ABL1 IS ≤10% ²		BCR-ABL1 IS > 10 % ¹ y/o Ph > 95 %
MES 6	Ph+ 0% y ratio BCR- ABL1 IS ≤1%	Ph+ 1-35 % y/o BCR-ABL1 IS 1-10 %	BCR-ABL1 IS > 10 % y/o Ph > 35 %
MES 12	BCR-ABL1 IS ≤0.1%	BCR-ABL1 IS 0,1-1 %	BCR-ABL1 IS > 1 % y/o Ph > 0 %
POSTERIOR	RMM ³ mantenida	Pérdida de RMM ¹ ACC/Ph-	Pérdida de RCC, mutaciones, ACC/Ph+

ACC: alteraciones citogenéticas clonales; IS: escala internacional; RCC: respuesta citogenética completa; RMM: respuesta molecular mayor.

1 Recomendaciones que difieren de las de la European LeuKemiaNet.

2 En caso de marcarse como objetivo una respuesta molecular de 4,5 para posibilitar la discontinuación del tratamiento, la respuesta óptima será la de BCR-ABL1 IS < 1 %.

3 Respuestas de mayor profundidad parece que puedan beneficiar a largo plazo en términos de supervivencia libre de enfermedad y posibilitar la discontinuación del tratamiento.

Tabla 11: criterios de consenso de los autores del manual del GELMC 2014.¹⁶⁵

1.10 Futuro de la LMC.

Cuando nos encontramos ante un paciente afecto de LMC, debemos tener un objetivo final: conseguir respuestas más profundas, siendo capaces de mantener en un paciente con un tratamiento crónico, una buena calidad de vida, y si el paciente reúne las condiciones y características definidas, intentar suspender el tratamiento.

La definición del concepto “cura operacional” descrita por los Drs. Gordon y Goldman se inspiró en la idea de adormecimiento tumoral del Dr. Talpaz. La cura operacional precisaría de tres condiciones: un continuo tratamiento junto a nulas probabilidades de transformación y resistencias^{167, 168}.

Para definir como curación una enfermedad, deberíamos partir de la premisa de que la enfermedad no fuese detectable por el método más sensible y específico posible, que el paciente no necesite recibir tratamiento para la misma y que la posibilidad de recaída fuese menor del 5%. Hoy por hoy, solo el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos se considera la única terapia curativa de la LMC.

Se podría aventurar actualmente, que la supervivencia global de un paciente con LMC en tratamiento con un fármaco ITK es similar a la de una persona sin enfermedad, y que en una gran mayoría de los pacientes con LMC, la causa de muerte no es la propia hemopatía en si misma^{169, 170}.

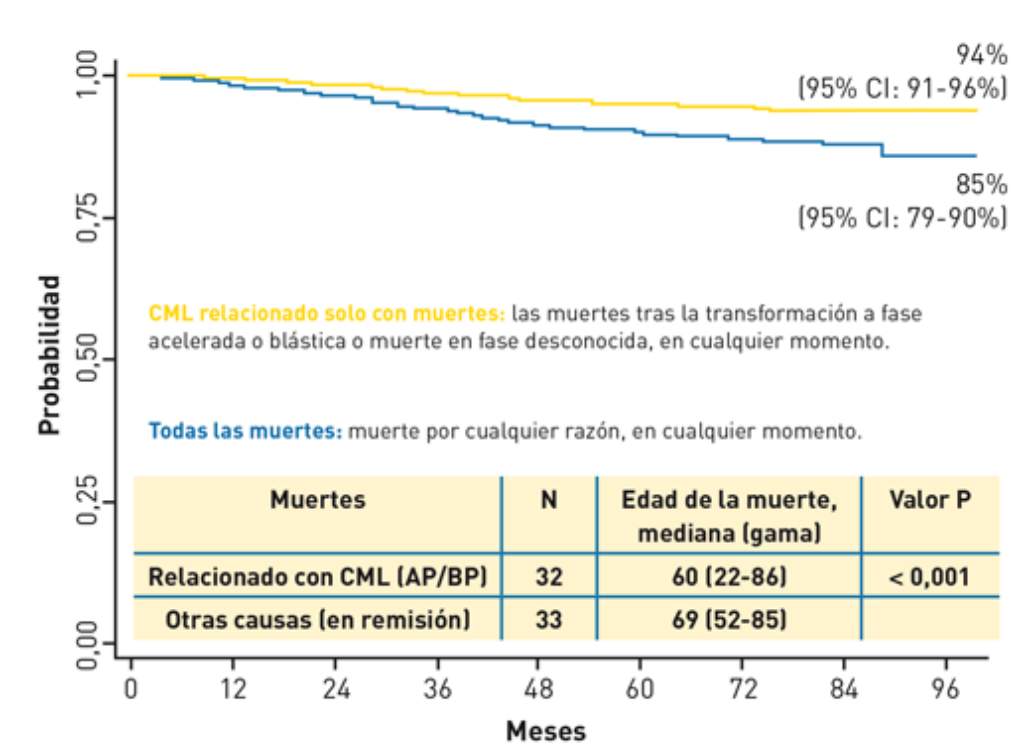


Figura 12: supervivencia a largo plazo de los pacientes con LMC tratados con Imatinib.
Figura obtenida del material on-line del curso de experto en innovaciones diagnósticas y terapéuticas en oncohematología de la Universidad de Alcalá 2015-2016.

Los esperanzadores resultados de algunos ensayos clínicos en pacientes con características muy definidas, están cambiando el paradigma del tratamiento de la LMC, pudiendo beneficiarse algunos de ellos discontinuar el tratamiento. Una de las cuestiones más debatidas recientemente es si es estrictamente necesario el tratamiento crónico con los ITKs en el paciente con LMC.

El primer ensayo clínico prospectivo de discontinuación del tratamiento ITK con un alto número de pacientes con LMC fue el estudio STIM del grupo francés. Se incluyeron 100 pacientes en situación de respuesta molecular completa (BCR-ABL1 menor o igual a 0.001% (RM 5.0 logaritmos) al menos durante 2 años. Tras una mediana de 30 meses de seguimiento, 61 pacientes de los 100, se les consideró en recaída molecular por ascenso de BCR-ABL1 $> 0.001\%$ (pérdida de RM 5.0 log), pero fue muy relevante que 58 de estos 61 pacientes perdieron la respuesta en los primeros 7 meses tras la discontinuación del tratamiento. Los 39 pacientes restantes mantuvieron la RM tras una mediana de seguimiento de 22 meses, de modo que los resultados finales de probabilidad de mantener RMC a 12 y 36 meses tras la discontinuación del tratamiento fue del 41 y 39% respectivamente. El tiempo de observación de estos pacientes está ya en torno a los 6 años, de modo que en aquellos en los que no se ha constado recaída o pérdida de la RM, se podría hablar de verdadera curación y no solo de forma operacional^{171, 172}.

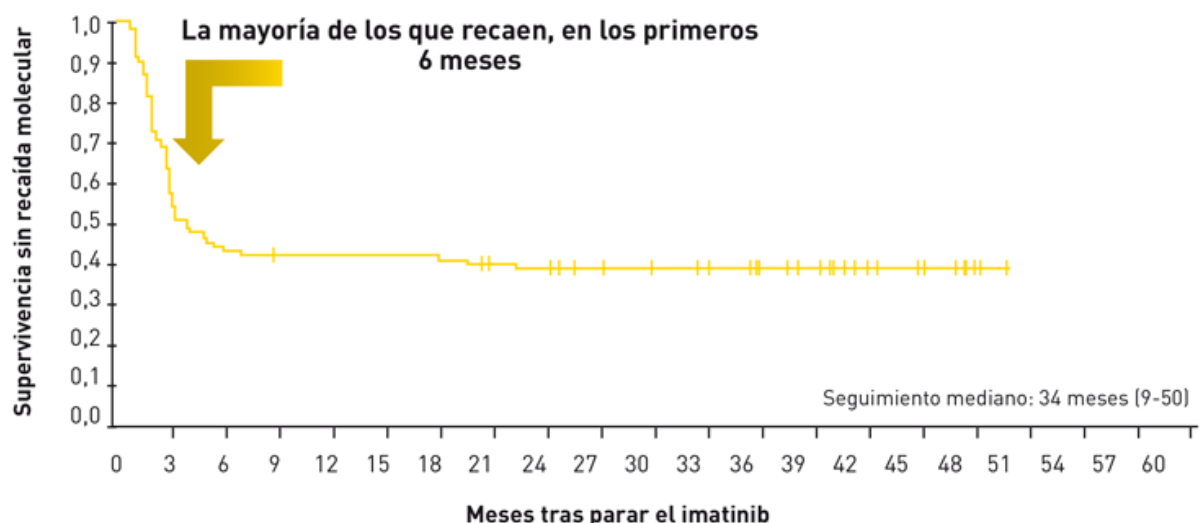


Figura 13: actualización del estudio STIM. Las recaídas de los pacientes se producen mayoritariamente en los 6 primeros meses tras la discontinuación del tratamiento. Figura obtenida del material on-line del curso de experto en innovaciones diagnósticas y terapéuticas en oncohematología de la Universidad de Alcalá 2015-2016.

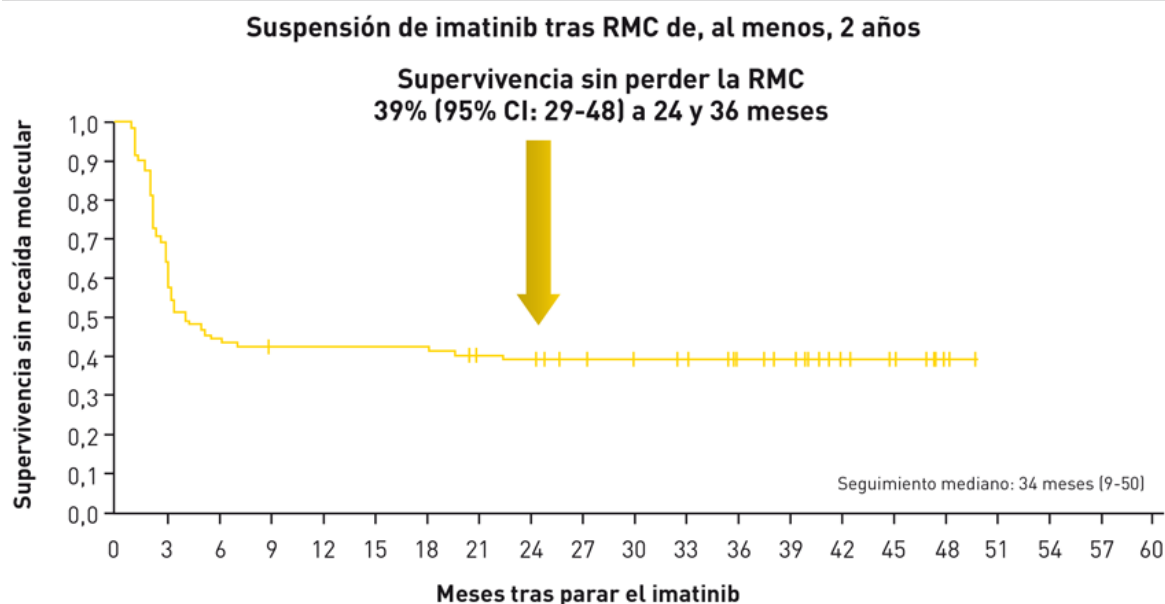


Figura 14: actualización del estudio STIM. Supervivencia libre de recaída molecular del 39% con una mediana de seguimiento de 34 meses. Figura obtenida del material on-line del curso de experto en innovaciones diagnósticas y terapéuticas en oncohematología de la Universidad de Alcalá 2015-2016.

Otro importante estudio prospectivo de discontinuación del tratamiento del grupo australiano fue el estudio TWISTER, en el que suspendieron el tratamiento a 40 pacientes con RM 4.5 log mantenida un mínimo de 2 años. Con una mediana de 42 meses tras la discontinuación, en el 45% de los pacientes (18) no se había reportado recaída molecular (definida como pérdida de RMM) y la remisión libre de tratamiento (RLT) a los dos años fue del 47%¹⁷³.

A pesar del considerable número de ensayos clínicos de discontinuación del tratamiento ITK en la actualidad, no hay un acuerdo de los criterios que debe cumplir un paciente antes de suspender con garantías su terapia específica. En el estudio STIM, el sexo masculino o el riesgo de Sokal elevado al diagnóstico se asociaron a mayor riesgo de recaída molecular¹⁶⁷, aunque en otros trabajos estos factores no han sido relevantes. Lo que sí parece claro es que el tiempo de duración de la RM profunda antes de la suspensión, se asocia a un menor riesgo de recaída molecular. En el estudio japonés, además de la duración de la RM previo a la suspensión, el uso de interferón como tratamiento previo al ITK, se relacionó con una menor tasa de recurrencia molecular a los 12 meses¹⁷⁴.

Una cuestión importante es que los criterios de reintroducción de tratamiento con ITC tras la suspensión son variables en los distintos estudios y van desde una positivización del estudio molecular hasta una pérdida de la RMM. Las implicaciones de esta variabilidad no se conocen en el momento actual, pues, aunque en la mayoría de los casos la reintroducción del ITC se acompaña de una

1.Introducción a la Leucemia Mieloide Crónica

respuesta molecular profunda similar a la previa en la inmensa mayoría de los pacientes, esto no ocurre en todos los casos. Por este motivo, es fundamental mantener la discontinuación dentro de un ensayo clínico, siempre que no concurren situaciones excepcionales que puedan justificar la discontinuación del tratamiento, como el embarazo o diversas comorbilidades graves, tal y como se propone en las últimas recomendaciones de ELN⁶⁴.

En la siguiente tabla, se resumen las características de los principales estudios de discontinuación de tratamiento ITK, en estos casos, discontinuación de tratamiento con Imatinib¹⁷⁵.

ESTUDIO	INCLUSIÓN	Nº PTES	IFN PREVIO	CRITERIO RECAIDA	TASA DE RECAIDA	SEGUIMIENTO
STIM ¹⁷¹	RM indetectable > 2 años	100	51%	PCR+ 2 veces en 1 mes con aumento de 1 log BCR-ABL	61%	36 meses
TWISTER ¹⁷³	RM indetectable > 2 años tras > 36 meses de Imatinib	40	53%	Una muestra con pérdida de RMM o 2 muestras consecutivas con cualquier ratio	53%	24 meses
JAPONÉS ¹⁷⁴	Al menos 6 meses con respuesta indetectable	43	58%	BCR-ABL detectable	44%	22 meses
COREANO ¹⁷⁶	Respuesta indetectable > 12 meses	14	0	PCR + en 2 muestras consecutivas	71%	23 meses
HOVON ¹⁷⁷	RM 4.5 estable > 2 años	33	NS	BCR-ABL detectable	67%	24 meses

IFN: interferón; NS: no significativo; RM: respuesta molecular; RMM: respuesta molecular mayor. PTES: pacientes

Tabla 12: principales estudios de discontinuación con Imatinib publicados.

Con respecto a los datos de suspensión del tratamiento con ITK en pacientes que están recibiendo un fármaco de segunda generación como Nilotinib o Dasatinib (ya sean tratados de inicio o que lo hayan recibido en segunda línea), los resultados son limitados y aún no publicados. De forma preliminar se han comunicado datos del estudio francés STOP2G-TKI, en el que solo el 10% de los pacientes estaba tratado en primera línea con un ITK2G. La probabilidad de supervivencia libre de tratamiento fue del 61 % a 6 los meses y 57 % a los 24 meses¹⁷⁸.

El ensayo clínico fase 2 de brazo único ENESTfreedom, estudia la remisión libre de tratamiento en pacientes con LMC FC tratados de inicio con Nilotinib. Aquellos pacientes en RM 4.5 log (BCR-ABL1 \leq 0.0032% en IS) por más de dos años era elegidos para entrar en el ensayo.

Estos pacientes eran consolidados con un año más de tratamiento con Nilotinib, de forma que si mantenían la profunda RM, eran elegidos para suspender la terapia con Nilotinib y entrar en la fase de remisión libre de tratamiento (RLT). Se estableció, para reinicio del mismo ITK previo a la suspensión, la pérdida de RMM (BCR-ABL1 > 0.1%). De los 215 pacientes elegibles tras la fase de consolidación, 190 suspendieron Nilotinib y entraron en la fase de RLT. La mediana de duración antes de la suspensión de Nilotinib fue de 43.5 meses. A las 48 semanas tras la suspensión, 98 pacientes (51.6%) mantenían RMM o mejor (objetivo primario). De los 86 pacientes que perdieron RMM en al fase de RLT, 98.8% recuperaron RMM y 88.4% alcanzaron de nuevo RM 4.5¹⁷⁹.

El objetivo del estudio EURO-SKI (European Stop TKI study) fue definir los marcadores pronósticos que hagan aumentar la tasa de pacientes que mantengan una profunda RM tras la suspensión del tratamiento ITK. Aunque mayoritariamente fueron pacientes tratados con Imatinib, un 2% con Dasatinib y un 4% con Nilotinib fueron tratados de inicio con el ITK2G.

Los pacientes con LMC FC tratados al menos durante 3 años con un ITK y con RM 4.0 al menos durante los últimos 12 meses eran elegibles para suspender el tratamiento. El objetivo primario es la supervivencia libre de recaída molecular tras la suspensión del tratamiento ITK, entendida como pérdida de RMM confirmada en algún momento del seguimiento. Se planea un seguimiento de 3 años.

La mediana de edad de los pacientes al entrar en la fase de suspensión del tratamiento fue de 60.3 años, un 46.6% eran mujeres, un 10% con índice EUTOS de alto riesgo y un 18% con índice pronóstico Sokal de alto riesgo. El tiempo desde el diagnóstico hasta el día de la suspensión del tratamiento varió desde los 36.7 hasta los 270.7 meses, con una mediana de 92.7 meses. La mediana de

1.Introducción a la Leucemia Mieloide Crónica

duración del tratamiento ITK fue de 91 meses, con una mediana de duración de la RM 4.0 de 56.3 meses. RM 4.0 fue alcanzada tras una mediana de 21 meses en los pacientes participantes.

Finalmente, 717 pacientes pudieron ser monitorizados molecularmente en la fase de discontinuación con una mediana de seguimiento de 10 meses. 313 pacientes perdieron RMM, 4 murieron estando en remisión y 381 pacientes se mantienen al menos en RMM. Estos datos reflejan una supervivencia libre de recaída molecular del 62% a los 6 meses y del 51% a los 12 meses. El primer análisis considera como variables pronósticas estadísticamente significativas el tiempo de exposición al ITK previo a la suspensión y la duración de la RM, al menos de 4.0 logaritmos más de 6 meses. Ni el género ni los índices pronósticos Sokal y EUTOS se asociaron a los recaída¹⁸⁰.

*2. Introducción a la
demografía de la
comunidad autónoma
andaluza*

2. INTRODUCCIÓN A LA DEMOGRAFÍA DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA ANDALUZA.

En este capítulo se pretende exponer un detallado conocimiento de la población andaluza en su vertiente demográfica, ya que los estudios demográficos de una población constituyen uno de los pilares fundamentales que sustentan un mayor conocimiento en otras áreas. En el momento de planificar estudios de cualquier tipo, ya sean en el ámbito económico o social, el conocimiento de la población desde el punto de vista de su demografía, su estructura y evolución es de vital importancia.

Para la exposición de este capítulo, se ha recurrido al hasta ahora mejor estudio demográfico publicado de la comunidad autónoma de Andalucía, el informe “Un siglo de demografía en Andalucía: la población desde 1900”, del Instituto de Estadística y Cartografía de la Consejería de Economía y Conocimiento de la Junta de Andalucía, publicado on-line con acceso libre en la dirección: <https://www.juntadeandalucia.es/institutodeestadisticaycartografia/sid/pub/UnSigloDeDemografiaAnd.pdf>. La última actualización on-line de series asociadas a la publicación fue del 20 de Enero de 2016. Todas las gráficas y tablas de este capítulo, han sido extraídas de la citada publicación y de las actualizadas series asociadas a la misma¹⁸¹.

El Instituto de Estadística de Andalucía (IEA) fue creado en 1989 y entre sus objetivos generales estaba el conocimiento de la población andaluza desde dos puntos de vista, el estructural y el dinámico, para que todos los usuarios tuvieran un acceso a la información con las máximas garantías de calidad. Los objetivos generales del IEA serían los siguientes¹⁸¹:

1. Implantar unos procedimientos metodológicos que permitan la comparación con otros territorios nacionales o de ámbito europeo.
2. Recuperar la información histórica demográfica de Andalucía.
3. Obtener información demográfica actual en colaboración con las operaciones estadísticas nacionales.
4. Realizar proyecciones de población para conocer los posibles escenarios futuros que afectarán a la población andaluza.
5. Disponer de información demográfica a mayores niveles de desagregación que los disponibles antes de la creación del IEA.
6. Disminuir los plazos de disponibilidad de las estadísticas elaboradas de modo que la difusión de la misma se realice en el menor tiempo posible desde la obtención del dato primario.

7. Integrar toda la información estadística demográfica y elaborar indicadores demográficos que sirvan para seguir la evolución y situación de la realidad demográfica andaluza.
8. Promover estudios y análisis demográficos sobre la población andaluza en ambientes especializados como centros de investigación o universidades, generando al mismo tiempo bases de datos necesarias para los analistas.

2.1. Las estadísticas del movimiento natural de población (MNP) y otras estadísticas demográficas.

El MNP comprende los estudios estadísticos de nacimientos, defunciones y matrimonios. En el caso de España, esta labor se llevaba a cabo por el Instituto Nacional de Estadística (INE) hasta que en Enero de 1992 entró en vigor un convenio con el IEA para su incorporación en el circuito de producción de las estadísticas mencionadas, primero de las defunciones y a partir de 1996 para las estadísticas de nacimientos y defunciones. Para mejorar la toma de decisiones en múltiples campos como la previsión de puestos escolares, atención sanitaria, coste en pensiones, etc. las proyecciones de población forman hoy por hoy una base imprescindible. Para esto, a final de 1993, el IEA se planteó realizar en Andalucía unas proyecciones de población, asesorado por el Instituto de Demografía del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. En 1995 se ofrecieron los resultados obtenidos en base a distintos ámbitos demográficos, datos desagregados por provincias y en el total de la comunidad andaluza. También se empezaron a elaborar proyecciones derivadas de población escolarizada, población activa y por hogares.

Aparte de estas operaciones reseñadas anteriormente, el IEA ha desarrollado hasta hoy las siguientes operaciones estadísticas demográficas¹⁸¹:

- a. Indicadores demográficos.
- b. Estadísticas de variaciones residenciales.
- c. Actualización de la población municipal.
- d. Sistema de información estadística geográfica.
- e. Realización de estudios y análisis relativos a aspectos demográficos específicos como migraciones, nivel educativo, composición familiar, etc. derivado de las fuentes disponibles como el Padrón de 1986, el Censo de Población o la Encuesta Sociodemográfica de 1991.

2.2. La evolución demográfica en Andalucía desde 1975.

2.2.1. Evolución de la población.

En los últimos 30 años los países de Europa han sufrido importantes cambios demográficos y Andalucía, como región, ha seguido un curso paralelo. Un menor número de nacimientos, madres con mayor edad, disminución del número de familias numerosas, menor número de enlaces matrimoniales y aumento en la edad de nupcialidad, disminución de la tasa de mortalidad y progresivo envejecimiento son algunas características de la demografía andaluza.

Durante el periodo analizado en estos últimos 30 años se ha producido un sostenido crecimiento con desigual intensidad a lo largo del periodo. En la década de los 70 el crecimiento es más lento a consecuencia de la fuerte emigración que sufrió Andalucía entre los años 60 y 70. Con el fin de la emigración, el crecimiento natural cobró mayor intensidad.

El crecimiento absoluto entre las fechas de los padrones de 1975 y 1996 supuso un aumento de 1.101.427 personas, con un aumento relativo del 18% en esos 20 años. Siguiendo estimaciones del INE, la población de Andalucía en 2002 era de 7.360.000 personas, con un aumento en cifras absolutas a 1 de Enero de 2016 de 1.051.505 habitantes, es decir, un aumento relativo del 12.5% en estos últimos 14 años. Este crecimiento ha sido desigual a lo largo del periodo referido. El crecimiento anual medio se aproximaba a 10 habitantes por cada mil de 1975 a 1986, reduciéndose a la mitad en el periodo 1986-1991 con un incremento de población de sólo un 4 por mil al año, para posteriormente experimentar otra subida entre 1991 y 1996, con un crecimiento anual medio de 8 habitantes por cada mil. De nuevo, de 1996 hasta nuestros días, disminuye el incremento de población a un 3 por mil al año. Este crecimiento desigual refleja a su vez el desigual comportamiento de la dinámica geográfica: nacimientos, defunciones, emigración e inmigración¹⁸¹.

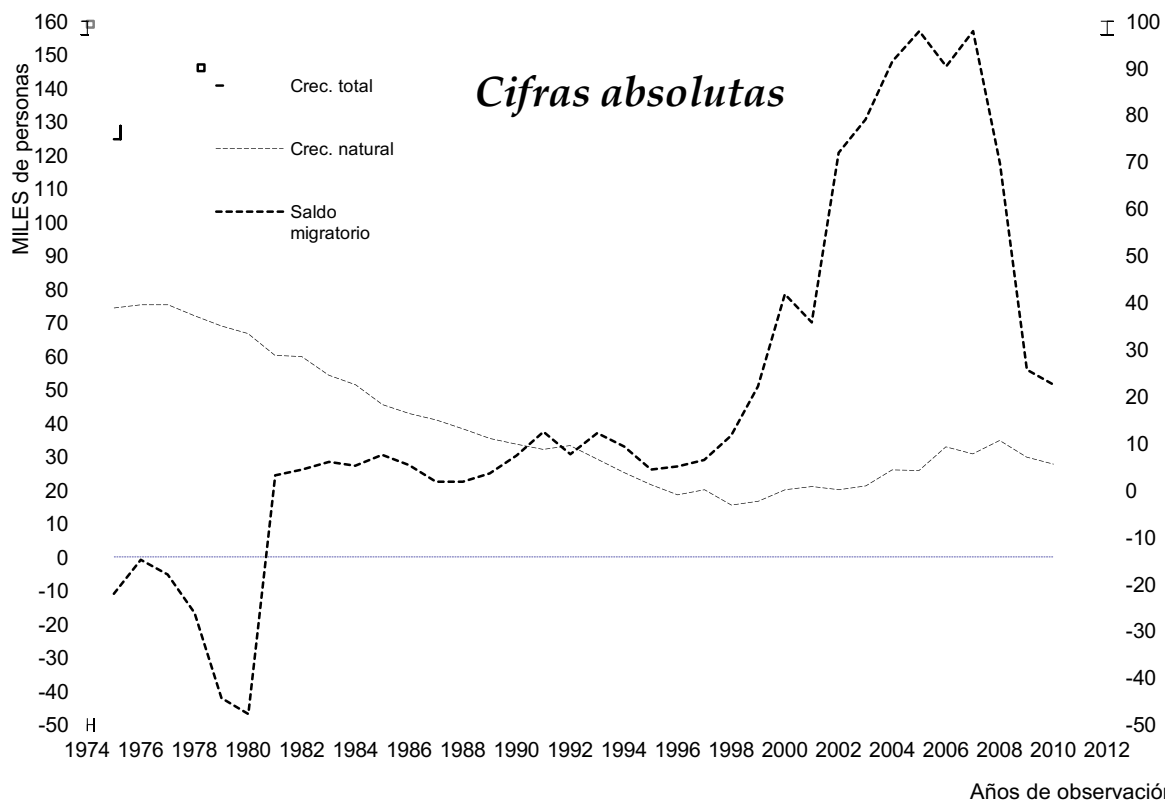


Figura 15: descomposición del crecimiento anual de la población total: crecimiento natural y saldo migratorio. Cifras absolutas en Andalucía, 1975-2010.

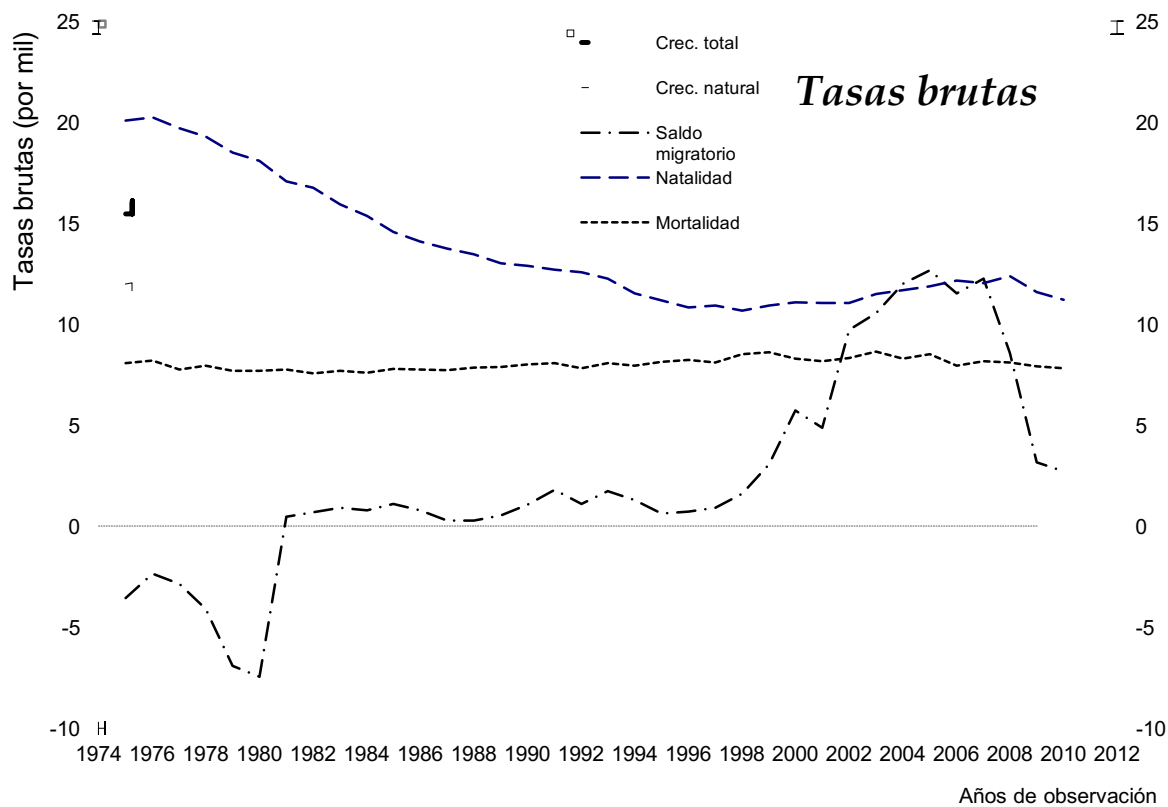


Figura 16: descomposición del crecimiento anual de la población total: crecimiento natural y saldo migratorio. Tasas brutas en Andalucía, 1975-2010.

2. Introducción a la demografía de la comunidad autónoma andaluza

Se puede decir que el número de nacimientos en cifras absolutas ha descendido de manera notoria, tendencia iniciada a mediados de los años 70 y con el número de nacidos más bajo de todo el siglo en la década de los 90, tasa incluso más baja en relación a años de fuertes crisis como los de la guerra civil española.

Sin embargo, las defunciones se comportan de manera estable creciendo ligeramente hasta las 56.000 muertes al año alcanzadas en los años 90. La combinación de los flujos de nacimientos y defunciones produce un crecimiento natural en fuerte descenso desde los 72.000 individuos anuales de los años 70 hasta los 27.000 individuos aproximadamente al año en 2010. El crecimiento natural, consecuencia directa del comportamiento de la natalidad y la mortalidad, representa una parte cada vez menos importante del crecimiento demográfico total por el mencionado paulatino descenso de la tasa de natalidad y del mantenimiento casi invariable de la tasa de mortalidad en estos últimos 30 años. De este modo, el comportamiento migratorio cobra gran importancia en los altibajos producidos en el crecimiento poblacional de Andalucía desde 1975 como se expone en las siguientes tablas:

Año	Tasa bruta (x 1000)		
	crecimiento natural	crecimiento total	saldo migratorio
1975	11,99	8,43	-3,57
1980	10,39	2,95	-7,44
1985	6,78	7,90	1,11
1990	4,88	5,96	1,07
1995	3,04	3,66	0,63
2000	2,78	8,52	5,74
2005	3,35	16,01	12,65
2010	3,40	6,10	2,73
2015	1,03	0,68	-0,35

Tabla 13: Crecimiento natural y saldo migratorio. Tasas brutas (x1000) en Andalucía.

	Tasas Brutas		
	Natalidad	Mortalidad	Crecimiento Natural
1906	35,5	28,9	6,6
1911	36,3	24,1	12,2
1916	31,8	22,8	9,0
1921	34,2	23,4	10,8
1926	33,3	19,7	13,6
1936	27,5	16,4	11,2
1946	23,9	15,0	8,9
1956	23,3	9,0	14,3
1966	23,2	8,1	15,1
1976	20,2	8,2	12,0
1986	14,1	7,7	6,3
1996	10,8	8,2	2,6
2006	12,1	8,0	4,2
2010	11,2	7,8	3,4
2015	9,60	8,57	1,03

Tabla 14: Análisis de la dinámica de la población andaluza. Nacimientos, defunciones y tasa de crecimiento natural.

2.2.2. Composición de la población por edad y sexo.

Durante todo el periodo estudiado, la distribución por sexo de la población en personas menores de 60 años no difiere mucho. En la base de las pirámides como lo que ocurre en 2001 existe un ligerísimo predominio de jóvenes varones por la favorable ratio al nacimiento a favor del sexo masculino para posteriormente igualarse en la franja entre los 20 y los 60 años. A partir de esta edad la razón de sexos se vuelve favorable a las mujeres con un progresivo aumento de las diferencias entre los efectivos de mujeres y hombres, cada vez más a favor de las féminas. A lo largo de los años contemplados, las diferencias en volumen en las edades adultas entre hombres y mujeres se van incrementando con el paso del tiempo.

Como consecuencia del descenso de la natalidad y de la disminución de la mortalidad, la composición de la población por edad se modifica progresivamente de modo que se acentúa el peso de las personas mayores y se reduce el de los jóvenes, en un proceso denominado envejecimiento demográfico. Es por esto que la pirámide de la población andaluza actual presenta la pirámide característica de las sociedades avanzadas, con una base que se reduce y una punta o cúspide que se ensancha. La pirámide de 2001 presenta ya un estrechamiento de su base, reflejando la disminución de nacimientos desde la segunda mitad de los años 70. En su parte superior se observa un número creciente de personas de edades

2. Introducción a la demografía de la comunidad autónoma andaluza

avanzadas como consecuencia de la llegada a estas edades de generaciones numerosas que se han ido beneficiando de la disminución de la mortalidad a lo largo de todo el siglo XX, en especial de los años 50 en adelante¹⁸¹. A continuación se exponen las pirámides de población de primeros de siglo XX y XXI.

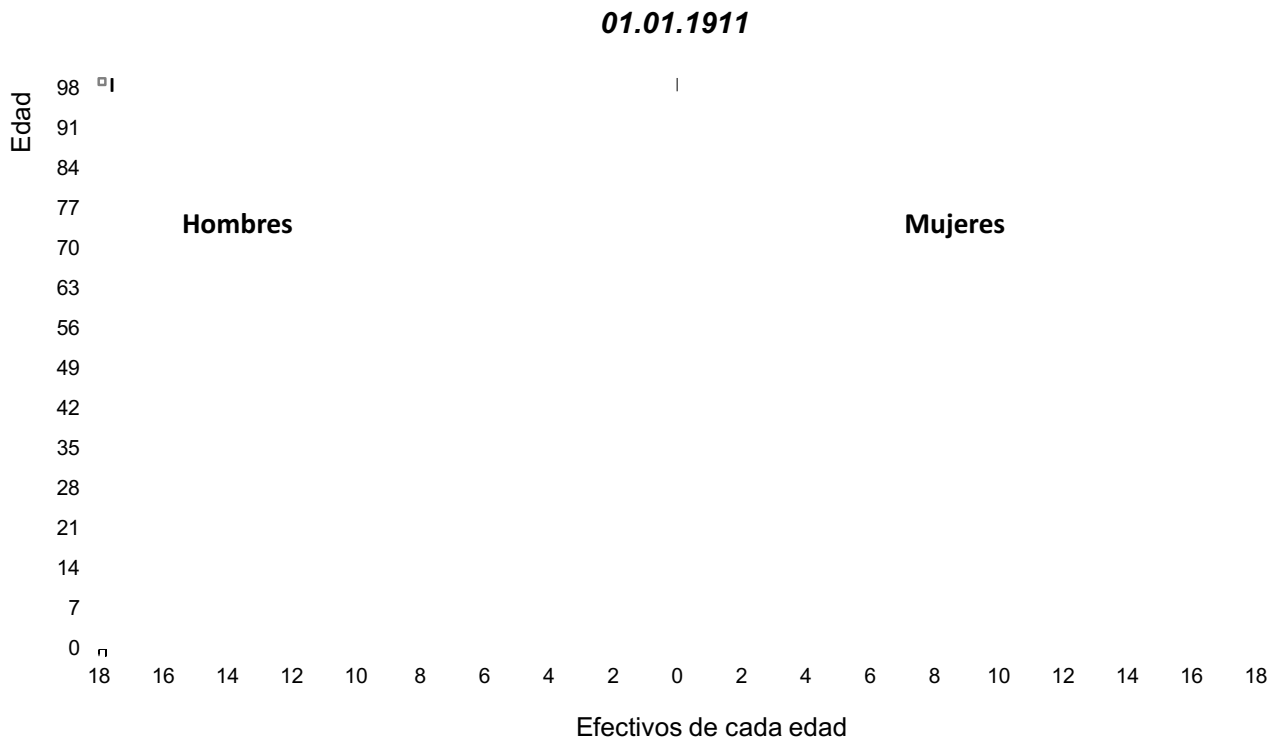


Figura 17: Pirámide de población andaluza a Enero 1911. Fuente IECA. Proyección de la población andaluza 2009-2070.

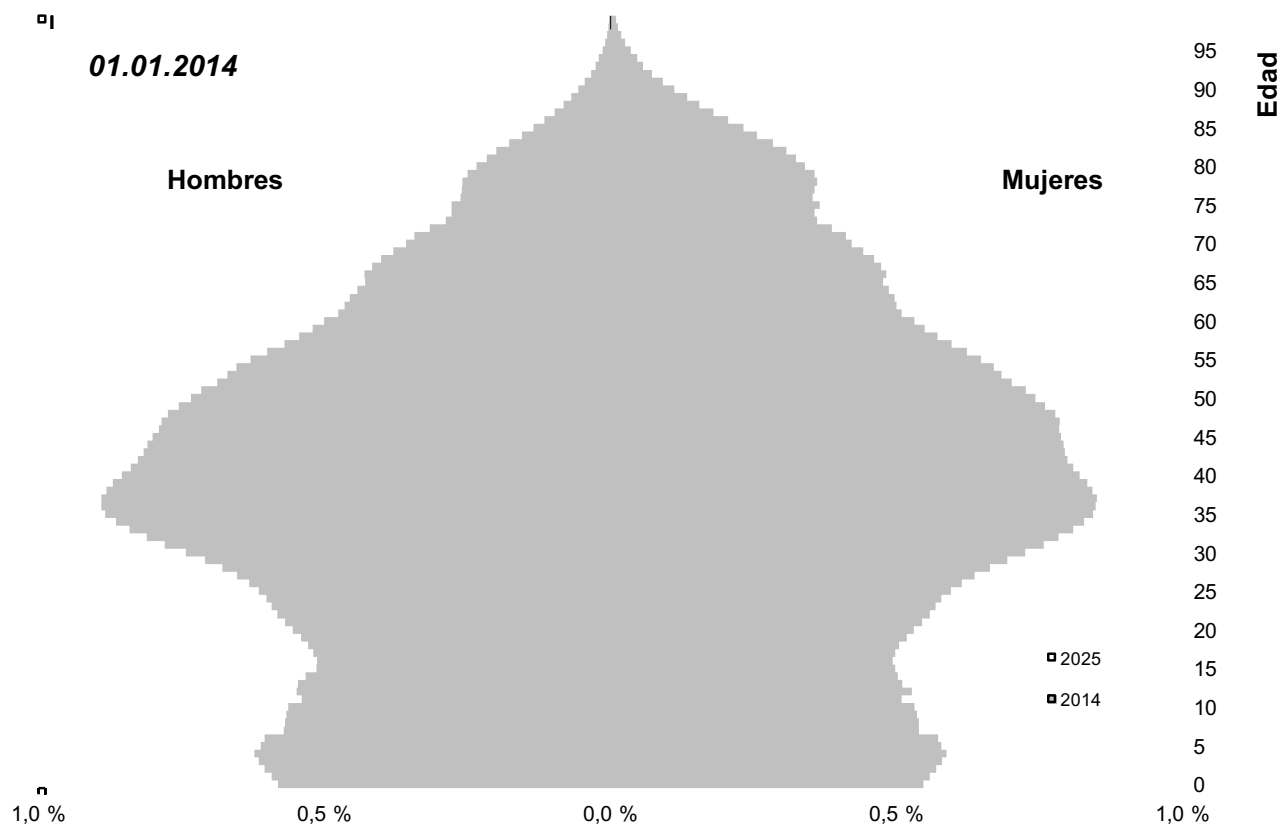


Figura 18: Pirámide de población andaluza a Enero 2014. Fuente IECA. Proyección de la población andaluza 2009-2070.

El envejecimiento de la población se pone de manifiesto por el progresivo aumento de los efectivos de población en los grupos de mayor edad, con intensidad creciente de la misma, unido al ya descrito descenso de la natalidad, lo que provoca el aumento del peso relativo de estos grupos de más edad en la sociedad.

Las cifras absolutas reflejan de forma clara los cambios mostrados en los perfiles de las pirámides anteriores. Una disminución fija de la proporción de sujetos jóvenes, aquellos menores de 20 años, con un discreto aumento progresivo de la proporción de adultos, aquellos entre los 20 y los 59 años. Los incrementos más importantes se dan en la población mayor, los sujetos mayores de 60 años y de los ancianos de 80 años o más con un crecimiento del 1 al 3% hasta finales de los años 90¹⁸¹.

	Menos de 15	De 15 a 64	De 65 y más	De 85 y más
1916	34,4	59,1	6,5	0,3
1926	33,4	60,2	6,4	0,3
1936	34,8	59,2	6,1	0,4
1946	31,9	62,2	5,9	0,3
1956	30,3	63,1	6,6	0,3

2. Introducción a la demografía de la comunidad autónoma andaluza

1966	31,7	60,5	7,8	0,4
1976	30,8	59,6	9,6	0,5
1986	26,1	63,3	10,6	0,7
1996	19,8	67,2	13,0	1,1
2000	17,9	67,9	14,2	1,2
2006	16,5	69,0	14,6	1,4
2007	16,3	69,1	14,6	1,5
2008	16,3	69,1	14,6	1,5
2009	16,3	69,0	14,6	1,6
2010	16,4	68,8	14,8	1,6

Tabla 15: Evolución del porcentaje de algunos grupos de edad sobre el total de la población de Andalucía.

2.2.3. Mortalidad.

Aunque interrumpida por algunas etapas de crisis como las ya mencionadas acontecidas durante la epidemia de gripe de 1918 o los años de la guerra civil española, el descenso de la mortalidad prosigue para ambos sexos en los años 70, manteniéndose una tasa constante hasta nuestros días. En los años 80 se produjeron disminuciones significativas de la mortalidad en el grupo de mayores. En la actualidad, las esperanzas de vida al nacer de hombres y mujeres aumentan casi en paralelo a un rápido ritmo de 3 meses por año, aumentando a un ritmo de 1 mes cada año a partir de los 65 años y la tasa bruta de mortalidad no alcanza el 8 por mil anual. A continuación se expone tabla con las tasas brutas de mortalidad anual en Andalucía y figuras de esperanza de vida al nacer y a los 65 años en nuestra comunidad¹⁸¹.

Año	Andalucía
1975	8,07
1980	7,69
1985	7,79
1990	8,01
1995	8,13
2000	8,30
2005	8,52
2010	7,83
2015	8,57

Tabla 16: Tasa bruta de mortalidad (x1000) en Andalucía.

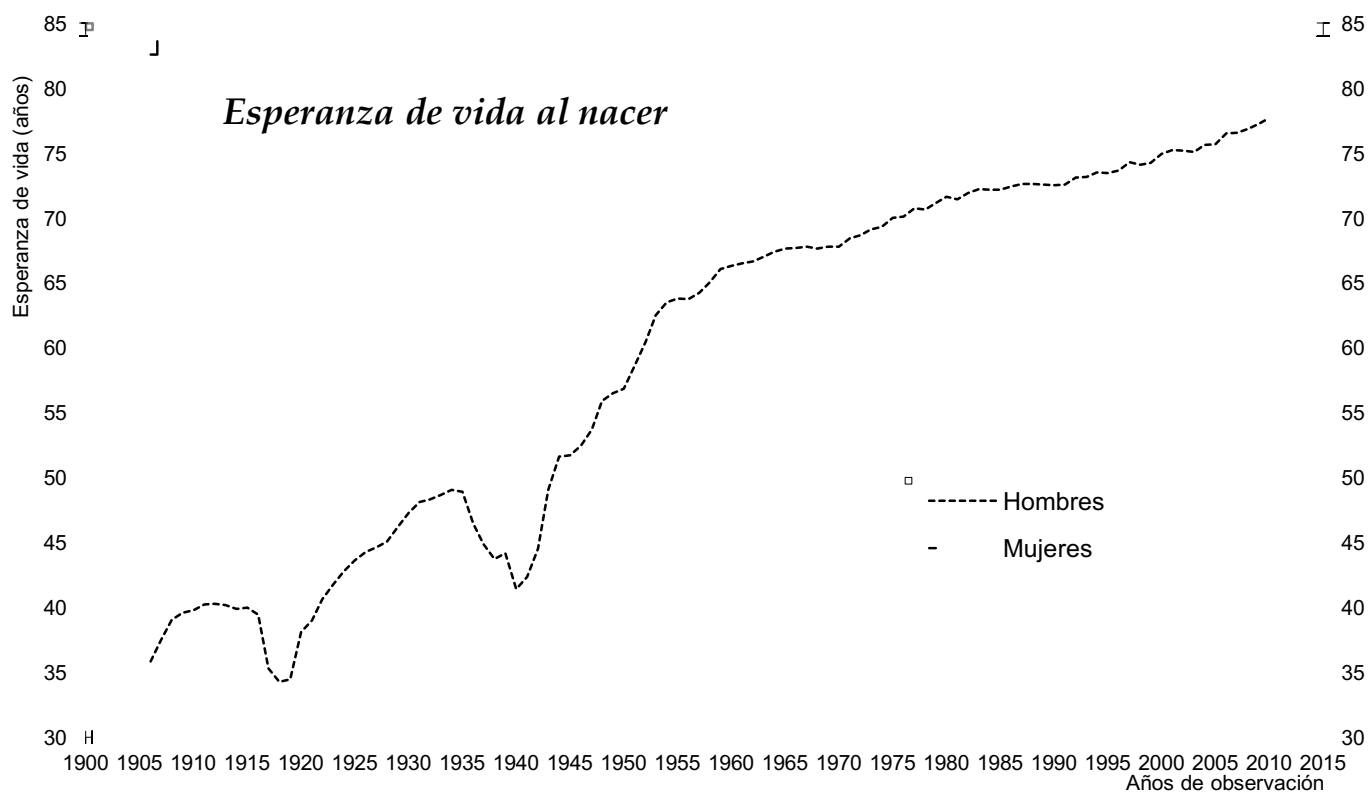


Figura 19: Evolución según sexo de la esperanza de vida al nacer en Andalucía.

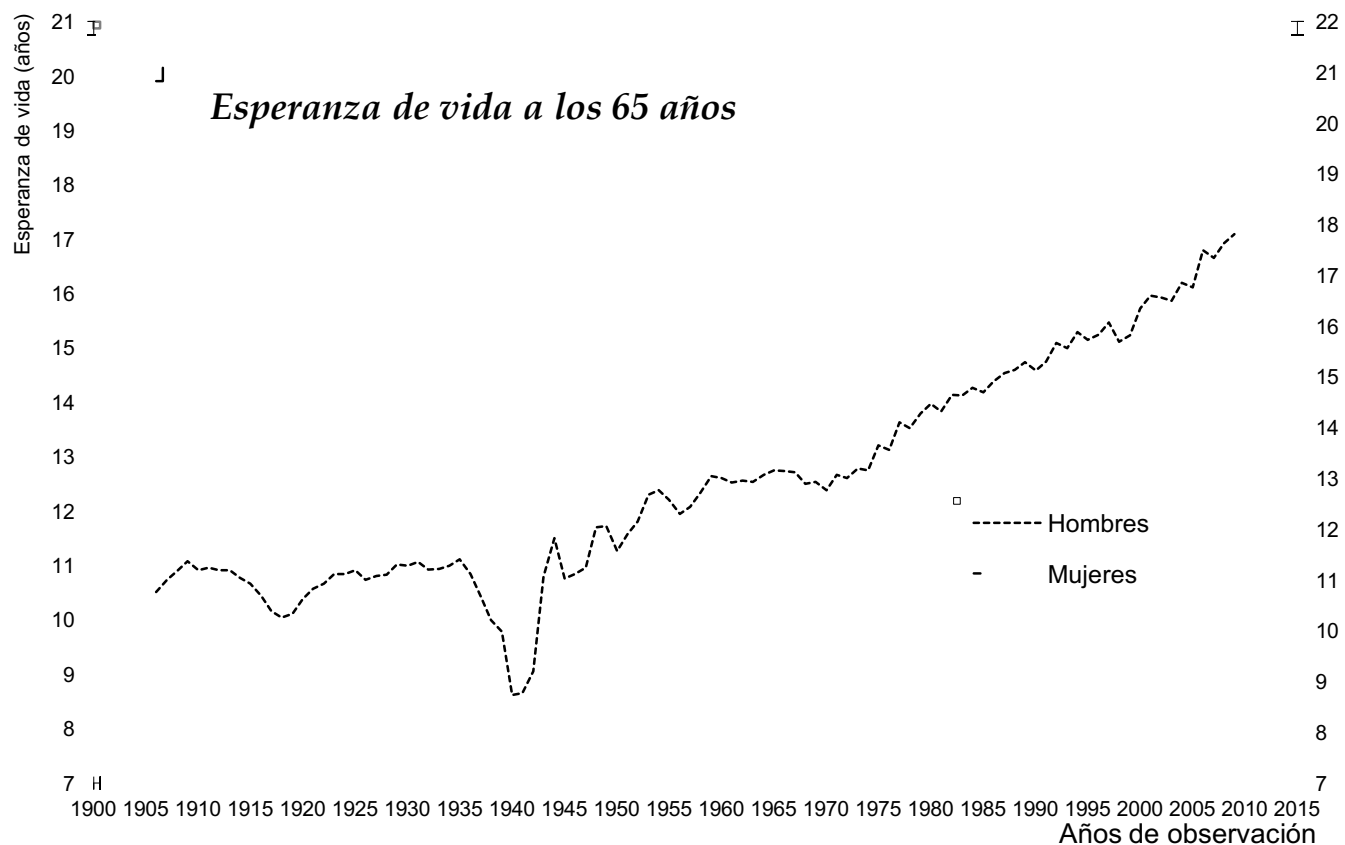


Figura 20: Evolución según sexo de la esperanza de vida a los 65 años en Andalucía.

2. Introducción a la demografía de la comunidad autónoma andaluza

2.2.4. Fecundidad.

La fecundidad en Andalucía presenta un fuerte descenso con la consiguiente disminución de la descendencia final, con un notable retraso en su calendario y por tanto un aumento en la edad media a la maternidad. En resumen, se puede afirmar que al igual que en las zonas industrializadas de Europa, las familias andaluzas optan por tener un menor número de hijos con padres cada vez más mayores. El fuerte descenso de la fecundidad en estos últimos años puede atribuirse no tanto a la negativa por parte de las mujeres a tener hijos, sino más bien al retraso de la decisión de tener descendencia hasta haber alcanzado cierta estabilidad económica y laboral, que en la actualidad, se alcanza a edades más tardías. En la tabla siguiente se aprecia la progresiva disminución de la tasa de natalidad en la comunidad andaluza en los últimos 30 años¹⁸¹.

Año	Andalucía
1975	20,07
1980	18,08
1985	14,57
1990	12,90
1995	11,17
2000	11,08
2005	11,87
2010	11,19
2015	9,60

Tabla 17: Tasa bruta de natalidad (x1000) en Andalucía.

2.3. Andalucía y su entorno.

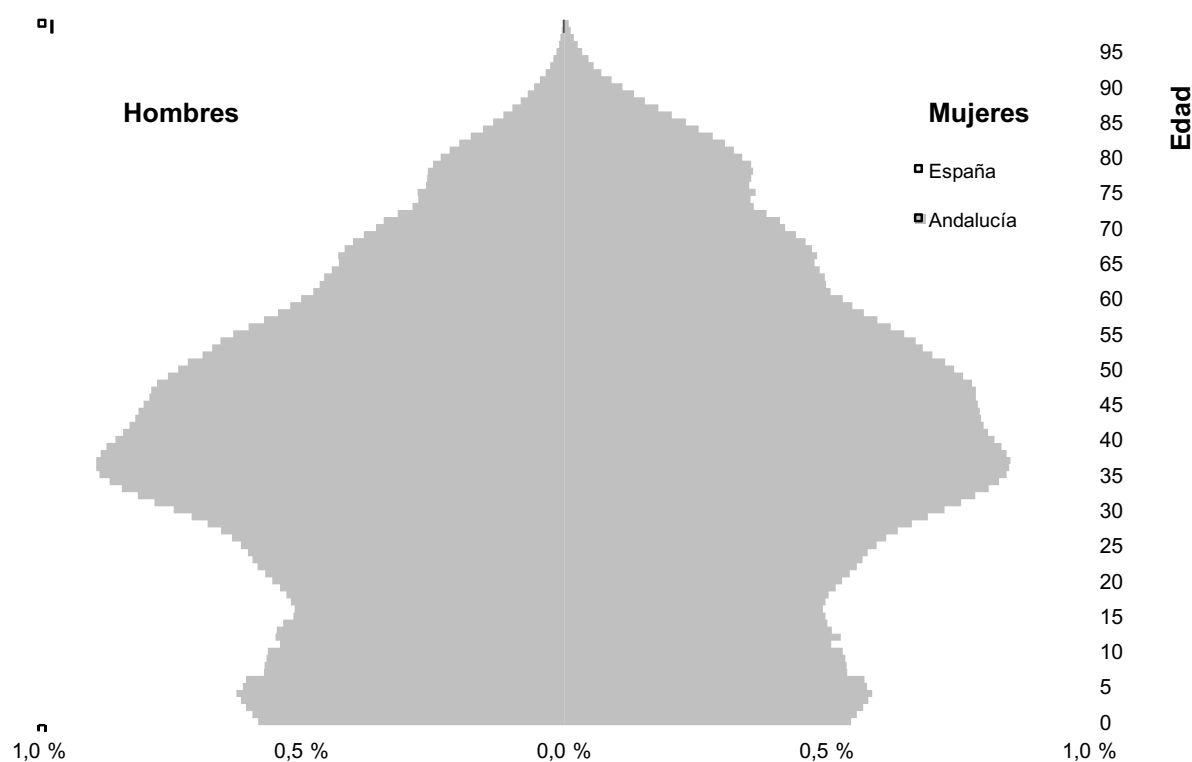
2.3.1. Andalucía y España.

Con una población estimada en 2016 de 8.411.205 habitantes, la población andaluza representa el aproximadamente el 18% del total de la población de España, siendo la comunidad autónoma más poblada de nuestro país. Con respecto a España, la composición por edades es muy similar, con una pirámide de edades estrecha en su base consecuencia de la disminución de la natalidad, una alta proporción de jóvenes entre los 10 y los 30 años y un considerado aumento del peso relativo de la población en edades más avanzadas. En este sentido hay que reseñar que la base de la pirámide en Andalucía es más ancha que en la de España debido al retraso en el descenso de la natalidad lo que conlleva a que el peso en la población de los jóvenes en Andalucía sea mayor que en el conjunto de los españoles. A pesar del proceso de envejecimiento demográfico generalizado descrito

por la pirámide características de las sociedades desarrolladas, Andalucía mantiene niveles de envejecimiento menores respecto a otras comunidades autónomas españolas como Madrid, Cataluña o País Vasco y nuestra población envejece a un ritmo más lento.

En cuanto a la mortalidad, sintetizada por la esperanza de vida, muestra como tanto la esperanza de vida al nacer como la esperanza de vida a los 65 años se sitúa tanto en Andalucía como en España en niveles bastante altos y comparables, con una diferencia aproximada de 0,8 años de esperanza de vida al nacer, a favor de España.

El indicador de fecundidad muestra una fecundidad más elevada en las mujeres andaluzas con respecto al resto del territorio nacional, si bien la evolución a la baja ha sido paralela¹⁸¹.



Figuras 21: Pirámides de población andaluza y española a Enero 2014. Fuente IECA. Proyección de la población andaluza 2009-2070. Fuente INE proyecciones de población española a largo plazo 2012-2052.

2. Introducción a la demografía de la comunidad autónoma andaluza

2.3.2. *Andalucía y Europa.*

El proceso de envejecimiento acontecido en Andalucía y España es típico de todos los países de nuestro entorno, fortalecido por el drástico descenso de la natalidad del sur de Europa. Si bien los niveles de envejecimiento en Andalucía y España están creciendo de forma más veloz que en algunos países europeos como Holanda o Francia, en la actualidad, la comunidad autónoma andaluza se encuentra entre las zonas menos envejecidas del viejo continente.

A este proceso también ha colaborado el incremento de las esperanzas de vida. En el año 2010, Andalucía en el contexto europeo, tiene una esperanza de vida al nacer estimada de 83 años en las mujeres y 77 años en los varones, niveles muy próximos a los reportados por otros países de nuestro entorno y una esperanza de vida a los 65 años baja, algo más favorable en los varones aunque llegando a superar a países como Austria o Alemania.

En 1975, la comunidad andaluza mantenía un indicador coyuntural de fecundidad de 3,22 hijos por mujer, superior a la media europea, lo que se continuó en años venideros de un drástico declive que bajaría el valor por debajo de 1,3 en nuestros días, por debajo del nivel de remplazo generacional. El indicador coyuntural de fecundidad en Andalucía se comporta de una manera especial ya que la disminución, que también sufrida por todos los países europeos, se encuentra en los niveles más bajos de Europa, a excepción de Italia y la propia España. Por último, en relación a la edad de procreación, la maternidad en toda Europa se retrasa a edades cada vez mayores, con una media en Andalucía en 2010 que ronda los 30,8 años, situándose junto con Holanda, Irlanda e Italia entre las regiones con edad media más alta¹⁸¹.

2.4. Principales datos por provincias.

El proceso de envejecimiento sitúa las provincias de Almería y Huelva como las provincias que sufren un envejecimiento más lento en Andalucía, siendo las provincias de Cádiz, Sevilla y Málaga las que tienen una población más joven según los últimos datos disponibles.

En cuanto a las esperanzas de vida, las poblaciones de las ocho provincias presentan evoluciones paralelas, con ritmos de incremento muy similares. Desde 1975 a nuestros días, la evolución de la mortalidad en las provincias andaluzas muestra una fuerte dependencia entre ellas.

En términos de fecundidad o natalidad se observan algunas diferencias territoriales dentro de la comunidad andaluza, sin que sean diferencias de peso. En todas las provincias de Andalucía el indicador coyuntural de fecundidad es superior a la media española, produciéndose desde 1975 una disminución en todas ellas como proceso ya explicado en puntos anteriores¹⁸¹.

En la siguiente figura se muestran las pirámides demográficas de las ocho provincias andaluzas (año 2014 y su previsión para 2025) su similitud y comparabilidad entre ellas.

2. Introducción a la demografía de la comunidad autónoma andaluza

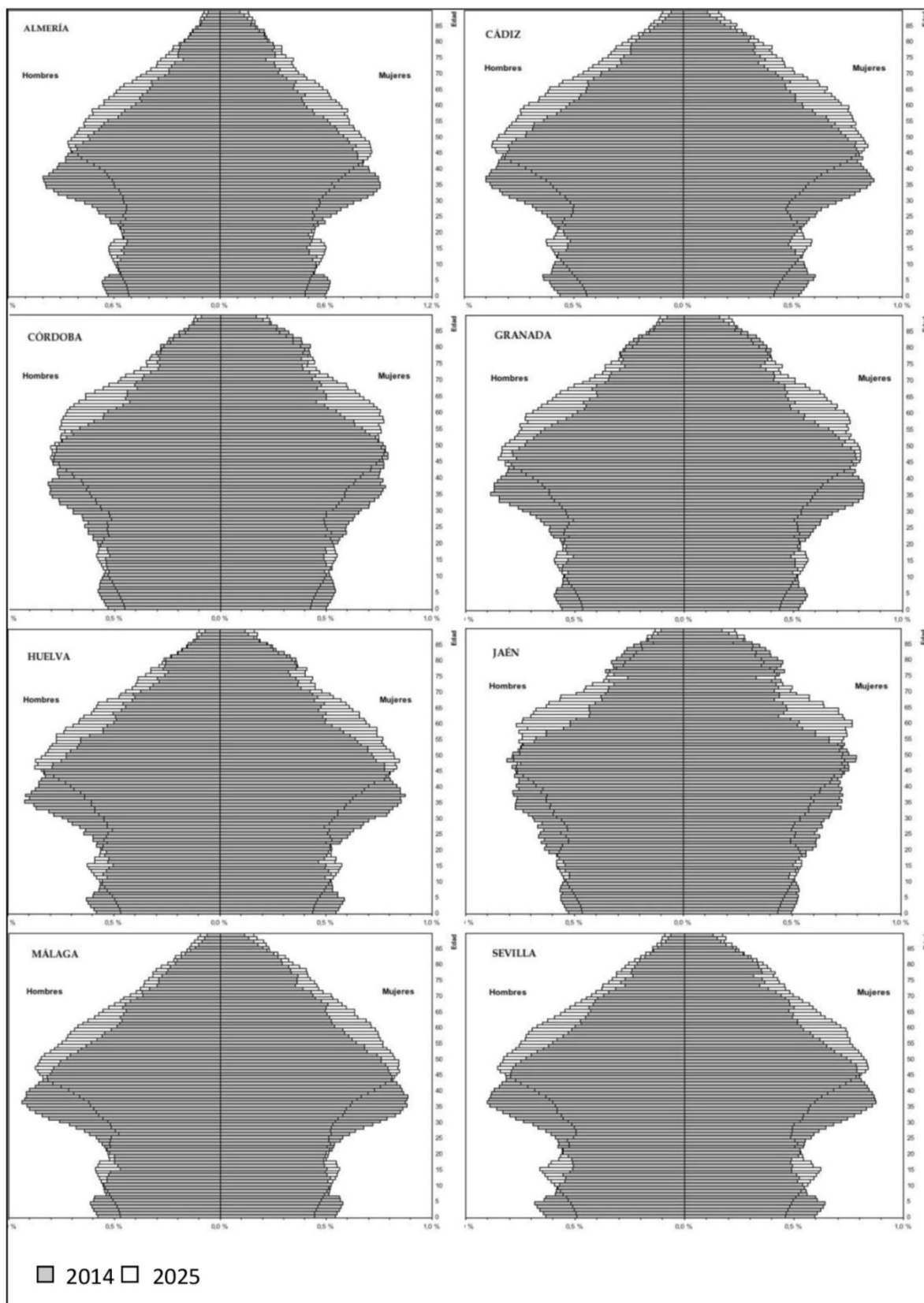


Figura 22: Pirámides de población por provincias andaluzas a Enero 2014 y previsión 2025. Fuente IECA. Proyección de la población de Andalucía 2009-2070. A la derecha de las gráficas, la población femenina, a la izquierda de las mismas, población masculina.

3. Los registros epidemiológicos

3. LOS REGISTROS EPIDEMIOLÓGICOS.

La información clínica almacenada en registros de diversos tipos constituye una herramienta fundamental para la investigación biomédica y en particular para la investigación epidemiológica¹⁸².

En este capítulo se expondrán los aspectos éticos y legales con respecto a la creación, motivación y justificación, función y objetivos, metodología y documentación de un registro epidemiológico, así como la descripción de los distintos tipos de registros más relevantes en investigación clínica y epidemiológica.

3.1. Definición y antecedentes.

En epidemiología se aplica el término *Registro* al conjunto de datos concernientes a todos los casos de una enfermedad particular o a otras condiciones relevantes de salud, en una población definida, de modo que los casos puedan ser relacionados con la población de base. Los registros definidos así se consideran poblacionales. Por otro lado se denominan registros hospitalarios o clínicos a aquellos restringidos al ámbito de uno o varios hospitales o sistemas de atención clínica¹⁸³.

En los dos directorios de registros sanitarios elaborados, en los años 2000 y 2005, por la Agencia Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, se ha utilizado como definición de Registro Sanitario la siguiente: "archivo de datos sistemático, continuado y recuperable de manera eficiente relativo a elementos de importancia para la salud, en una población definida, de modo que los elementos registrados puedan relacionarse con una población base"¹⁸⁴.

En los registros de enfermedades de base poblacional la información procede de todos aquellos centros, públicos y privados, en los que se diagnostican y/o tratan los pacientes con una determinada enfermedad. Su principal ventaja es la de disponer de un denominador poblacional, lo que permite calcular la incidencia de la enfermedad en su ámbito¹⁸⁵.

Si además se realiza seguimiento de los casos, también se podrá calcular la prevalencia y tasas de supervivencia. Es por esto que una de sus aportaciones básicas es la de proporcionar una visión de la magnitud o carga atribuible de la enfermedad en el área geográfica que abarcan¹⁸⁶.

Esta visión global constituye una exigencia para el control de los sesgos de selección en la realización de estudios epidemiológicos.

Sin embargo, la población de los registros hospitalarios se refiere a la propia institución, y su información está limitada a los casos atendidos en la misma, siendo su utilidad fundamentalmente clínica¹⁸⁷. En ocasiones, los registros hospitalarios pueden estructurarse como una red, en torno a un determinado problema de salud, con la participación de diferentes hospitales que utilizan métodos de trabajo comunes. Es por esto que los casos no puedan considerarse representativos de una población, al carecer de un denominador poblacional. En nuestro ámbito, el programa corporativo Diraya Clínico, constituye la base institucional de registros hospitalarios y actividad asistencial, con acceso a toda la información clínica de los usuarios del sistema sanitario público andaluz.

Pero existen excepciones a dicha norma ya que en ocasiones, un sistema de información sanitaria (SIS) de instituciones sanitarias se puede catalogar como poblacional, como es el caso de los Registros de pacientes en tratamiento renal sustitutivo o de pacientes con SIDA, porque en estas circunstancias se asume que todos los pacientes de la población son tratados en centros sanitarios y las estimaciones son poblacionales.

Las bases de datos clínicas existentes en centros de atención primaria y especializada, relacionadas con alguna enfermedad basada en el propio interés de los profesionales no podrían definirse como registros hospitalarios.

Los registros con datos de salud de carácter personal contienen información sensible por lo que están sujetos a una especial protección. Por ello a continuación se describirán los tipos de registros más relevantes en investigación clínica y epidemiológica¹⁸²:

a. Historia clínica.

Contiene obligatoriamente datos de carácter personal que son fundamentales para poder archivar y gestionar toda la atención sanitaria del paciente. Normalmente se encuentra en formato papel pero con la creciente utilización de las nuevas tecnologías de la información, son cada vez más frecuentes los archivos o registros informáticos.

El objetivo principal de la historia clínica es ayudar en la atención sanitaria del paciente. No se necesita consentimiento explícito por parte del paciente para que sus datos sean recogidos, ya que dicho acuerdo se basa en la confianza entre el mismo con el profesional sanitario que custodia la información, a la que debe total legitimidad ética.

Frecuentemente las historias clínicas de los pacientes se utilizan para estudios de planificación sanitaria, investigación clínica o epidemiológica y en general, el uso

3. Los registros epidemiológicos

de la información de carácter personal con fines de investigación no debería considerarse que quede englobado en el acuerdo tácito o consentimiento para la asistencia por un profesional sanitario¹⁸².

b. Registros de actos médicos o sanitarios y registros de carácter administrativo.

Ejemplos como los certificados de nacimiento y defunción en el registro civil, los registros de diagnósticos tras el alta hospitalaria, los registros de prescripciones o dispensación de medicamentos, constituyen colecciones de datos que requieren la identificación del sujeto ya sea con su nombre y apellidos, documento de identidad, número de historia clínica, junto a otros datos demográficos como serían la edad, sexo, estado civil, domicilio, datos que en definitiva, pudieran facilitar la identificación del sujeto.

Muchos de dichos registros tienen como objetivo fundamental la mera función administrativa, gestión o planificación sanitaria pero frecuentemente han servido para investigación epidemiológica.

El consentimiento informado no es obligatorio para la creación y mantenimiento de este tipo de registros porque su necesidad está amparada por ley¹⁸².

c. Registros epidemiológicos.

Como ya se ha descrito con anterioridad, a este grupo pertenecen los registros en que se registran todos o la mayoría de los sujetos adscritos a un área geográfica o administrativa concreta que presentan una determinada patología o condición de salud característica, registros que permiten su seguimiento en el tiempo.

En los registros epidemiológicos la identificación de los sujetos participantes es necesaria para poder permitir dicho seguimiento y evitar la duplicidad de información. Esto hace obligatorio la solicitud de un consentimiento informado específico a los sujetos cuyos datos van a ser recogidos, o a sus tutores legales, con lo que legitimar de forma ética y legal el registro. Por esta razón se han podido llegar a producir problemas de validez científica del registro en aquellos casos donde un elevado porcentaje de sujetos no autoriza su consentimiento ya que los pacientes incluidos pueden no llegar a representar a la población afectada por la enfermedad en estudio^{188, 189}.

En el año 2000, el Instituto de Salud Carlos III elaboró un Directorio de Registros Sanitarios Españoles de Utilidad en Evaluación de Tecnologías Sanitarias¹⁹⁰. Este informe clasificó los registros sanitarios, según su contenido y objetivos, en cinco categorías:

1. Bases de datos de ingresos y/o altas en centros sanitarios.
2. Bases de datos de facturación de asistencia sanitaria.
3. Registros de historias clínicas.
4. Registros de casos de enfermedades.
5. Registros sobre la utilización de tecnologías sanitarias.

Los registros de las categorías uno y dos (bases de datos de ingresos y/o altas en centros sanitarios y bases de datos de facturación de asistencia sanitaria) son los que más se han desarrollado, por su implicación inmediata en la gestión de los centros.

En el estudio se identificó un total de 82 Registros Sanitarios españoles correspondientes a las categorías cuatro y cinco (registros de casos de enfermedades y registros sobre la utilización de tecnologías sanitarias). Este número se elevó a 107 registros en la revisión de 2005. 42 de estos Registros dependían de las Comunidades Autónomas, 18 del Ministerio de Sanidad y Consumo y 12 de diversas Sociedades Científicas. La cobertura de la población era nacional en 23 y en el resto su ámbito geográfico era más localizado.

Estos Registros incluían diversas áreas clínicas, siendo la oncología y las enfermedades infecciosas las que disponían más Registros, pero había muchas especialidades sin cobertura alguna en este sentido.

Los resultados del estudio mostraron que en España hay un menor desarrollo y un retraso en la implantación de los registros sanitarios, en comparación con otros países de su entorno de modo que en sus conclusiones se recomendaban su difusión y uso en nuestro país¹⁹⁰.

La utilidad de los registros ha sido ampliamente demostrada en aspectos de gran trascendencia como la planificación sanitaria, el análisis de la utilización de las tecnologías sanitarias, la evaluación de la calidad de los servicios sanitarios y en investigación tanto clínica-epidemiológica como la referida a Servicios Sanitarios. En definitiva, argumentos sólidos para solicitar su implantación en nuestro sistema de salud.

También es fundamental que los registros estén bien diseñados, con objetivos claros y precisos, dispongan los recursos suficientes, evalúen sus resultados y permitan la comparación e integración con otros registros. El objetivo final es que generen información útil y no sean meras bases de datos inaccesibles o sin interés (Amenábar, 2002)¹⁹¹.

3.2. Recomendaciones prácticas para la creación de registros clínicos (Campillo, 2011)¹⁹².

Hoy por hoy, el avance de las tecnologías de la información y la comunicación está facilitando la creación de registros sanitarios, aún con el hándicap que supone en el médico clínico su generalmente alejado conocimiento y el rápido desarrollo de nuevas herramientas. Aquellos sanitarios acostumbrados a trabajar con registros suelen conocer las dificultades que surgen en el diseño, implantación, explotación de datos y mantenimiento de los registros clínicos. La necesidad de dominar conocimientos en clínica, informática, epidemiología, estadística, administración e incluso temas de gerencia explica la complejidad que puede conllevar en los médicos asistenciales diseñar registros, su implantación y funcionamiento, explotación y mantenimiento de los mismos¹⁹².

3.2.1. Objetivo principal y fundamentos de un registro clínico¹⁹².

Los registros no se comportan como aislados elementos sino que suelen constituir uno de los eslabones que componen un sistema ya sea en forma de proyecto de investigación, un proyecto de evaluación, un sistema de información clínico, asistencial o gerencial.

La principal función de un registro es constituir un depósito de estructurados datos, previamente seleccionados y destinados a satisfacer diferentes necesidades de información. Su razón de ser fundamental está determinada por las preguntas que intenta responder a un proyecto y por sus correspondientes objetivos que se quieren alcanzar, ya que el registro supone el más importante depósito de los datos del proyecto necesarios para obtener la información requerida.

El conjunto de archivos o tablas que forman la base de datos y las relaciones que existen entre estos, el contenido y las funcionalidades del registro, están obligadas a ser congruentes con los objetivos del proyecto y reflejarlos con claridad. Estos datos deben ser suficientes para satisfacer las necesidades de información, ofreciéndola de manera fiable, fácilmente inteligible, oportuna y mantenida en el tiempo.

Los registros clínicos son una herramienta clave para evaluar, pero pueden superar de sobremanera a los profesionales clínicos que carecen del conocimiento requerido en métodos de evaluación, ya sea por no recibir suficiente apoyo informático o porque no disponen de algunos de los recursos restantes imprescindibles para hacerlo con rigor¹⁹³.

Cuando la estructura de un registro, su contenido o sus funciones no se han previsto de forma suficiente en la etapa de diseño, porque estas no son totalmente congruentes con todas las necesidades de información exigidas por el proyecto del que forman parte o porque las preguntas y sus objetivos son confusos desde el inicio, puede ocurrir que nos encontremos ante un registro de baja utilidad o con una alta tasa de abandono. Así pues podemos haber conseguido un cúmulo de variables y datos sin eje ni objetivos.

3.2.2. ¿Qué queremos registrar?¹⁹²

Una vez que se tiene una idea exacta de qué se quiere medir, antes de incluirlo en un registro, estamos obligados a prever qué vamos a poder medir realmente con los medios de los que se disponen. En este sentido, podemos encontrarnos con casos de variables que no podemos medir por falta de instrumentos de medida adecuados, porque no somos capaces de acceder a las fuentes de datos y aunque podamos, éstas carezcan de fiabilidad o porque se carezca de personal necesario para recabar la información y su registro.

Prever estas circunstancias conforma un paso esencial en la creación de un registro, ya que la viabilidad inicial y la posible vigencia de un registro con datos actualizados periódicamente, depende en gran medida de nuestra capacidad de predecir estas contingencias. Aquí recae la mayor importancia de realizar un análisis de factibilidad antes de comenzar con el diseño de un registro ya que pasar por alto este análisis, condena con frecuencia al abandono del mismo.

En el análisis inicial de factibilidad se debe considerar si se dispone de antemano o no de equipos informáticos y programas que se adecúen a las características del registro (volumen de datos, formato *web*, inclusión o no en soporte informático, compatibilidad de plataformas informáticas implantadas en los centros asistenciales, fuentes de los datos, previsión de modificaciones, ampliaciones y migraciones de datos a otros y de otros registros). Se refleja de este modo el papel clave que desempeña el personal informático en la resolución de estos aspectos.

Para que un registro cumpla su objetivo, los datos se tienen que introducir de forma oportuna, con la dificultad que frecuentemente entraña el acceso a los mismos. Dichos datos deben validarse periódicamente, misión que suele recaer en los profesionales clínicos sin ningún tipo de remuneración como un peso más a su labor asistencial habitual.

Si se aborda el tema de la financiación y estudio económico de un proyecto de gran envergadura, debe destacarse el papel que jugaría la contratación de gestores de bases de datos o *data managers*, porque no es infrecuente que la

introducción y actualización de datos se paralice inexcusablemente sin su participación.

3.2.3. ¿A quién va dirigida nuestra información?¹⁹²

Es importante definir con antelación y precisión cada uno de los perfiles de información y la forma de presentar cada uno de ellos, ya que el tipo de información específica que se necesita de un registro desde el punto de vista clínico, asistencial, epidemiológico, estadístico y gerencial puede ser muy diversa.

Así mismo, antes de crear un registro debería hacerse una previsión de a quién va dirigida la información que se obtendrá de la explotación de los datos que contiene, información que por otro lado, debe presentarse con absoluta claridad. Al crear un registro es esencial tener en cuenta si con él se pretenden satisfacer necesidades de información propias o si estas necesidades como los requisitos que tiene que cumplir el registro, provienen de un proyecto de escala superior a la de régimen local.

Para esto, las actuales bases de datos integradas o *datawarehouse*, definidas como almacén de datos con la información integrada de una organización procedente de diferentes orígenes como son consultas, quirófanos, urgencias, centros de salud, bases de datos económicos o administrativos...son lo suficientemente flexibles para crear y modificar con rapidez distintas tablas de resultados y cuadros de mandos para cada uno de estos perfiles de información mencionados con anterioridad.

Además, independientemente de utilizar paquetes de análisis estadístico, los módulos de explotación libre de datos de los *datawarehouse* permiten que cualquier clínico pueda hacer explotaciones de datos asistenciales y clínicos útiles en su práctica asistencial con suma facilidad y comodidad.

Una vez decidido de antemano a quién va dirigida la información procedente del registro y con qué profesionales se quiere trabajar, se tendrá que definir los perfiles de acceso a los mismos, quiénes podrán introducir y actualizar los datos del registro, quién podrá ver exclusivamente su contenido, cómo debe acceder, claves, contraseñas y medidas de protección de la confidencialidad.

3.2.4. Metodología de trabajo de un registro clínico¹⁹²

Una vez conocida de forma clara e inequívoca qué queremos medir y si podemos hacerlo, se deben seleccionar las variables, indicadores, las clasificaciones o las escalas más adecuadas que hay que incorporar al registro, con el fin de minimizar los errores que frecuentemente se cometen.

Para evitar errores en la introducción manual de los datos personales y administrativos, es muy útil que éstos se extraigan de las bases de datos administrativas del centro automáticamente, función que corresponde incorporar al personal informático.

En este sentido, un importante objetivo es la integración del registro cuando sea posible en el conjunto de los sistemas de información del centro asistencial, ya que de este modo se pueden extraer e intercambiar datos administrativos, de gestión asistencial y económica, analíticos, radiológicos con su directo ahorro de tiempo y reducción de errores de mecanización que estas actividades conllevan. Esto nos obliga a que la estructura, los componentes y el contenido del registro cumplan con los estándares de integración y homologación de los demás sistemas de información ya implantados en el centro asistencial.

Cuando el registro creado participa en un proyecto multicéntrico que exige derivar, intercambiar e integrar datos procedentes de diferentes bases de datos, la información que contiene nuestro registro tiene que ser homologable con del registro central. En esta dirección, podríamos incorporar en nuestro registro datos adicionales que nos interesen de forma local pero como mínimo las variables comunes o eje troncal del proyecto deberían ser idénticas a las de su registro central de referencia, además de obligar a expresar las mismas unidades de medida.

Si el registro que nos concierne incorpora variables o indicadores subdivididos en categorías o estratos, debemos cumplir con dos principios básicos ya que esta categorización tiene que incluir todas las categorías inequívocamente definidas y además éstas deben ser mutuamente excluyentes entre sí¹⁹⁴.

Ocasionalmente la dificultad que supone cumplir estos dos principios se sortea al incluir la categoría adicional *otros*, corriendo el riesgo de que en este apartado se dé vía libre a la introducción de observaciones que al tener un formato de texto libre, en contraposición al formato numérico característico del resto de variables, constituya una información difícil de explotar, no analizada, relegada a un segundo plano del análisis. Es por esto que la categorización de las variables con exactitud y limitar el formato de texto libre en la medida de lo posible se convierta en un fin muy conveniente.

3. Los registros epidemiológicos

Son de muy utilidad en la creación de un registro informático los indicadores o índices compuestos, es decir, aquellos que combinan variables con las que se calculan índices como por ejemplo el índice de masa corporal, filtrado glomerular, índices de comorbilidad... Una vez que en el registro se han incluido todas las variables que constituyen el indicador compuesto, los profesionales informáticos podrían incorporar un subprograma informático que calcule los valores automáticamente o que puedan incluir a cada paciente en uno de los grupos de clasificación, lo que conlleva a un gran ahorro de trabajo en la introducción de datos y evita errores de cálculo. Esto nos obliga por otra parte a comprobar el correcto funcionamiento de dicho subprograma durante la fase de pruebas del prototipo del registro.

Otro punto de interés en los registros informáticos es su posibilidad de marcar campos y variables obligatorias en tanto que sin estos datos, el sistema no permite cerrar el caso que se está registrando. Es obligatorio decidir el número de decimales que pueden contener los valores de las variables, con avisos en cuanto a valores extremos que impidan al sistema proseguir, creando así un sencillo sistema interno de seguridad con una serie de filtros que confieren al registro la calidad exigida.

Finalmente, hay que tener siempre en cuenta que todo el mecanismo de funcionamiento de un registro debe ser fácilmente inteligible y debe estar definido en el manual del usuario del mismo. Además, debe ser muy manejable e intuitivo, rápido y seguro para los profesionales que trabajen con el registro. Según el propio Carlos Campillo cita que *“cualquier programa informático que obliga a realizar más de 3 clics para pasar de un apartado a otro, está predestinado al fracaso por lo engorroso que puede llegar a resultar trabajar con él”*.

En el diseño e implantación de un registro deberían trabajar conjuntamente el personal clínico, encargado de formular preguntas y objetivos del proyecto que en definitiva son los que necesitan la información, junto a estadísticos e epidemiólogos que aportan los conocimientos sobre la estructuración, taxonomía, definición de variables, explotación de datos, análisis y depuración de los mismos, gestores de datos o *datamanagers* responsables de la obtención, introducción y actualización de los datos, e informáticos como artífices de la arquitectura del registro. Se debe hacer énfasis en este sentido en la creciente necesidad del papel de los *datamanagers* por la carga de trabajo que implica su labor, entendiendo que cuando las bases de datos son muy voluminosas, este trabajo debería desprenderse de forma definitiva de la voluntad altruista de los clínicos.

3.2.5. Documentación de un registro¹⁹².

La redacción de un manual de consulta del proyecto en el que se inserta el registro debería ser realizado por el conjunto de profesionales que han participado en la creación del mismo. Este manual de consulta debe definir el modelo de datos, campos, funcionamiento y normas al que esté sujeto, formato y contenido, ya que las personas que trabajan con éste, cambian con el paso del tiempo y dicho manual puede constituirse en el medio ágil con el que informarles sobre todos estos aspectos.

3.3. Recomendaciones éticas en la creación de registros clínicos (*Francisco J de Abajo Iglesias et al, 2008*). Directrices del Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III de Madrid¹⁸².

En cuanto a las consideraciones éticas aplicadas a la investigación con seres humanos parece de general aceptación la teoría principialista, que defiende la existencia de los 4 principios que deberían constituir las coordenadas de cualquier conflicto que la investigación con humanos podría generar. Se trata de los principios de no-maleficencia, justicia, autonomía y beneficencia^{195, 196, 197} que a continuación se detallan con el fin de hacer un correcto análisis ético de la creación y uso de registros de investigación biomédica:

1. *Principio de no-maleficencia*: es el principio que establece de forma genérica que no se debe causar daño a otra persona, entendido éste como cualquier forma de daño físico, psíquico, moral, económico, honorabilidad... Dado que cualquier intervención médica lleva implícita un cierto riesgo de producir un daño, la literal interpretación de este principio impediría la ejecución de cualquier acto médico, por lo que en este contexto sería más apropiado hablar de relación o balance riesgo-beneficio de las intervenciones. De esta forma, se podría interpretar que existe dolo o maleficencia cuando la relación riesgo-beneficio de una intervención juzgada *a priori* se calificara como desfavorable. Esto ocurriría por ejemplo en aquellos casos en que una intervención no tiene posibilidad alguna de producir un beneficio, acarreándolo por otro lado un riesgo significativo.

En este contexto cabe destacar que una investigación epidemiológica que carezca de fundamento científico, realizada con métodos inapropiados o por personas no competentes debería considerarse maleficente, dado que el beneficio de la misma sería impredecible y los riesgos que conllevaría impredecibles.

3. Los registros epidemiológicos

2. *Principio de justicia*: definido en el informe Belmont (Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación, USA, 1979) como una distribución equitativa de las cargas y beneficios de la investigación entre todos los individuos y comunidades afectados por el problema que se investiga, para evitar la explotación de determinados grupos vulnerables como los menores de edad, incapacitados, minorías raciales, desfavorecidos sociales o comunidades de países subdesarrollados, que por desgracia se habían convertido en un signo muy característico de la investigación con seres humanos antes de los años 70, este principio se traduce en términos prácticos en una equitativa selección de los sujetos de investigación.

No sería justo por tanto seleccionar a los sujetos de investigación de un determinado grupo social por su facilidad de acceso o manipulación. En relación a los registros médicos, se debe prestar especial atención a que la creación del registro no se justifique por una determinada condición social que pudiera situar a los individuos registrados en un plano de desigualdad.

Sólo se podría considerar que una investigación es justa si los resultados de la misma van en beneficio de todos o al menos del grupo de población del que se extrae la muestra de sujetos que participan en la misma.

3. *Principio de autonomía*: se enmarca dentro del derecho a la libertad de los individuos y exige el respeto por los criterios, consideraciones, preferencias y acciones de las personas autónomas, es decir, aquellas con capacidad de decidir y opinar sobre sus fines personales y por tanto obrar en consecuencia. El respeto a la autonomía lleva implícito valorar las opciones de las personas autónomas y abstenerse de poner obstáculos a sus acciones salvo que éstas conlleven un claro perjuicio para los demás. Es de obligado cumplimiento en este principio que el individuo disponga de la información necesaria para formar un juicio meditado.

El poder de autodeterminación va madurando a lo largo de la vida del individuo y a causa de enfermedad, de disminución de la capacidad mental o de circunstancias que restringen de forma severa su libertad, algunos individuos pueden perder este poder. Por ello, la protección de las personas no autónomas y por tanto vulnerables constituye la otra vertiente del principio de autonomía.

4. *Principio de beneficencia*: a diferencia de la práctica clínica, la investigación biomédica no tiene como finalidad principal el beneficio del sujeto sometido a ella de modo que el principio de beneficencia consiste en que el equipo investigador trabaje en el bienestar del sujeto, garantizándole

todas las atenciones médicas de las que se beneficiaría si no formara parte de la investigación. Podría justificarse algún tipo de beneficio o privilegio del sujeto de investigación por el hecho de participar en la misma siempre que esto no influya en la decisión del mismo ni que perjudique a terceros. En el ámbito de la investigación biomédica el principio de beneficencia es de gestión privada por parte del propio sujeto, que puede considerar que su participación en la investigación puede beneficiar a lo demás, constituyéndose como un sujeto activo que valora la obtención de beneficios para terceros.

En cuanto a la normativa legal vigente en España y las directrices internacionales, las normas fundamentales de obligada mención respecto al manejo de registros sanitarios y en especial, aquellos que contengan datos de carácter personal serían:

1. Ley Orgánica 15/99, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
2. Ley 41/2002, de 14 de Noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica.
3. Instrumento de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), Oviedo, 4 de Abril de 1997.
4. Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación biomédica.
5. Declaración de Helsinki VI.
6. Directrices CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas) 2002.
7. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

Para la correcta evaluación de problemas éticos se debe aplicar la deliberación, llevando a cabo un análisis cuidadoso y reflexivo de cada caso particular, valorando de forma justa los principios éticos, sus consecuencias y sopesando todos los puntos de vista relevantes¹⁹⁸ de forma individual pero también colectiva en el seno de Comités plurales. Para no tomar una decisión injusta, imprudente y poco razonada, es aconsejable que la deliberación siga un determinado esquema o procedimiento que se podría resumir en estas directrices:

1. Identificar los distintos problemas éticos, para lo que podría utilizarse una lista o guía de los elementos relevantes.

3. Los registros epidemiológicos

2. Tras identificar el problema, especificar los distintos cursos de acción posibles.
3. Contrastar cada uno de éstos con los principios éticos para poder identificar posibles conflictos entre ellos.
4. Evaluar las consecuencias y justificación de posibles excepciones a los principios, en situaciones de razonable peso como sería la protección de un valor superior.
5. Elegir el curso de acción.
6. Evaluar el curso de acción con respecto a la normativa vigente.
7. Evaluar el curso de acción con respecto a posibles directrices aplicables como las Directrices CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas) 2002 o Declaración de Helsinki.

La importante herramienta que constituyen los registros médicos hoy por hoy para la investigación, obliga a los investigadores a seguir unos principios éticos y cumplir con las normas y obligaciones vigentes en la actualidad. Es posible que la creación de un registro tenga total justificación, tanto desde un punto de vista científico como éticamente aceptable, pero puede que algún proyecto de investigación concreto que desee realizarse a través de dicho registro carezca de esta obligatoria justificación.

Las siguientes recomendaciones del Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III de Madrid (*De Abajo Iglesias et al 2008*) pretenden servir de guía a los investigadores, promotores y miembros de los Comités de Ética de investigación para la evaluación de proyectos de investigación basados en el uso de registros sanitarios¹⁸⁰.

3.3.1. Recomendaciones sobre la justificación de la creación de un registro con fines de investigación biomédica¹⁸².

3.3.1.1. La creación de un registro con fines de investigación biomédica debe estar justificada en términos de pertinencia científica y de utilidad social.

La creación de un registro con objetivos de investigación tiene que fundamentarse en la necesidad de alcanzar un conocimiento cuya repercusión es lograr un mayor bienestar para lo sociedad, o en su defecto, para la población con la que se realiza el registro o que forma parte de la muestra para el mismo.

Los registros promocionados por el ente privado deben tener en cuenta que la justificación de su creación es el uso público y no la exclusiva consecución de fines privados.

3.3.1.2. *Los datos que se recaben de los sujetos para la creación del registro deben estar justificados en función de los fines de investigación.*

La información que se obtiene de los sujetos participantes en el registro debe ser coherente con los objetivos del mismo. Es aconsejable que los investigadores valoren de forma cuidadosa la utilidad que tienen para la investigación los datos que se van a recoger, en especial si se trata de algún tipo de información subsidiaria de considerarse especialmente sensible. Toda la información que no esté justificada por los fines y objetivos del registro no debería ser recogida.

3.3.2. Recomendaciones sobre la organización de un registro con fines de investigación biomédica y definición de responsabilidades¹⁸².

3.3.2.1. *Todo registro debe tener un responsable y una institución pública o privada que lo acoja y lo custodie.*

Dicha institución tiene la responsabilidad de custodiar, dotando al registro de una estructura, organización y un reglamento interno donde se determine su funcionamiento y responsabilidades, política de calidad y objetivos científicos. Así mismo la institución ha de designar como figura un “responsable del registro” que establecerá unos procedimientos normalizados de trabajo que garanticen la protección de la confidencialidad y la calidad de la información.

Este responsable debe conocer toda la investigación que se esté llevando a cabo con la información del registro y asegurar que el Comité de Ética de la Investigación está al tanto de los proyectos de investigación específica del registro.

3.3.2.2. *Toda la información relativa al registro debe estar documentada en un protocolo de creación del mismo para facilitar su gestión interna y la evaluación por terceros.*

Protocolo donde debe aparecer el objetivo del registro, sus necesidades y los medios con los que cuenta. Debe reflejar los datos que se van a recoger, si se van a anonimizar, quién o quiénes serán los responsables del registro, de su control de datos y calidad, acceso a los mismos y si se prevé la cesión a terceros. Este protocolo de creación del registro

3. Los registros epidemiológicos

puede ser independiente del proyecto de investigación o ser parte del mismo.

3.3.2.3. *El responsable del registro y los investigadores deben asegurarse de que la información de salud que contiene datos de carácter personal es manejada sólo por profesionales sanitarios o por personal sometido como éstos al deber de secreto.*

Porque la protección de la confidencialidad y el uso honrado que se realice de la información tiene que ser una de las prioridades del responsable del registro y de la organización que lo custodia. Todos los usuarios e investigadores con acceso a la información con datos de carácter personal del registro tienen que ser informadas de las obligaciones y firmar un compromiso de confidencialidad.

3.3.2.4. *Los responsables del registro y los investigadores deben asegurarse de que las medidas de seguridad puestas en marcha son suficientes para evitar quiebras de la confidencialidad.*

Como refleja el Real Decreto 994/1999, de 11 de Junio, que aprueba el Reglamento de Medidas de Seguridad de los ficheros automatizados que contienen datos de carácter personal, obligando a que éstos tengan medidas de seguridad calificadas de nivel alto.

3.3.3. Recomendaciones sobre la validez científica del proyecto de investigación¹⁸².

3.3.3.1. *La investigación que se realice utilizando registros debe estar bien fundamentada, se debe llevar a cabo con una metodología correcta, por equipos competentes y debe tener utilidad social.*

La utilidad social de una investigación de tipo clínico o epidemiológico debe medirse en términos de la utilidad del conocimiento que pueda generarse y que de forma eventual podría aplicarse a la práctica clínica o de la salud pública.

3.3.3.2. *Cada proyecto de investigación debe tener un protocolo donde conste el fundamento del mismo, el método a seguir, la fuente de información, los datos que se van a recoger, el procedimiento de análisis, así como la identificación y definición de responsabilidades del investigador principal y del resto del equipo investigador.*

El equipo de investigadores tiene que demostrar su cualificación en la aplicación del método que se va a implantar, mediante la elaboración de un plan de trabajo y una clara definición de las tareas y responsabilidades de cada uno de los miembros del equipo. Todo esto debe constar por escrito en un protocolo de investigación que permita su control interno como la evaluación por terceros.

3.3.4. Recomendaciones sobre los requisitos éticos de las colecciones de datos anónimos y de los registros anonimizados¹⁸².

3.3.4.1. Las colecciones de datos anónimos y los registros anonimizados pueden ser utilizados y cedidos sin el consentimiento informado de los sujetos. Cuando los datos hacen referencia a enfermedades que puedan tener una repercusión social negativa, se debe tener especial precaución respecto a los efectos perjudiciales que puedan derivarse para las poblaciones afectadas.

Se da por hecho que los datos anónimos se recogen de esta forma desde el principio. Los datos anonimizados son aquellos que proceden de una fuente de información sometida a un proceso de disociación de forma que la identidad del sujeto queda totalmente desligada de los datos de carácter personal. Tanto los datos anónimos como anonimizados constituyen un tipo de información que queda al margen de los requerimientos impuestos por la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999, de 13 de Diciembre. El probable daño producido a la comunidad de los sujetos en caso de que ésta quede bien definida por características sociales como una determinada etnia o grupo cultural, límites geográficos, o cualquier otro signo que facilite su identificación, debe ser evaluado de forma cuidadosa.

3.3.5. Recomendaciones sobre los requisitos éticos de los registros que contienen datos de carácter personal¹⁸².

3.3.5.1. La creación y/o el uso de registros, con fines de investigación, que contienen datos de carácter personal requiere una justificación adecuada y clara de la necesidad de dichos datos.

La recolección de datos de carácter personal es necesaria en numerosas investigaciones epidemiológicas como las de tipo longitudinal, para poder llevar a cabo un correcto seguimiento y mantenimiento de la integridad de la información. Ocasionalmente puede resultar necesario que el registro contenga algún dato con el que identificar de manera

3. Los registros epidemiológicos

inequívoca al sujeto participante cuando se quiera cruzar los datos con otros registros que utilicen ese mismo identificador individual. Los llamados registros codificados ocuparían un lugar en esta categoría, ya que el investigador a su discreción, podría acceder a la identidad de los sujetos. Tanto los datos de carácter personal como el resto de información a registrar deben ser muy estrictos para lograr los objetivos del estudio.

3.3.5.2. *La creación y/o el uso de registros, con fines de investigación, que contienen datos de carácter personal requiere que el responsable del registro o el investigador según corresponda, solicita el consentimiento informado de los sujetos después de haberles informado adecuadamente de todos los aspectos científicos relevantes concernientes al mismo, así como de los procedimientos de seguridad que se van a adoptar para su manejo, incluyendo las personas que tendrán acceso.*

Tan solo aquellos sujetos que otorguen de forma expresa su consentimiento, salvo en los casos en que se pueda justificar una excepción, pondrán a nuestro servicio sus datos de carácter personal con fines de investigación.

El consentimiento informado es un proceso que lleva implícito la información, su comprensión y la voluntariedad, condiciones que deben quedar aseguradas por el investigador y Comité de Ética de la Investigación. Se suministrará por escrito, completándose verbalmente con una información clara y adaptada al nivel de comprensión del sujeto participante el cual debería ser informado de estos aspectos:

- a. El por qué del registro, su proyecto de investigación y sus objetivos.
- b. Los beneficios que se estiman obtener con el registro y su proyecto de investigación.
- c. Los riesgos y molestias a los que se exponen.
- d. El tratamiento que se va a hacer de sus datos.
- e. Quiénes pueden acceder a la información recabada.
- f. De qué forma se va a garantizar la confidencialidad de la misma.
- g. Si está previsto que sus datos sean cedidos a terceros.
- h. Sus derechos como sujeto participante según la normativa legal vigente en España.

3.3.5.3. *Solo en circunstancias excepcionales podrá prescindirse del consentimiento informado para la creación y/o uso de registros con fines de investigación que contienen datos de carácter personal. La excepción tendrá que ser justificada por el investigador principal para*

el caso concreto que se quiera aplicar, y ser discutida y aprobada por un Comité de Ética de la Investigación.

Sólo se podría prescindir del consentimiento informado cuando entre en conflicto con otras normas y principios de rango superior, lo que sólo debería ocurrir de forma excepcional y en situaciones muy concretas.

Una de las razones que ha amparado el evitar la firma del consentimiento informado en la creación de ciertos registros o en su posterior uso ha sido la validez del mismo. En aquellos registros entre cuyos objetivos esté la realización de un estudio epidemiológico con el cálculo de la incidencia o prevalencia de una enfermedad, se necesita ser tan exhaustivo que deben incluir todos, cuando no a la mayoría, de sujetos afectados por la enfermedad. En estos casos, si una elevada proporción negara el consentimiento, el registro quedaría invalidado, proporcionando una información sesgada e inválida que podría conducir a errores. Esta posibilidad debería ser considerada a la hora de crear el registro.

Sean cuales fueren las razones que esgriman el consentimiento informado, el investigador debe hacerlas explícitas y el Comité de Ética de la Investigación evaluará si respalda o no la propuesta.

3.3.5.4. La cesión de datos de carácter personal a terceros sólo podrá realizarse si el interesado ha otorgado el consentimiento antes de proceder a la cesión, a menos que la cesión haya sido prevista, informada y autorizada por el interesado en el consentimiento informado, se den las circunstancias excepcionales legalmente establecidas o se realice una disociación previa a la cesión.

El consentimiento inicial debería recoger la posibilidad de cesión de los datos a terceras partes si así se decide en el momento de creación del registro. Esto conlleva informar al sujeto de los motivos de la cesión, qué datos se van a ceder y la identidad de aquellos que van a recibir la información, garantizándose por parte del investigador, que la cesión se aplicará con iguales o superiores medidas de seguridad a los datos que se transfieren.

El artículo 11 de la LOPD 15/1999 establece una serie de excepciones a la solicitud del consentimiento informado en el caso de cesión de la información a terceras partes:

3. Los registros epidemiológicos

- a. Que la cesión quede autorizada por una ley.
- b. Que la cesión tenga lugar entre Administraciones públicas y su objetivo será el tratamiento posterior de esos datos con fines históricos, científicos o estadísticos.
- c. Cuando la cesión de la información se necesite para solucionar con urgencia una situación que requiera acceder a un fichero o para realizar estudios epidemiológicos sobre sanidad estatal o autonómica.

3.3.5.5. *Los sujetos tienen derecho a no consentir en la investigación y a revocar su consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones de su decisión y sin que ello suponga ningún tipo de penalización o discriminación.*

En la información escrita que se entregue a los sujetos participantes debe quedar recogida la negativa a dar el consentimiento así como la posibilidad de revocar el mismo una vez otorgado. Por otro lado, el sujeto debe ser informado de los derechos que le asisten según la normativa legal vigente en España como son el acceso, oposición, cancelación y rectificación de la información. Si la cancelación de los datos de los sujetos conllevara a un relevante impacto sobre la investigación, estaría justificado plantear una excepción según lo explicado en el punto 3.3.5.3.

3.3.5.6. *Si el registro que se crea, o cuyos datos de carácter personal se utilizan, incluye menores de edad o incapaces, deberá justificarse científicamente la necesidad de incluir a dichas poblaciones en la investigación. Cuando se considere que está justificado recoger los datos de estos sujetos, se solicitará el consentimiento a los padres o representantes legales. Se debe garantizar que el riesgo de la investigación es inexistente o mínimo y que de la investigación se obtendrán conocimientos relevantes para dicha población que no se obtendrían de otro modo.*

Solo queda justificada la investigación en grupos vulnerables si de ella se pueden obtener beneficios directos para el sujeto de investigación que pueden obtenerse de otra forma. En las investigaciones de tipo observacional solo quedaría justificada si el conocimiento no puede obtenerse de otro modo y se garantiza que el riesgo es mínimo, riesgo que deberá evaluarse por el Comité de Ética de la Investigación. En todo caso se debe intentar que el sujeto participe en el proceso de

consentimiento siempre que sea posible y en caso de negativa a participar en la investigación, debería ser respetada.

3.3.6. Recomendaciones sobre los usos de la historia clínica con fines de investigación¹⁸².

3.3.6.1. *La información de carácter personal que deriva de la atención médica debe ser tratada de forma confidencial. En el momento de la recogida de información se debería informar al sujeto de que sus datos pueden ser ocasionalmente usados para realizar investigaciones, dando la oportunidad de expresar su oposición a la misma.*

Es así porque la historia clínica debe ser considerada como un registro que contiene datos de carácter personal aunque su creación no precise de un consentimiento informado ya que se considera un instrumento imprescindible para la asistencia sanitaria. Se asume que los datos contenidos en la historia clínica no se van a utilizar para fines diferentes a los que recaba. Legalmente la creación de registros necesarios para atención sanitaria (historias clínicas) queda amparada por el artículo 7.6 de la LOPD 15/99, de 13 de Diciembre.

3.3.6.2. *Cuando la información necesaria para realizar la investigación clínica o epidemiológica se pretenda obtener de la historia clínica no se precisará el consentimiento explícito del sujeto si el investigador forma parte del equipo médico que le atiende, aunque una vez extraída la información necesaria e incorporada al cuaderno de recogida de datos, se deberá codificar o anonimizar adecuadamente para evitar una quiebra en la confidencialidad. En todo caso, la investigación y el procedimiento de obtención de la información deberán ser aprobados por un Comité de Ética de la Investigación.*

3.3.6.3. *Si el equipo médico del sujeto necesita transferir la información a terceros con fines de investigación, sólo lo podrá hacer con el previo consentimiento del sujeto o bien aplicando un procedimiento de disociación apropiado. En todo caso, la investigación y la cesión deberá justificarse y aprobarse por un Comité de Ética de la Investigación.*

3.3.6.4. *Si el investigador es ajeno a la institución que custodia la historia clínica del sujeto, deberá solicitar un consentimiento informado explícito para dicha investigación, a menos que la extracción de datos se realice por el equipo médico del sujeto y se incorpore un procedimiento de disociación adecuado antes de acceder la información*

3. Los registros epidemiológicos

al investigador. En todo caso, la investigación y la cesión deberá justificarse y aprobarse por un Comité de Ética de la Investigación.

En ningún momento queda vulnerada la confidencialidad si el acceso a los datos se realiza por el equipo médico que atiende al sujeto participante en la investigación. Si quien quiere acceder a la historia clínica es ajeno al equipo médico referente, el consentimiento del paciente es necesario salvo que se quiera plantear una excepción basada en la inviabilidad del consentimiento, el perjuicio que podría causar la validez del registro o su proyecto de investigación subyacente, la imposibilidad de colaboración del equipo médico referente y por supuesto, la ausencia o riesgo de uso indebido de la información. Desde el punto de vista legal, la excepción contemplada en el punto 2.f del artículo 11 de la LOPD 15/99, de 13 de Diciembre, con respecto a la realización de estudios epidemiológicos ampararía dicha situación. [*...Cuando la cesión de datos de carácter personal relativos a la salud sea necesaria para solucionar una urgencia que requiera acceder a un fichero o para realizar los estudios epidemiológicos en los términos establecidos en la legislación sobre sanidad estatal o autonómica*].

3.3.7. Recomendaciones sobre el uso de registros históricos y de personas fallecidas con fines de investigación¹⁸².

3.3.7.1. *El uso de registros históricos que contienen datos de carácter personal con fines de investigación sólo podrá realizarse cuando concurra alguna de las siguientes circunstancias: a) que exista consentimiento expreso del sujeto; b) que se haya realizado una disociación de los datos de carácter personal antes de la cesión para su uso. Excepcionalmente se podrán usar registros históricos sin el consentimiento informado de los sujetos teniendo en cuenta los condicionantes descritos en el apartado 3.3.5.3.*

Cuando los datos de carácter personal que contiene un registro no son estrictamente necesarios, una fácil alternativa sería su anonimización. Si esto no es posible y estos datos deben mantenerse, se debe considerar la posibilidad de informar a los pacientes de forma prospectiva de la existencia del registro y retrospectivamente si es viable, informándole de los derechos que le asisten. El Comité de Ética de la Investigación debe tener muy en cuenta el riesgo que conlleve hacer un uso indebido de los datos y las medidas de seguridad que se establezcan.

3.3.7.2. *El uso de registros que contienen datos de carácter personal de fallecidos sólo podrá realizarse si consta el consentimiento previo del sujeto, o en su defecto, de sus familiares o representantes legales.*

En los casos en que no exista un consentimiento previo del sujeto y se considere inviable solicitarlo a sus familiares o representantes legales, el investigador puede recurrir al Comité de Ética de la Investigación para plantear una excepción a esta norma. En ningún caso se podrá obtener ni utilizar datos de carácter personal de una persona fallecida si se tiene constancia de objeciones al respecto.

3.3.8. Recomendaciones sobre el contacto con los sujetos durante el transcurso de la investigación¹⁸².

3.3.8.1. *Los investigadores deben tener procedimientos que minimicen el riesgo de causar daño a las personas que se contactan durante el curso de la investigación y tener un plan para afrontarlos.*

El contacto con los sujetos participantes en la investigación o sus representantes legales puede ser necesario para solicitar el consentimiento informado o para ampliar la información. La entrevista debe realizarse por personas expertas, de forma protocolizada y no se debe subestimar el impacto que para el sujeto puede tener esta aproximación. Esto es capaz de permitir la reducción del daño psicológico que podría causarse lo que facilitará la participación en la investigación.

3.3.9. Recomendaciones sobre la comunicación de los resultados de la investigación¹⁸².

3.3.9.1. *En las investigaciones donde se solicite el consentimiento informado, los investigadores deben decidir qué información sobre los resultados debería darse a conocer a los participantes una vez que se complete el estudio, o excepcionalmente durante el transcurso del mismo. Asimismo, debe disponerse de un procedimiento de actuación para gestionar los hallazgos aplicables a sujetos individuales que surjan durante el transcurso de la investigación. Desde el inicio se debe ofrecer al sujeto o a su representante, la posibilidad de que decida si desea recibir o no dicha información.*

Todo sujeto participante que ha dado su consentimiento para proporcionar o permitir el acceso a sus datos de carácter personal tiene el derecho a conocer de primera mano los resultados en la

3. Los registros epidemiológicos

investigación que ha participado, en qué medida le benefician, tanto a él como al grupo al que pertenece o la sociedad en general.

Es obligatoria la diferenciación entre los resultados científicos de la investigación aplicables a grupos poblacionales y los específicos que atañen a sujetos participantes de forma individual.

El mismo principio de autonomía que ampara el “derecho a conocer” también reconoce el “derecho a no saber”, el cual tiene que ser explícitamente declarado por el sujeto. Esta situación puede tener restricciones si se afectan intereses de terceras personas.

3.3.10. Recomendaciones sobre la revisión por parte de un comité de ética de la investigación¹⁸².

3.3.10.1. Tanto en la creación de registros, como el uso de registros pre-existentes con fines de investigación, debería ser evaluado en sus aspectos científicos y éticos por un Comité de Ética de la Investigación. La evaluación del Comité será especialmente importante cuando la investigación requiera el manejo de datos de carácter personal.

Los puntos a evaluar y revisar por el Comité de Ética de la Investigación serían al menos los siguientes:

- a. Pertinencia del registro y/o del proyecto de investigación.
- b. Utilidad social.
- c. Corrección técnica.
- d. Competencia del equipo investigador.
- e. Relación riesgo-beneficio para los sujetos participantes.
- f. Selección de los sujetos participantes.
- g. Evaluación de la vulnerabilidad.
- h. Completitud, veracidad y legibilidad de la información que se proporciona a los sujetos.
- i. Idoneidad del consentimiento informado.
- j. Evaluación de la capacidad de los sujetos y decisiones de sustitución en caso de menores y/o incapaces.
- k. Contactos previstos con el sujeto participante y comunicación de resultados.

El Comité, que debe tener una adecuada representación multidisciplinaria contando con la presencia de facultativos clínicos, epidemiólogos, expertos en bioética, juristas o psicólogos, realizará un seguimiento de la investigación a través de los informes de progreso e

informes finales que los investigadores se hayan comprometido a remitir, realizando una evaluación de las incidencias con repercusión ética que puedan surgir.

*4. Justificación de la
presente tesis doctoral*

4. JUSTIFICACIÓN DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL.

La información acerca de la epidemiología de una enfermedad oncológica, así como los resultados en salud del arsenal terapéutico disponible en el momento del diagnóstico, es útil para la planificación sanitaria y la gestión de recursos.

En el caso de la LMC, los registros de cáncer europeos como el Registro de Cáncer de Suecia, el Registro de Cáncer de Saarland en Alemania o el SEER del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos no tenían hasta 2009 datos sobre la prevalencia estimada de casos de LMC, ya que estos casos quedaban englobados en la categoría común de pacientes con leucemia.

De igual manera, la tasa reportada de incidencia de la LMC Ph+ en Europa sigue siendo muy variable (0.8 a 2.2 casos por 100.000 habitantes/año) de acuerdo a los datos del grupo ELN, y no permite que en ámbitos geográficos más reducidos, se tenga visión precisa de la previsión de casos incidentes potenciales. (Esto último iría en la discusión)

Por otro lado, todos los registros de base poblacional de LMC existentes en la actualidad no cuentan con la posibilidad de medir resultados en salud de las diferencias estrategias sanitarias en vida real, y las series más fiables de casos las constituyen los pacientes participantes en los distintos ensayos clínicos, normalmente prospectivos, pero que a su vez por los estrictos criterios de selección a la hora de participar o la propia decisión del paciente de no hacerlo, subestiman las características reales de los pacientes incidentes con LMC.

Por último, dada la baja incidencia de esta patología a nivel hospitalario, así como la limitación en los recursos disponibles para tratarla, hace que resulte fundamental conocer cuál es la situación actual de la misma a nivel regional para poder así establecer estrategias terapéuticas comunes, basadas en la evidencia clínica actual (tanto experimental como en vida real), que faciliten la toma de decisiones a nivel corporativo, así como una mayor equidad y eficiencia en el tratamiento de esta específica neoplasia mieloproliferativa crónica.

Debería considerarse fundamental para la práctica clínica habitual en los Servicios y Unidades de Hematología, para las autoridades sanitarias y las sociedades científicas, conocer las características epidemiológicas de la LMC en nuestra comunidad autónoma.

5. Hipótesis y objetivos

5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

Hipótesis:

La creación de un registro de base poblacional de LMC en la Comunidad Autónoma de Andalucía proporciona una información precisa sobre la epidemiología de esta enfermedad a nivel regional y ayuda a tomar decisiones de carácter asistencial basadas en resultados en salud en vida real.

Objetivo Principal:

Estimar la tasa de incidencia y aproximar la prevalencia de la LMC en la Comunidad Autónoma Andaluza y en cada una de las ocho provincias que la componen.

Objetivos Secundarios:

- Describir las estrategias terapéuticas empleadas a nivel de Comunidad Autónoma de Andalucía en los pacientes recogidos en el RALMC.
- Estimar la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) a fases avanzadas de la enfermedad (FA y CB) a nivel de Comunidad Autónoma de Andalucía en los pacientes registrados en el RALMC.
- Estimar la Supervivencia Libre de Evento (SLE) a nivel de Comunidad Autónoma de Andalucía en los pacientes registrados en el RALMC.
- Estimar la Supervivencia Global (SG) a nivel de Comunidad Autónoma de Andalucía en los pacientes registrados en el RALMC.
- Consolidar el RALMC como herramienta útil de colaboración con el Registro Español de LMC (RELMC) del Grupo Español de LMC (GELMC) de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

6. Metodología

6. *METODOLOGÍA.*

En este capítulo se explicará la metodología utilizada para el desarrollo de la presente tesis doctoral, descripción del RALMC y su aplicación informática, criterios de inclusión y exclusión del proyecto, así como el periodo de seguimiento y observación de los pacientes participantes.

El proyecto del RALMC nació en 2005 en el seno del Grupo Andaluz de Síndromes Mieloproliferativos Crónicos, grupo de trabajo de la Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia con el fin de crear un proyecto conjunto de todos los hospitales de la comunidad autónoma de Andalucía, tanto del sistema sanitario público andaluz como de entidades privadas, con el objetivo principal de dimensionar la LMC en nuestra comunidad y conocer la carga atribuible de esta hemopatía en Andalucía.

6.1. Consideraciones generales

En este sentido, el RALMC y sus proyectos asociados se llevan a cabo de acuerdo con las recomendaciones para Proyectos de Investigación y la Declaración de Helsinki, y la actual Legislación Española en materia de Proyectos de Investigación. El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el Comité Autonómico de Ensayos Clínicos de Andalucía en el año 2006 (Código CCAA-A-LMC-2006-01, versión de protocolo, hoja de información al paciente y consentimiento informado Versión Febrero 2006).

La información obtenida tras firma del específico Consentimiento Informado, es tratada de forma confidencial y anonimizada, cumpliendo así con la LOPD 15/99, de 13 de Diciembre, ya que a cada uno de los pacientes participantes se les asigna un código numérico personal aleatorio, cuya información asociada a sus datos de carácter personal, sólo son tramitados y conocidos por su equipo clínico de referencia.

6.2. Metodología general del estudio

6.2.1. Diseño del Registro Epidemiológico

Se trata de un registro de base poblacional, observacional, multicéntrico, que permite el estudio prospectivo y retrospectivo, en el que se incluyen a todos los pacientes diagnosticados de LMC que acuden a consulta de los hospitales participantes (ANEXO 10.2) y que cumplen con los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.

6.2.2. Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 14 años diagnosticados de LMC en los hospitales andaluces tanto del sistema sanitario público como privado.
- Firma del CI obligatorio para su participación en el proyecto, registro de las anónimos datos demográficos, y características epidemiológicas de la enfermedad, respuestas y monitorización de los pacientes tratados con ITKs.

6.2.3. Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 14 años, por ser tratados y monitorizados por lo general en los Servicios de Pediatría del Sistema Sanitario Andaluz.
- Pacientes que no autoricen su participación en el proyecto mediante la no firma del CI.

El periodo de seguimiento de los pacientes presentado en este trabajo fue hasta 31 de diciembre de 2016, independientemente de la fecha de inclusión.

Para la generación de la base de datos se creó un cuaderno de recogida de datos (CRD) electrónico de acceso on-line, remodelado en 2012 actualizado según las guías de tratamiento y monitorización del grupo European LeukemiaNet (ELN) publicadas en 2009.

La base de datos tuvo en cuenta las siguientes variables clínicas y socio-demográficas:

- Firma del Consentimiento Informado.
- Provincia: Provincia de referencia del paciente, donde es diagnosticado y seguido por su LMC.
- Fecha de diagnóstico: Día, mes y año de confirmación de cromosoma Phi o presencia del oncogén BCR-ABL1.
- Edad al diagnóstico.
- Género.
- Índices pronósticos de Sokal, Hasford Euro Score y EUTOS score.
- Fase de la enfermedad en estadio basal.
- Exposición del paciente a radiaciones o tóxicos medioambientales.
- Tipo de tratamiento ITK de inicio.
- Fecha (día, mes y año) de inicio del tratamiento ITK.

- Anomalías citogenéticas asociadas al diagnóstico o durante el seguimiento.
- Tipo de transcrito BCR-ABL al diagnóstico.
- Respuestas hematológica, citogenética y molecular en cada visita trimestral.
- Estudio mutacional.
- Cambio de tratamiento por intolerancia o fracaso terapéutico.
- Progresión a FA o CB.
- Situación del paciente en cada visita: vivo o *exitus*.

6.3. Metodología específica para cada uno de los objetivos, principal y específicos

6.3.1. Objetivo principal: Cálculo de tasas de incidencia

Tasa cruda de incidencia: A nivel provincial y autonómico se tomaron la suma total de casos con diagnóstico confirmado durante el periodo de inclusión de pacientes, y se tomó como base poblacional la suma total de habitantes censados anualmente de acuerdo al censo andaluz de población (fuente IECA 31 de Diciembre 2016).

Habida cuenta que las provincias de Granada, Jaén y Málaga, fueron muy activas en el proyecto RALMC, con una gran participación en el reporte de los pacientes de nuevo diagnóstico en el periodo de 7 años desde 1 de Enero 2005 a 31 de Diciembre de 2011, se ha hecho un subanálisis de las tasas de incidencia bruta y ajustada a población europea estándar con todos los pacientes diagnosticados en las provincias citadas anteriormente.

Para la comparación con otras tasas de incidencia resultantes de estudios de características similares, se calculó la tasa de incidencia ajustada, de nuevo, tanto a nivel provincial como autonómico. Para dicho cálculo se empleó el método directo de ajuste de tasas, tomando como referencia de población estándar una europea de la IARC (Waterhouse JAH, Muir CS, Correa P, Powell J (eds). Cancer incidence in five continents. IARC: Lyon, France 1976; 3: 456).

6.3.2. Objetivos secundarios: Cálculo de curvas de supervivencia

Análisis estadístico:

Se presenta un análisis descriptivo de la muestra de todos los pacientes del RALMC con seguimiento clínico y terapéutico, en el cual las variables numéricas se expresan con medidas de tendencia central (media y mediana) y dispersión

(desviación típica y cuartiles). Para las variables cualitativas, se han calculado frecuencias absolutas y relativas.

Para comprobar las posibles diferencias entre los grupos de tratamiento se ha realizado un análisis bivariante.

Para las variables categóricas se ha empleado el test chi-cuadrado de Pearson (o Fisher en los casos que no se cumplieron las condiciones de aplicabilidad).

Para las variables numéricas el test T de Student o Mann-Whitney en los casos no paramétricos.

La hipótesis de normalidad se contrastó con el test de Kolmogorov-Smirnov.

Se ha realizado el análisis de supervivencia por el método de Kaplan-Meier, distinguiendo entre:

- Supervivencia global: definida como el tiempo desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de *exitus* por cualquier causa.
- Supervivencia global atribuida a la LMC (SRL o supervivencia relacionada con la leucemia): definida como el tiempo desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de *exitus* por causa atribuible a la LMC.
- Supervivencia libre de progresión: definida como el tiempo desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de progresión a FA o CB o *exitus*.
- Supervivencia libre de evento: definida como el tiempo desde la fecha de diagnóstico hasta *exitus* por cualquier causa, progresión de la enfermedad o cambio de tratamiento en primera línea, por ineficacia o intolerancia.

En todos los casos se han calculado las probabilidades de supervivencia, las medias y su intervalo de confianza al 95%, además de representar gráficamente la función de supervivencia.

Para comparar las probabilidades de supervivencia entre los distintos grupos de tratamiento y score de riesgo, se ha utilizado el test de Log Rank, considerando significativo un p-valor <0.05.

Para el cálculo de las curvas de supervivencia en función del tratamiento de primera línea utilizado, se ha realizado un análisis bivariante para comprobar las posibles diferencias entre los grupos de tratamiento, es decir, los pacientes

6. Metodología

tratados fuera de ensayo clínico, desde Junio de 2011 con Imatinib frente a los pacientes tratados con ITK2G (Nilotinib más Dasatinib).

Se ha planteado un modelo multivariante explicativo para cada una de las supervivencias (SG, SLP y SLE) utilizando la regresión de riesgos proporcionales de Cox. El modelo de selección de variables ha sido por pasos sucesivos hacia atrás. Como criterio de salida se ha considerado un valor $p > 0.10$, y una modificación del efecto sobre el tratamiento inferior al 10%. Para cada una de las variables con significación estadística en el modelo final, se han calculado los hazard ratio así como su intervalo de confianza al 95%.

Los datos se han analizado con el software IBM SPSS Statistics 19.

7. Resultados

7. Resultados

7. RESULTADOS.

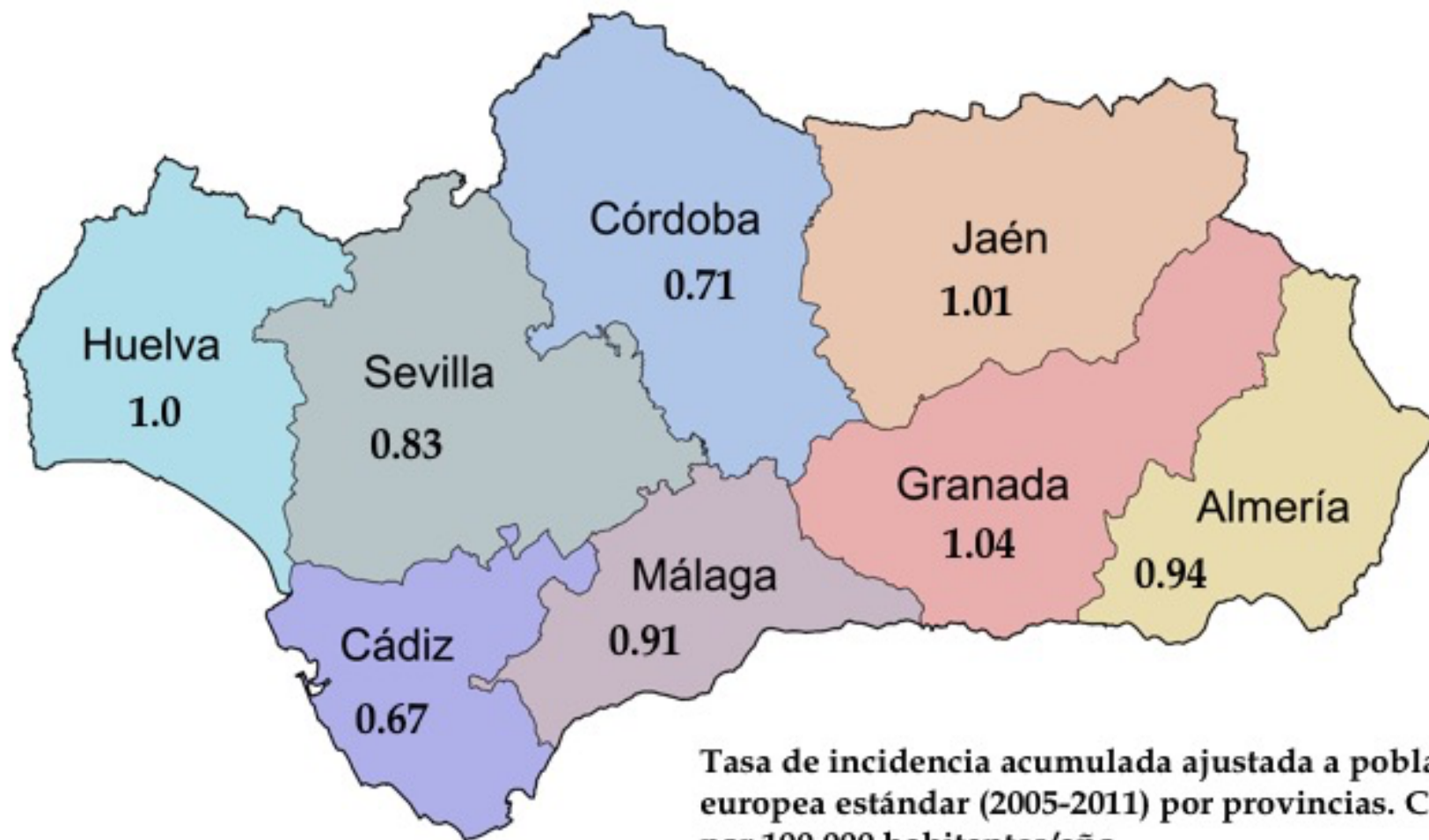
INCIDENCIA ACUMULADA. TASAS BRUTAS Y AJUSTADAS A POBLACIÓN EUROPEA ESTÁNDAR.

El número total de nuevos diagnósticos en población mayor de 20 años, reportados desde 1 de Enero de 2005 hasta 31 de Enero de 2011, fue de 388, de los cuales 220 eran varones y 168 mujeres. Entre un 36-42% es el riesgo de incidencia de LMC en varones frente a mujeres en este estudio.

Total de casos en Andalucía:

- Tasa bruta de incidencia acumulada: 0,87/100.000 habitantes-año.
- Tasa de incidencia acumulada ajustada a población europea estándar: 0,88/100.000 habitantes-año.

EDAD	Casos totales	Población total	T.I. Bruta	T.I. Ajustada
20-24	5	555.720	0,1285	0,0127
25-29	12	669.087	0,2562	0,0253
30-34	19	710.190	0,3822	0,0377
35-39	37	683.807	0,7730	0,0762
40-44	36	671.446	0,7659	0,0755
45-49	39	586.505	0,9499	0,0937
50-54	26	487.051	0,7626	0,0752
55-59	45	422.515	1,5215	0,1286
60-64	36	395.053	1,3018	0,0917
65-69	48	311.517	2,2012	0,1240
70-74	39	320.029	1,7409	0,0736
75-79	25	269.663	1,3244	0,0373
80-84	17	172.248	1,4099	0,0199
> 85	4	122.989	0,4646	0,0065
TOTAL	388	6.377.820	0,8700	0,8777



Total de casos suma de las provincias de Málaga-Granada-Jaén:

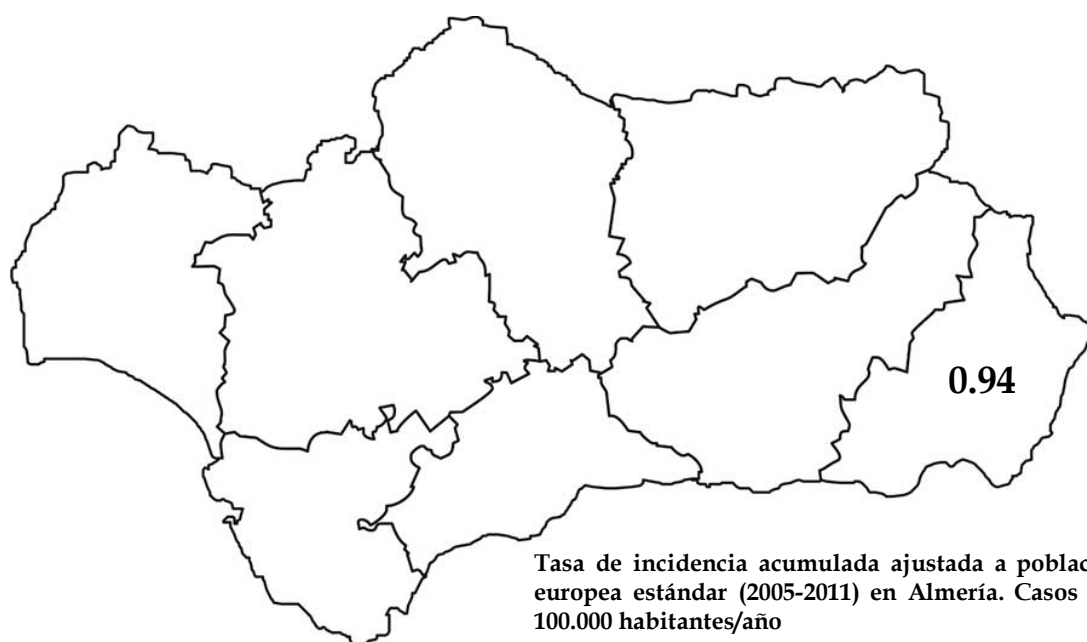
- Tasa bruta de incidencia acumulada: 0,98/100.000 habitantes-año.
- Tasa de incidencia acumulada ajustada a población europea estándar: 0,97/100.000 habitantes-año.

EDAD	Casos totales	Población total	T.I. Bruta	T.I. Ajustada
20-24	3	208.730	0,2053	0,0202
25-29	5	248.744	0,2872	0,0283
30-34	7	262.296	0,3812	0,0376
35-39	21	256.225	1,1708	0,1154
40-44	15	256.824	0,8344	0,0823
45-49	18	227.079	1,1324	0,1116
50-54	10	186.962	0,7641	0,0753
55-59	19	162.385	1,6715	0,1413
60-64	15	153.044	1,4002	0,0986
65-69	20	125.087	2,2841	0,1287
70-74	11	131.147	1,1982	0,0506
75-79	16	110.285	2,0726	0,0584
80-84	8	70.406	1,6232	0,0229
> 85	0	49.406	0,0000	0,0000
TOTAL	168	2.448.620	0,9801	0,9712

Total de casos en la provincia de Almería:

- Tasa bruta de incidencia acumulada: 0,86/100.000 habitantes-año.
- Tasa de incidencia acumulada ajustada a población europea estándar: 0,94/100.000 habitantes-año.

EDAD	Casos totales	Población total	T.I. Bruta	T.I. Ajustada
20-24	0	49.196	0,0000	0,0000
25-29	2	61.819	0,4622	0,0456
30-34	1	64.105	0,2228	0,0220
35-39	3	57.941	0,7397	0,0729
40-44	4	53.858	1,0610	0,1046
45-49	4	46.148	1,2383	0,1221
50-54	4	37.406	1,5276	0,1506
55-59	2	32.669	0,8746	0,0739
60-64	4	28.571	2,0000	0,1408
65-69	3	21.867	1,9599	0,1104
70-74	2	22.678	1,2599	0,0532
75-79	2	18.539	1,5412	0,0434
80-84	0	12.127	0,0000	0,0000
> 85	0	8.431	0,0000	0,0000
TOTAL	31	515.355	0,8600	0,9400

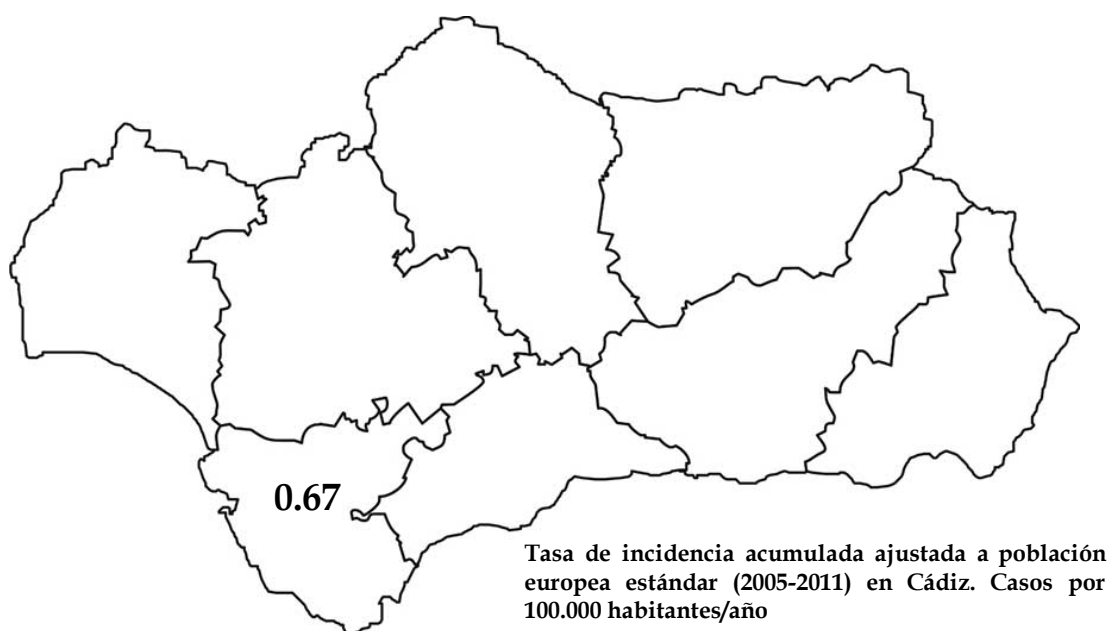


7. Resultados

Total de casos en la provincia de Cádiz:

- Tasa bruta de incidencia acumulada: 0,63/100.000 habitantes-año.
- Tasa de incidencia acumulada ajustada a población europea estándar: 0,67/100.000 habitantes-año.

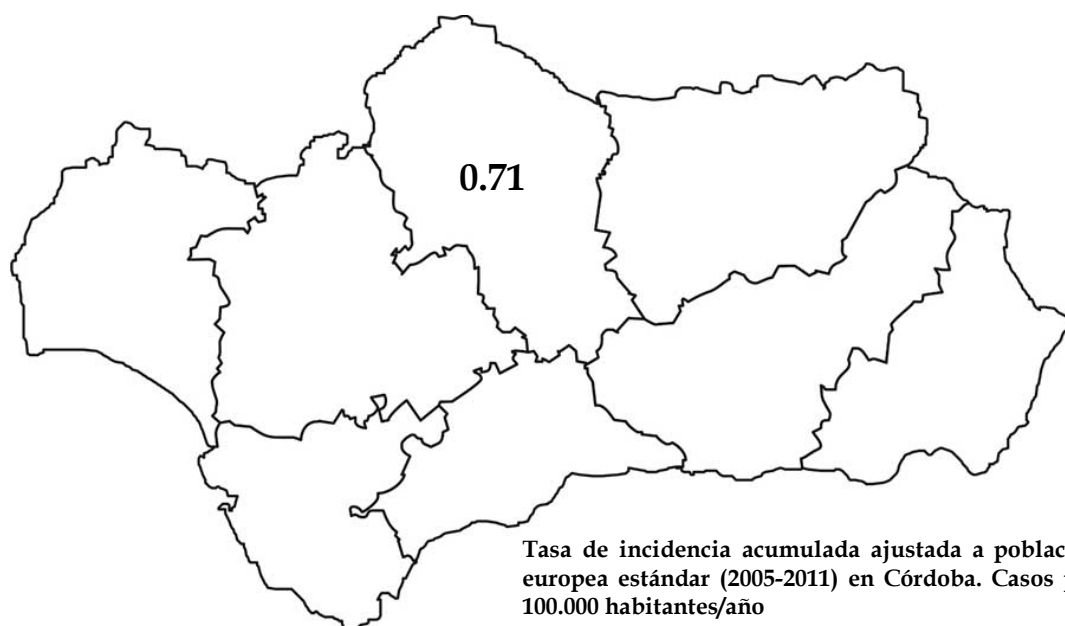
EDAD	Casos totales	Población total	T.I. Bruta	T.I. Ajustada
20-24	0	84.822	0,0000	0,0000
25-29	1	100.280	0,1425	0,0140
30-34	2	106.835	0,2674	0,0264
35-39	5	104.049	0,6865	0,0677
40-44	4	100.891	0,5664	0,0558
45-49	2	88.516	0,3228	0,0318
50-54	4	74.622	0,7658	0,0755
55-59	7	64.186	1,5580	0,1317
60-64	4	59.334	0,9631	0,0678
65-69	7	44.882	2,2281	0,1255
70-74	4	42.829	1,3342	0,0564
75-79	2	34.903	0,8186	0,0231
80-84	0	20.699	0,0000	0,0000
> 85	0	14.544	0,0000	0,0000
TOTAL	42	941.392	0,6374	0,6757



Total de casos en la provincia de Córdoba:

- Tasa bruta de incidencia acumulada: 0,78/100.000 habitantes-año.
- Tasa de incidencia acumulada ajustada a población europea estándar: 0,71/100.000 habitantes-año.

EDAD	Casos totales	Población total	T.I. Bruta	T.I. Ajustada
20-24	1	53.346	0,2678	0,0264
25-29	0	59.848	0,0000	0,0000
30-34	3	61.424	0,6977	0,0688
35-39	3	61.609	0,6956	0,0686
40-44	5	64.850	1,1014	0,1086
45-49	3	58.480	0,7329	0,0723
50-54	0	48.261	0,0000	0,0000
55-59	3	40.199	1,0661	0,0901
60-64	2	38.180	0,7483	0,0527
65-69	1	31.689	0,4508	0,0254
70-74	9	35.177	3,6550	0,1544
75-79	2	31.964	0,8939	0,0252
80-84	1	22.037	0,6483	0,0091
> 85	1	15.760	0,9065	0,0128
TOTAL	34	622.824	0,7800	0,7143

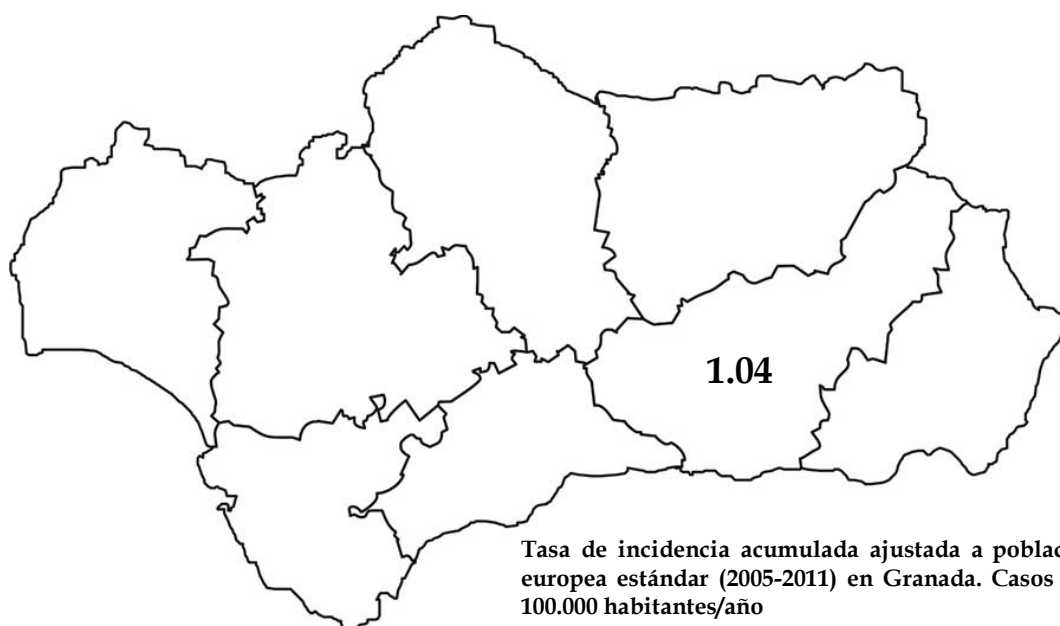


7. Resultados

Total de casos en la provincia de Granada:

- Tasa bruta de incidencia acumulada: 1,1/100.000 habitantes-año.
- Tasa de incidencia acumulada ajustada a población europea estándar: 1,04/100.000 habitantes-año.

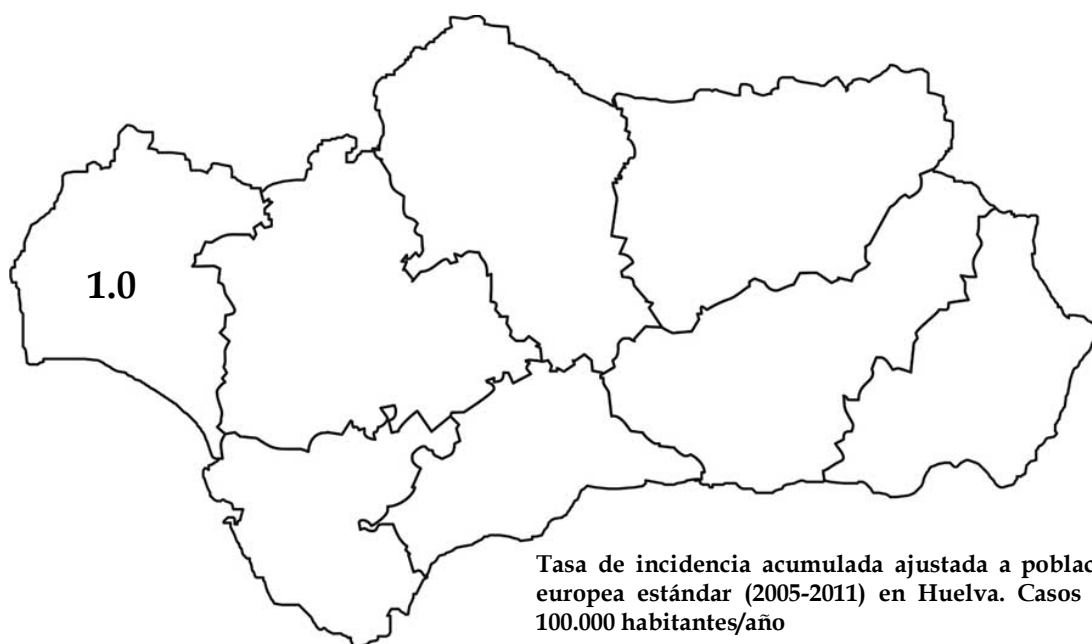
EDAD	Casos totales	Población total	T.I. Bruta	T.I. Ajustada
20-24	3	61.832	0,6931	0,0683
25-29	1	72.950	0,1958	0,0193
30-34	2	74.858	0,3817	0,0376
35-39	6	72.057	1,1895	0,1173
40-44	7	73.486	1,3608	0,1342
45-49	5	65.956	1,0830	0,1068
50-54	1	53.461	0,2672	0,0263
55-59	5	45.713	1,5625	0,1320
60-64	6	42.750	2,0050	0,1412
65-69	4	34.963	1,6344	0,0921
70-74	4	38.739	1,4751	0,0623
75-79	5	33.693	2,1200	0,0597
80-84	5	21.779	3,2797	0,0462
> 85	0	14.739	0,0000	0,0000
TOTAL	54	706.976	1,100	1,0434



Total de casos en la provincia de Huelva:

- Tasa bruta de incidencia acumulada: 0,96/100.000 habitantes-año.
- Tasa de incidencia acumulada ajustada a población europea estándar: 1/100.000 habitantes-año.

EDAD	Casos totales	Población total	T.I. Bruta	T.I. Ajustada
20-24	1	35.328	0,4044	0,0399
25-29	0	43.637	0,0000	0,0000
30-34	1	45.776	0,3121	0,0308
35-39	2	43.453	0,6575	0,0648
40-44	4	40.784	1,4011	0,1381
45-49	3	35.590	1,2042	0,1187
50-54	2	29.547	0,9670	0,0953
55-59	2	26.199	1,0906	0,0922
60-64	2	24.387	1,1716	0,0825
65-69	5	18.415	3,8788	0,2185
70-74	1	19.739	0,7237	0,0306
75-79	1	16.693	0,8558	0,0241
80-84	2	10.509	2,7188	0,0383
> 85	1	8.199	1,7424	0,0245
TOTAL	27	398.256	0,9685	1,000

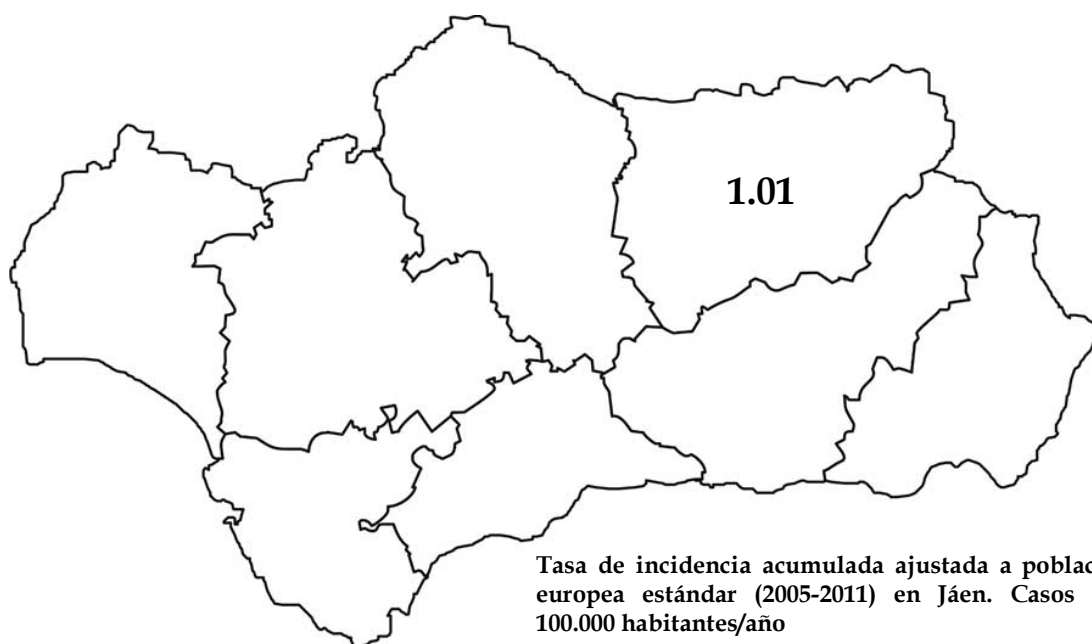


7. Resultados

Total de casos en la provincia de Jaén:

- Tasa bruta de incidencia acumulada: 1,02/100.000 habitantes-año.
- Tasa de incidencia acumulada ajustada a población europea estándar: 1,01/100.000 habitantes-año.

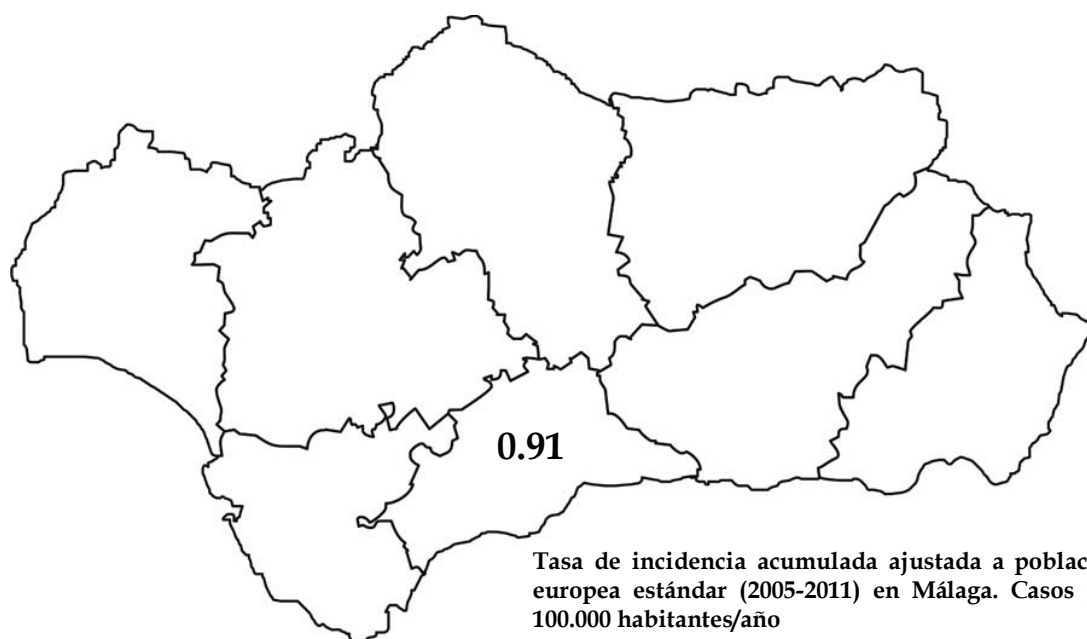
EDAD	Casos totales	Población total	T.I. Bruta	T.I. Ajustada
20-24	0	45.270	0,0000	0,0000
25-29	2	48.954	0,5836	0,0575
30-34	1	49.101	0,2909	0,0287
35-39	10	50.602	2,8232	0,2783
40-44	4	53.946	1,0593	0,1044
45-49	2	49.129	0,5816	0,0573
50-54	3	38.896	1,1018	0,1086
55-59	2	32.308	0,8843	0,0747
60-64	2	29.374	0,9727	0,0685
65-69	4	26.441	2,1611	0,1218
70-74	4	32.241	1,7724	0,0749
75-79	2	28.778	0,9928	0,0280
80-84	1	18.541	0,7705	0,0109
> 85	0	12.497	0,0000	0,0000
TOTAL	37	516.078	1,0242	1,0137



Total de casos en la provincia de Málaga:

- Tasa bruta de incidencia acumulada: 0,89/100.000 habitantes-año.
- Tasa de incidencia acumulada ajustada a población europea estándar: 0,91/100.000 habitantes-año.

EDAD	Casos totales	Población total	T.I. Bruta	T.I. Ajustada
20-24	0	101.628	0,0000	0,0000
25-29	2	126.840	0,2253	0,0222
30-34	4	138.337	0,4131	0,0407
35-39	5	133.566	0,5348	0,0527
40-44	4	129.392	0,4416	0,0435
45-49	11	111.994	1,4031	0,1383
50-54	6	94.605	0,9060	0,0893
55-59	12	84.364	2,0320	0,1717
60-64	7	80.920	1,2358	0,0870
65-69	12	63.683	2,6919	0,1517
70-74	3	60.167	0,7123	0,0301
75-79	9	47.814	2,6890	0,0757
80-84	2	30.086	0,9497	0,0134
> 85	0	22.170	0,0000	0,0000
TOTAL	77	1.225.566	0,8975	0,9165

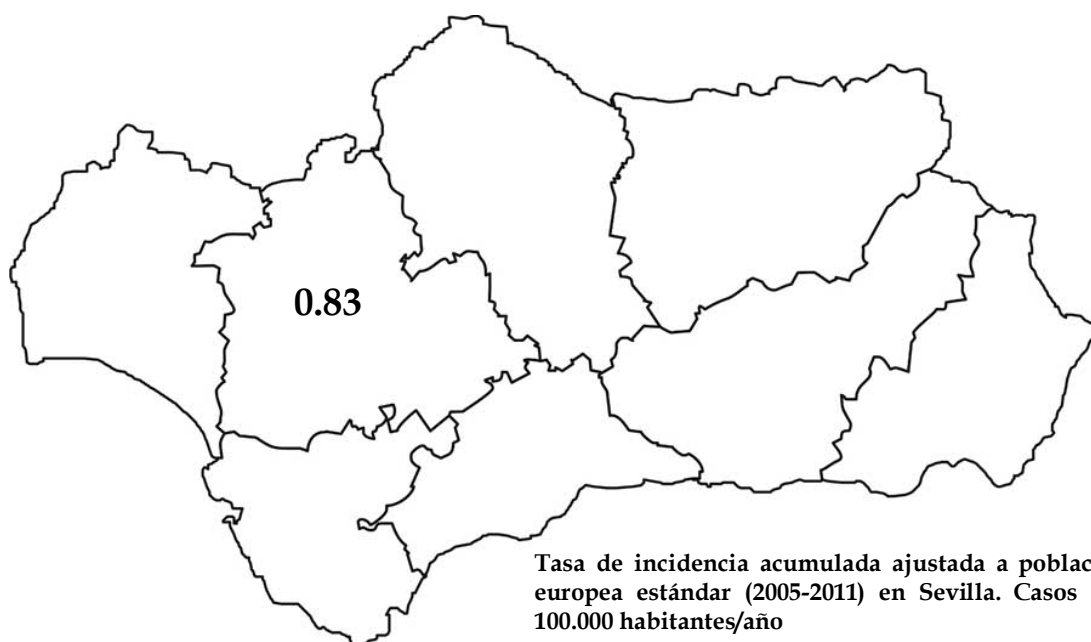


7. Resultados

Total de casos en la provincia de Sevilla:

- Tasa bruta de incidencia acumulada: 0,82/100.000 habitantes-año.
- Tasa de incidencia acumulada ajustada a población europea estándar: 0,83/100.000 habitantes-año.

EDAD	Casos totales	Población total	T.I. Bruta	T.I. Ajustada
20-24	0	124.298	0,0000	0,0000
25-29	4	154.759	0,3692	0,0364
30-34	5	169.754	0,4208	0,0415
35-39	4	160.530	0,3560	0,0351
40-44	4	154.239	0,3705	0,0365
45-49	9	130.692	0,9838	0,0970
50-54	5	110.253	0,6479	0,0639
55-59	11	96.877	1,6221	0,1371
60-64	8	91.537	1,2485	0,0879
65-69	11	69.577	2,2585	0,1272
70-74	10	68.459	2,0868	0,0882
75-79	7	57.279	1,7458	0,0492
80-84	4	36.470	1,5668	0,0221
> 85	2	26.649	1,0721	0,0151
TOTAL	84	1.451.373	0,8268	0,8371



DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA TOTAL DEL RALMC: CARACTERÍSTICAS BASALES Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS.

505 pacientes diagnosticados de LMC FC de los cuales 279 eran varones (55.2%) y 226 mujeres (44.8%). La mediana de edad al diagnóstico fue de 55 años, con un rango de 16 a 90 años. 104 (20,6%) pacientes de la serie tienen una edad superior a 70 años.

La mediana de seguimiento global de la serie ha sido de 86 meses (11-194); la mediana de seguimiento de los pacientes tratados con Imatinib en primera línea ha sido de 97 meses (11-194) y los pacientes tratados con ITK2G en primera línea ha sido de 42 meses (11-69).

En cuanto a los índices pronósticos de la población de estudio, 275 pacientes (54.5%) presentaban Sokal de bajo riesgo, 166 (32.9%) de riesgo intermedio, y 63 (12.5%) de alto riesgo; índice pronóstico de Hasford (Euro Score) bajo en 248 pacientes (49.1%), intermedio 184 (36.4%), alto 54 (10.7%) y 19 desconocidos (3.8%) e índice pronóstico EUTOS bajo en 383 (75.8%) pacientes, alto en 103 (20.4%) y 19 desconocidos (3.8%).

Respecto al uso de tratamientos en primera línea, 427 pacientes (84.6%) comenzaron tratamiento con Imatinib, 78 pacientes (15.4%) iniciaron tratamiento con un ITK2G; 46 (9.1%) con Nilotinib y 32 (6.3%) iniciaron la terapia ITK con Dasatinib.

Las provincias de Almería, Granada y Jaén reportan una alta proporción de pacientes tratados con Nilotinib y Dasatinib en primera línea frente a Imatinib, en torno a un 70-80% de los pacientes de estas provincias andaluzas.

De los 505 pacientes que iniciaron tratamiento ITK en nuestra población de estudio, 142 pacientes (28.1%) tuvieron que cambiar su tratamiento inicial. 90 pacientes (17.8%) cambiaron su tratamiento inicial por ineficacia y 52 (10.3%) lo hicieron por intolerancia.

En cuanto al cambio de tratamiento específico por ITK, 131 (30.7%) pacientes de los 427 que comenzaron tratamiento con Imatinib cambiaron de terapia: 46 (10.8%) por intolerancia y 85 (19.9%) por ineficacia.

11 (14.1%) pacientes de los 78 que comenzaron tratamiento con un ITK2G cambiaron de línea: 6 (7.7%) por intolerancia y 5 (6.4%) por resistencia o ineficacia terapéutica.

7. Resultados

Si atendemos al tipo de ITK2G, el cambio de tratamiento es muy similar en los pacientes tratados con Nilotinib y Dasatinib en primera línea. 6 pacientes (13%) de los 46 que iniciaron tratamiento con Nilotinib cambiaron su tratamiento inicial con el ITK2G: 3 (6.5%) por intolerancia y otros 3, lo hicieron por resistencia o ineficacia. 5 (15.6%) de los pacientes que iniciaron tratamiento con Dasatinib tuvieron que cambiar de línea terapéutica: 3 (9.4%) por intolerancia y 2 (6.2%) por resistencia o fracaso terapéutica al ITK2G.

De los 505 pacientes de la serie, un total de 190 (37.6%) sufrieron un primer evento. De estos, 3 (0.6%) fueron considerados progresiones a fases avanzadas de la enfermedad, 53 (10.5%) cambios de tratamientos por intolerancia, 87 (17.2%) cambios de tratamientos por ineficacia y 47 (9.3%) *exitus*.

En cuanto a progresión a fases avanzadas de la enfermedad, 21 pacientes (4.2%) progresaron. De ellos, 14 (2.8%) a CB y 7 (1.4%) a FA.

Solamente se han reportado 3 casos de pacientes sometidos a procedimiento de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en nuestra serie, lo que corresponde a un 0.6% de la misma; un paciente de 45 años varón por progresión a FA y mutación T315I, un paciente varón de 45 años por fracaso terapéutico a Imatinib, Nilotinib y Dasatinib y una paciente mujer de 35 años por progresión a CB en tratamiento con Imatinib.

Un total de 63 (12.5%) pacientes fallecieron a lo largo del seguimiento. En 15 de ellos (23,8%) por causa atribuible a la LMC y 48 (76,2%) por causas no directamente asociadas a la hemopatía. Esto supone que solo un 3,0% de la serie total de pacientes de este estudio fallecieron por una causa directamente relacionada con la LMC según el investigador.

De los 104 pacientes mayores de 70 años del RALMC, 49 (47.1%) fallecieron a lo largo del seguimiento: 41 pacientes (39.4%) por causas no relacionadas con la LMC y 8 (7.7%) fallecieron por causas relacionadas directamente por la LMC.

En la tabla siguiente se resumen las características de la población de estudio del RALMC.

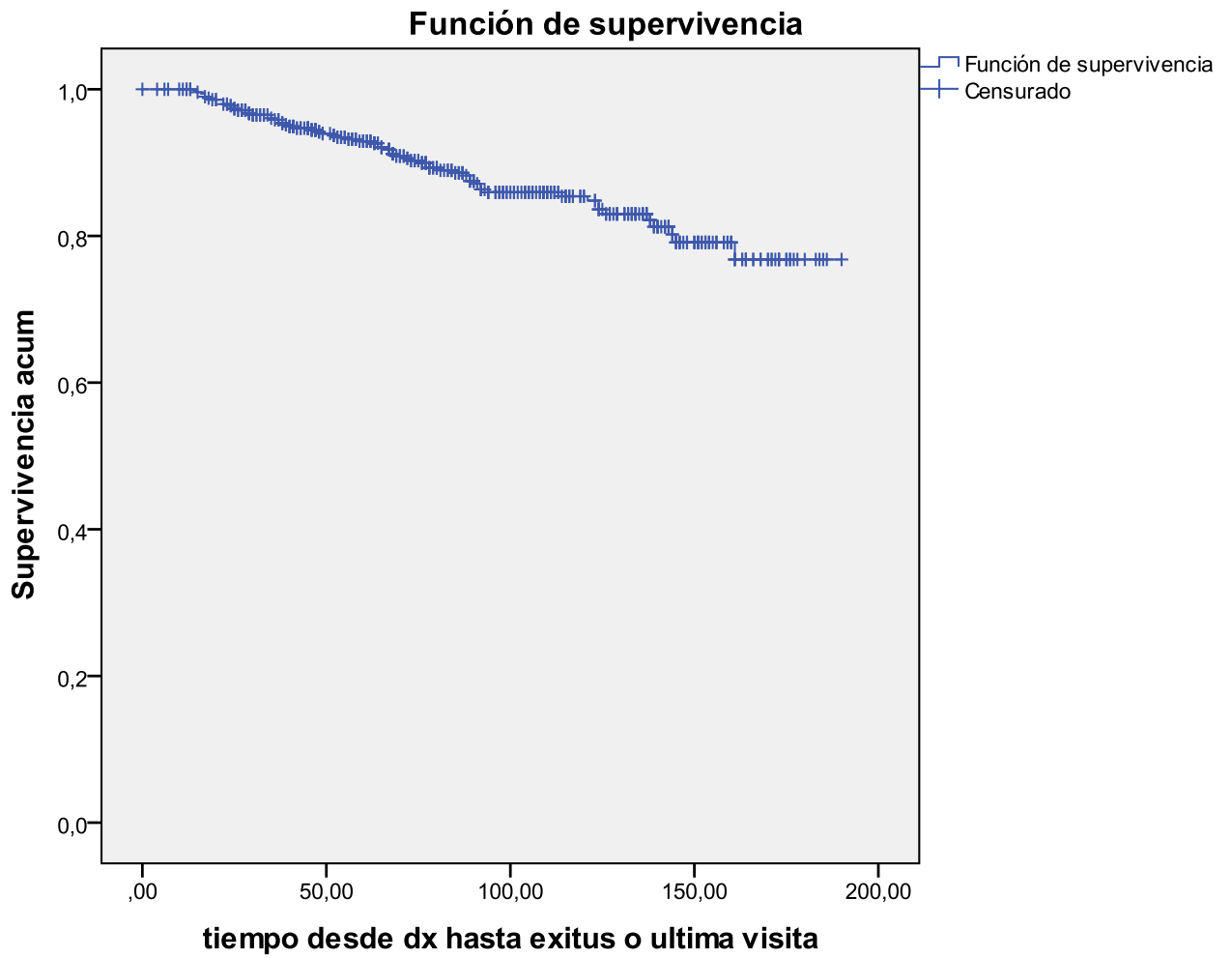
Características basales y eventos de la población de estudio del RALMC (n=505 pacientes)																
	Sex	Edad		Sokal			Hasford (Euro score)				EUTOS			Tratamiento 1 ^a L		
	V	Me	>70	B	1/2	A	B	1/2	A	NC	B	A	NC	Im	Nil	Das
n	279	55	104	275	167	63	248	184	54	19	383	103	19	427	46	32
(%)	55.2		20.6	54.5	33	12.5	49.1	34.6	10.7	3.8	75.8	20.4	3.8	84.6	9.1	6.3
1^{er} evento a lo largo del seguimiento, n=190 (37,6%)				Progresiones a lo largo del seguimiento, n=21 (4,2%)						Exitus a lo largo del seguimiento, n=63 (12.5%)						
Int	Inef	Exit	Prog	FA	CB				LMC	No relacionado con la LMC						
53	87	47	3	7	14				15	48						
10.5 %	17.2%	9.3%	0.6%	1.4%	2.8%				3%	9.5%						
<p><i>V: varones; Me: mediana de edad al diagnóstico; B: bajo riesgo; 1/2: riesgo intermedio; A: alto riesgo; NC: no conocido; Im: Imatinib, Nil: Nilotinib; Das: Dasatinib.</i></p> <p><i>Int: cambio de tratamiento por intolerancia inaceptable, Inef: cambio de tratamiento por ineficacia; Exit: exitus; Pro: progresión; FA: fase acelerada; CB: crisis blástica.</i></p>																

Tabla 18: características basales de los pacientes de la población de estudio del RALMC y eventos sufridos a lo largo del seguimiento.

CURVAS DE SUPERVIVENCIAS DE LA MUESTRA TOTAL.

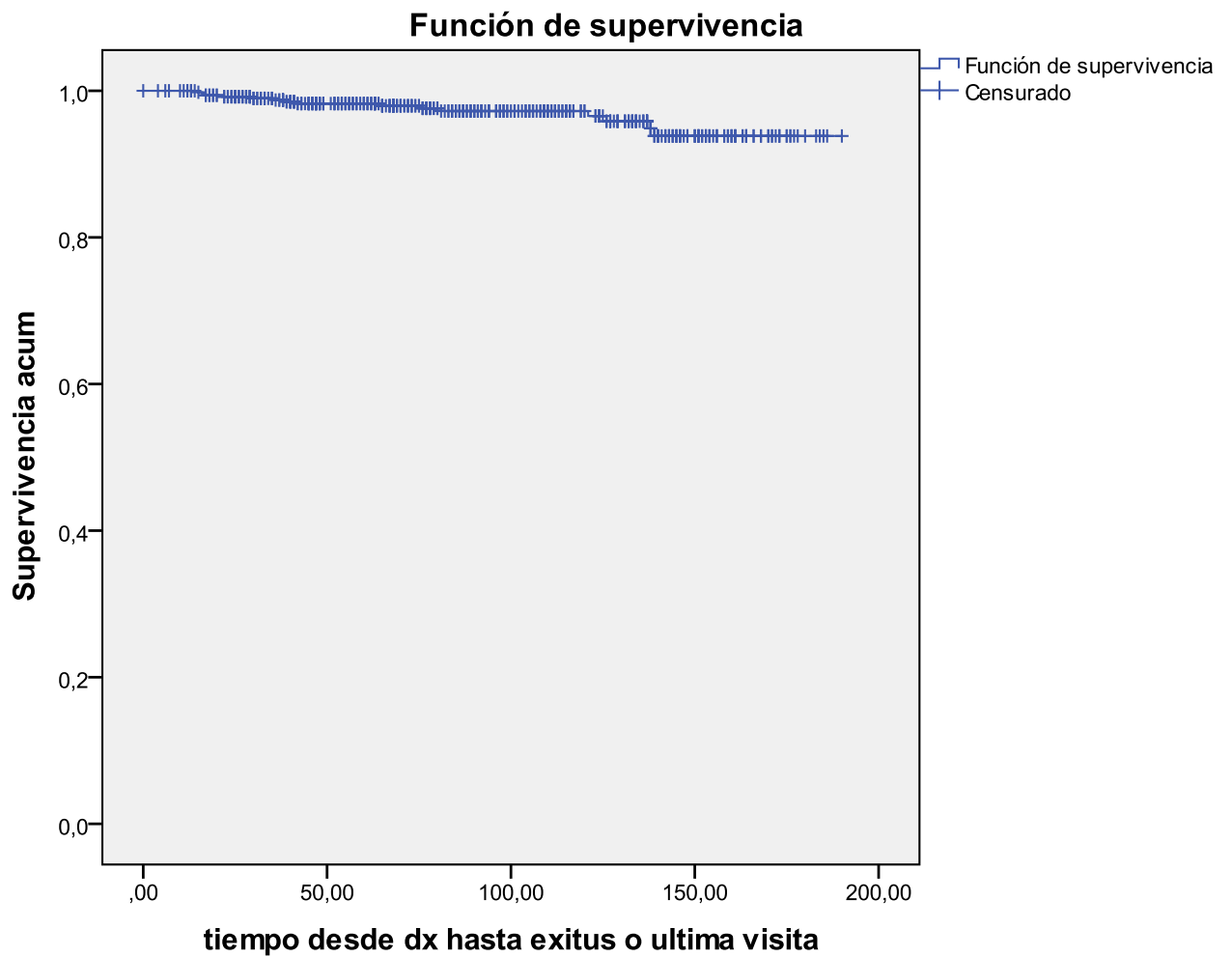
Supervivencia Global (SG):

- SG a los 12 meses: 100%
- SG a los 24 meses: 97.8%
- SG a los 3 años: 95.8%
- SG a los 5 años: 92.9%
- SG a los 10 años: 85.4%

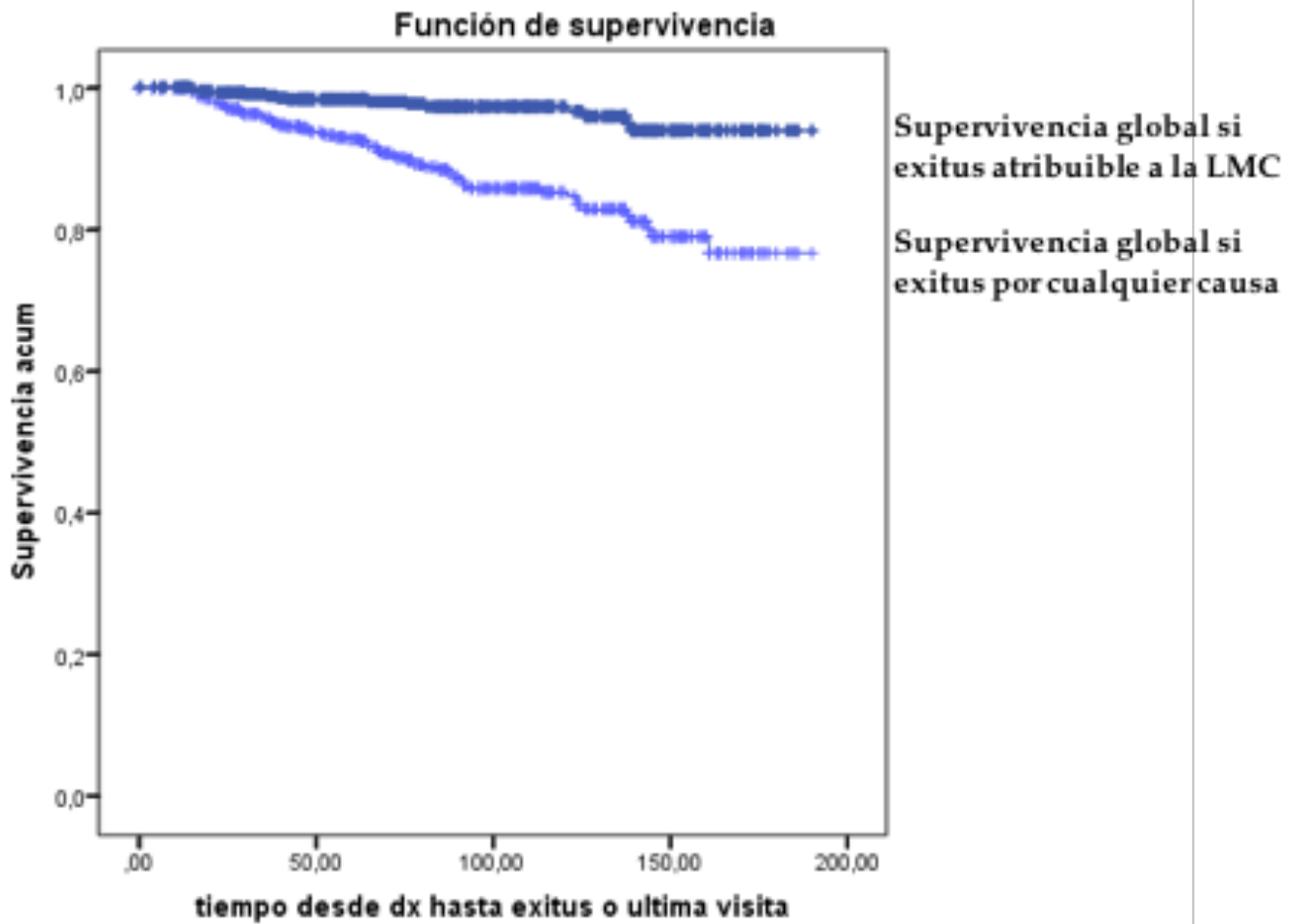


SG considerando sólo las muertes por LMC:

- SG a los 12 meses: 100%
- SG a los 24 meses: 99.2%
- SG a los 3 años: 98.7%
- SG a los 5 años: 98.3%
- SG a los 10 años: 97.2%

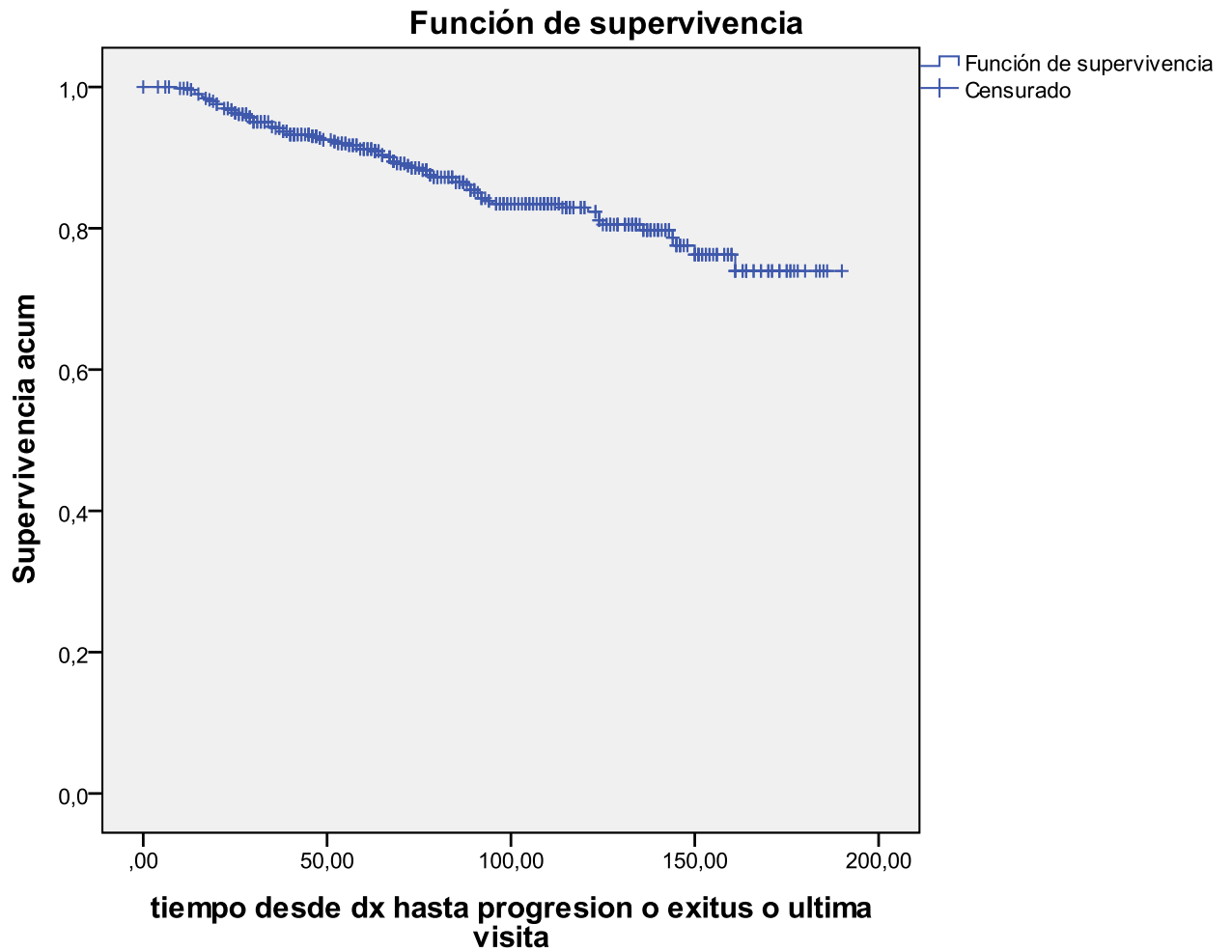


7. Resultados



Supervivencia libre de progresión (SLP) a FA/CB:

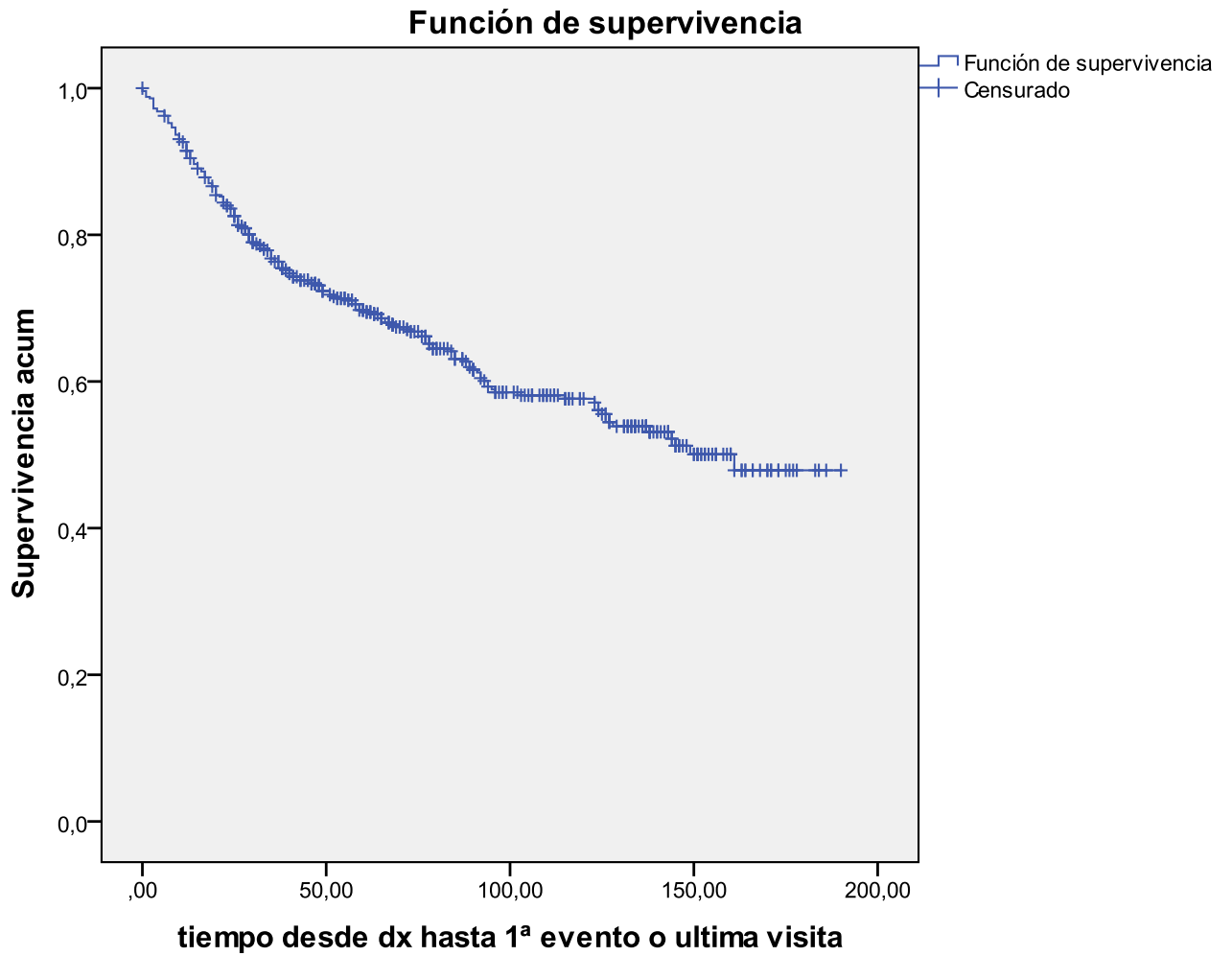
- SLP a los 12 meses: 99.8%
- SLP a los 24 meses: 96.8%
- SLP a los 3 años: 94.2%
- SLP a los 5 años: 91.2%
- SLP a los 10 años: 82.9%



7. Resultados

Supervivencia libre de evento (SLE):

- SLE a los 12 meses: 91.5%
- SLE a los 24 meses: 83.6%
- SLE a los 3 años: 76.3%
- SLE a los 5 años: 69.7%
- SLE a los 10 años: 57.6%



CURVAS DE SUPERVIVENCIAS DE LA MUESTRA ACORDE AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA.

Las características basales de los pacientes con LMC FC diagnosticados desde Junio de 2011 y tratados con Imatinib o ITK2G (Nilotinib o Dasatinib), decisión tomada por el equipo médico, no son homogéneas en cuanto a edad de inicio del tratamiento, porcentaje de pacientes mayores de 70 años tratados con Imatinib frente ITK2G, índices pronósticos de Sokal, Hasford (Euro Score) ni EUTOS score.

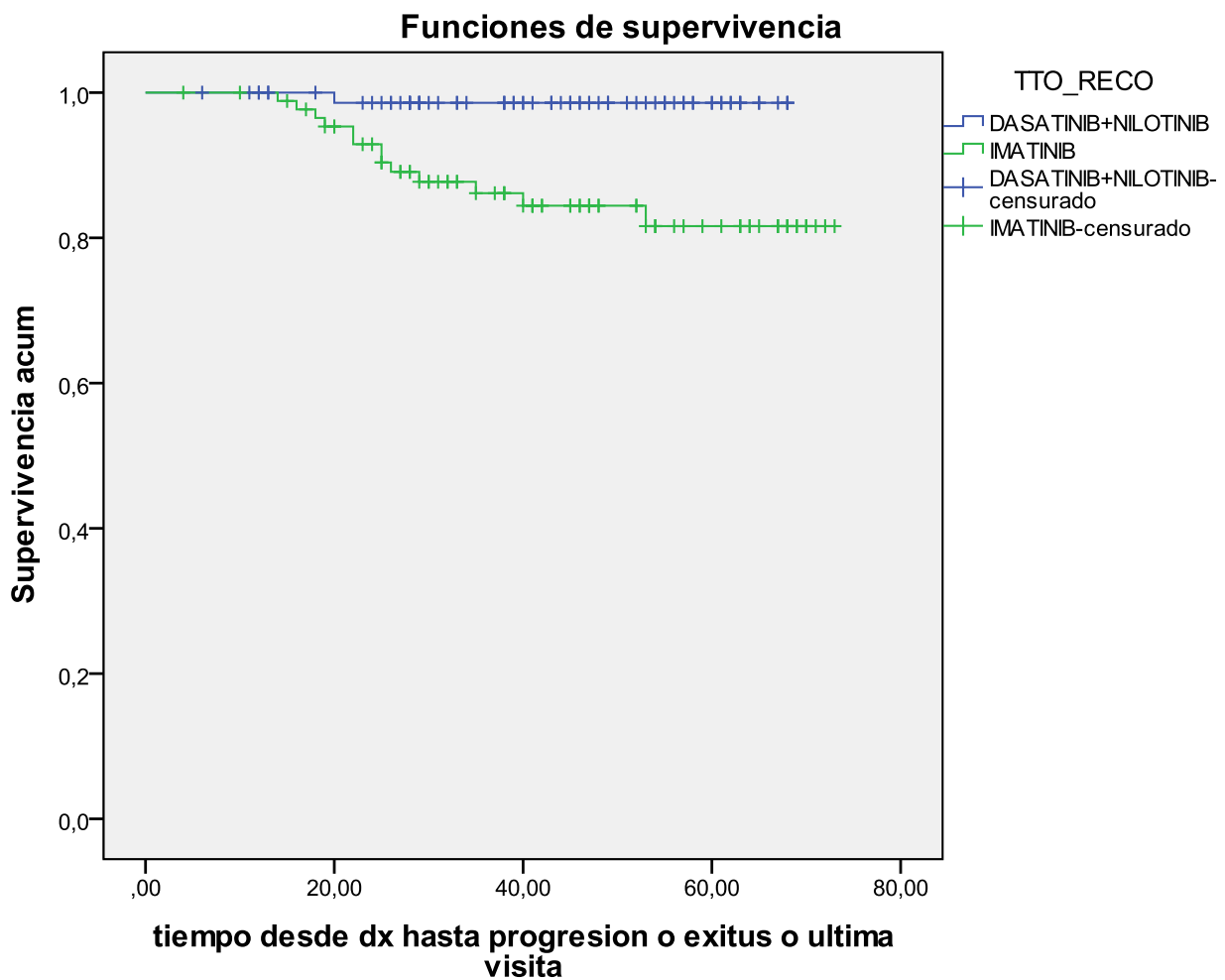
A continuación se expone tabla con las variables analizadas entre las dos ramas de tratamiento:

Variable	Imatinib, n= 89 (53.3%)	ITK2G (Nilotinib + Dasatinib), n=78 (46.70%)	p-valor
Sexo Varón	46 (51.7)	47 (60.3%)	0.266
Edad Me años al Diagnóstico	59.35	50.25	< 0.001
Edad > 70 años	24 (27)	8 (10.3)	0.0056
Sokal			0.028
Bajo	57 (64)	37 (47.4%)	
Intermedio	23 (25.8)	22 (28.2%)	
Alto	9 (10.1%)	19 (24.4%)	
Hasford (Euro Sc)			0.014
Bajo	56 (64)	34 (43.6)	
Intermedio	23 (26.4)	27 (34.6)	
Alto	8 (9.2)	17 (21.8)	
EUTOS			0.004
Bajo	76 (87.4)	54 (69.2)	
Alto	11 (12.6)	24 (30.8)	

7. Resultados

Supervivencia global (SG) acorde a primera línea de tratamiento):

	IMATINIB	DASATINIB/NILOTINIB
SG 12 meses	100%	100%
SG 24 meses	92.9%	98.6%
SG 3 años	86.2%	98.6%
SG 5 años	81.6%	98.6%

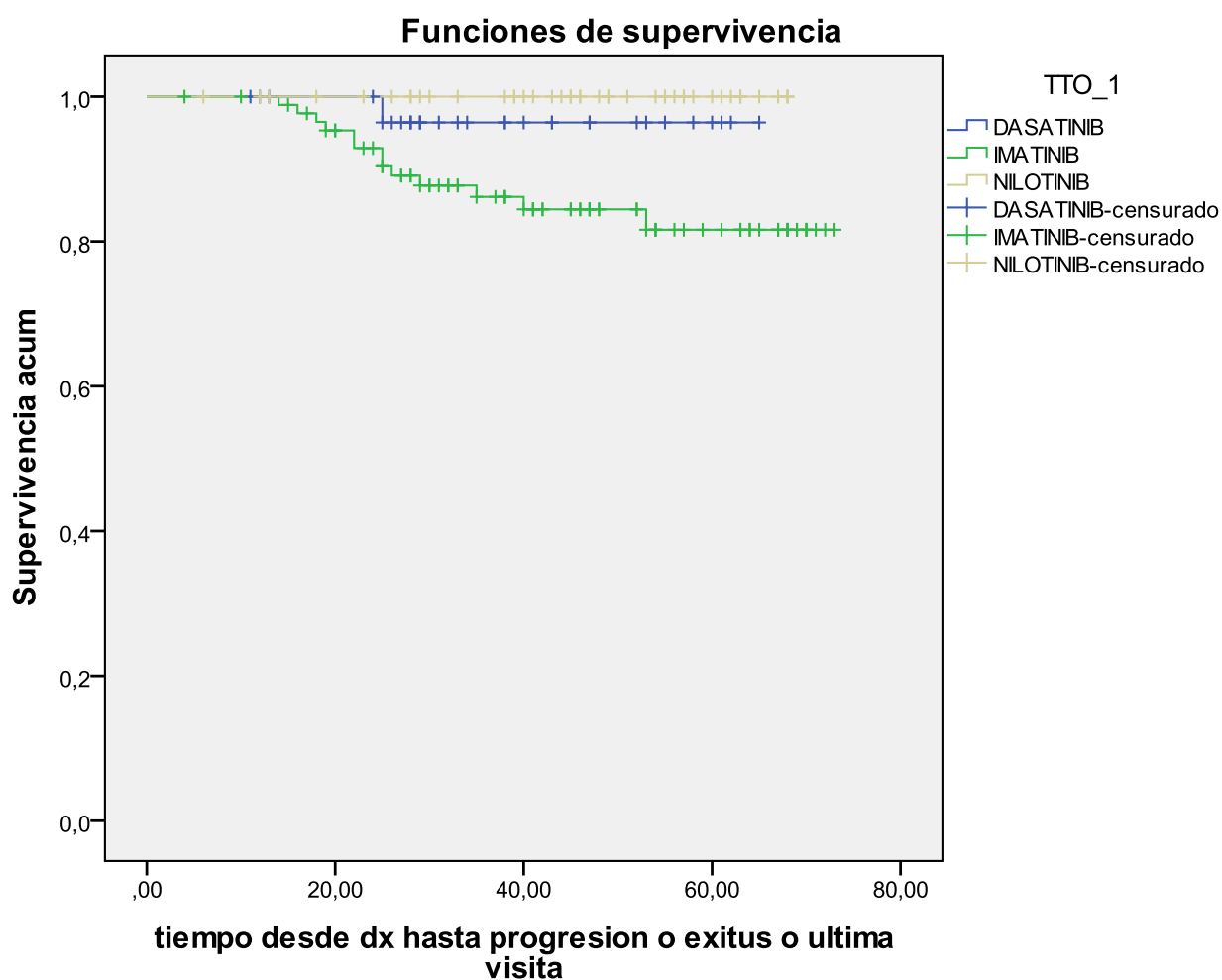


La supervivencia global es superior para los pacientes tratados con ITK2G (Nilotinib/Dasatinib), de forma estadísticamente significativa (test de Log-rank, $p=0.003$).

Supervivencia libre de progresión (SLP) acorde a primera línea de tratamiento:

	IMATINIB	DASATINIB	NILOTINIB*
SLP 12 meses	100%	100%	100%
SLP 24 meses	92.9%	100%	100%
SLP 3 años	86.2%	96.4%	100%
SLP 5 años	81.6%	96.4%	100%

*No se produce ningún evento



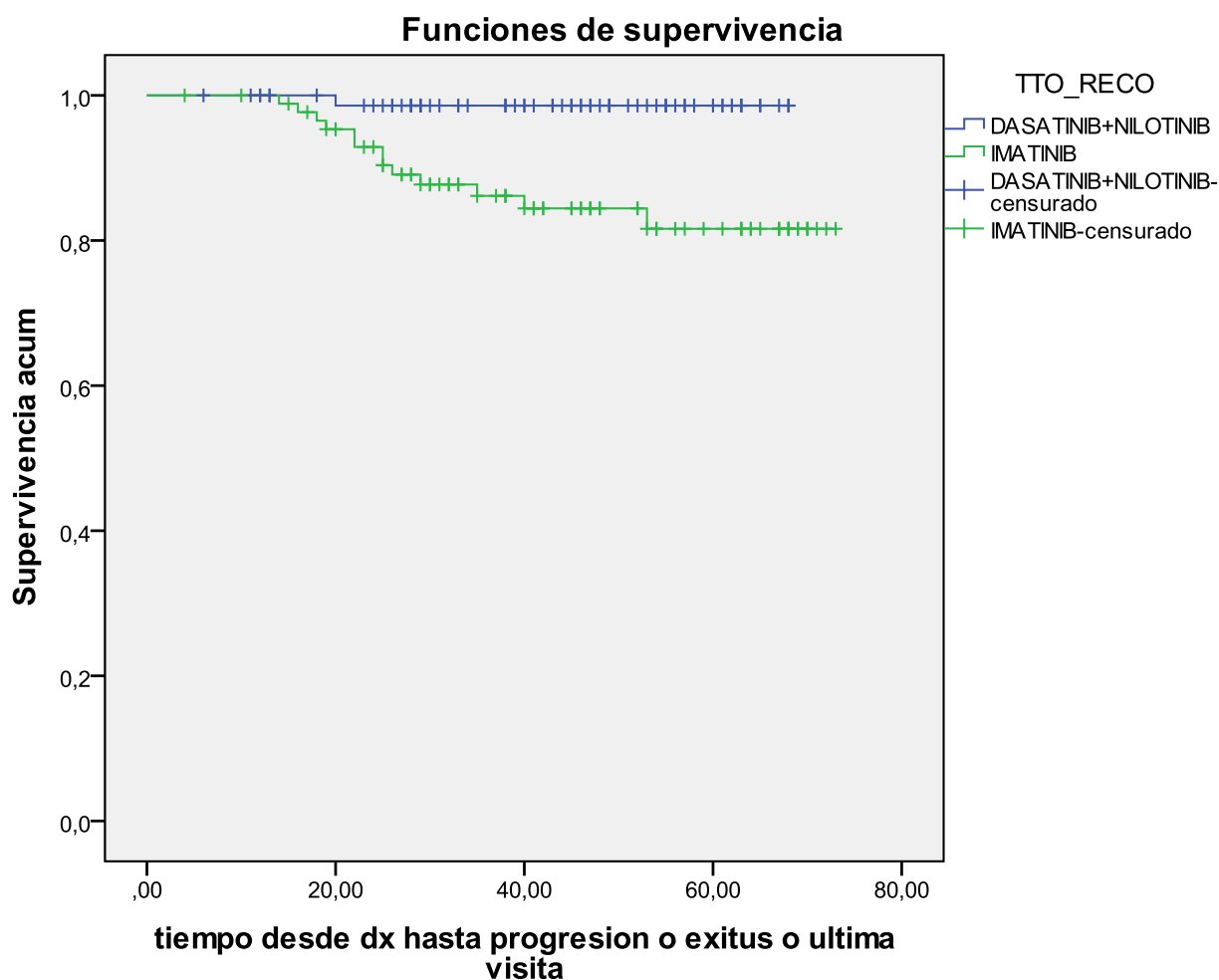
La supervivencia libre de progresión es superior para los pacientes tratados con ITK2G (Nilotinib o Dasatinib), de forma estadísticamente significativa (test de Log-rank, $p=0.010$).

No hay diferencias entre los pacientes tratados con Nilotinib frente a los tratados con Dasatinib en primera línea.

7. Resultados

Agrupando los pacientes tratados con Nilotinib/Dasatinib como pacientes tratados con ITK2G frente Imatinib:

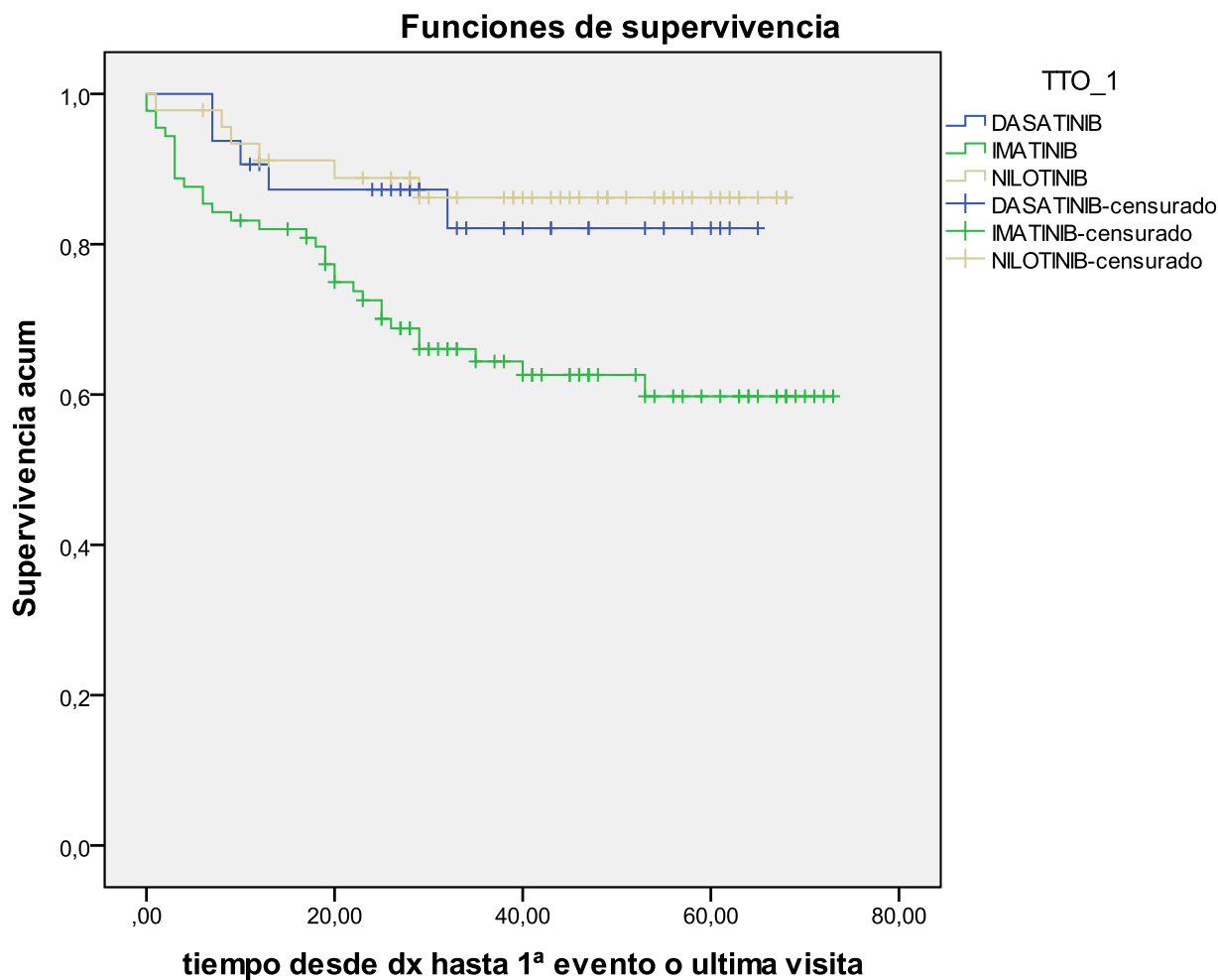
	DASATINIB/NILOTINIB	IMATINIB
SLP 12 meses	100%	100%
SLP 24 meses	98.6%	92.9%
SLP 3 años	98.6%	86.2%
SLP 5 años	98.6%	81.6%



La supervivencia libre de progresión es superior para los pacientes tratados con ITK2G (Nilotinib/Dasatinib), de forma estadísticamente significativa (test de Log-rank, $p=0.003$).

Supervivencia libre de evento (SLE) acorde a primera línea de tratamiento:

	IMATINIB	DASATINIB	NILOTINIB
SLE 12 meses	82%	90.6%	91.2%
SLE 24 meses	72.5%	87.3%	88.8%
SLE 3 años	64.4%	82.1%	86.2%
SLE 5 años	59.8%	82.1%	86.2%



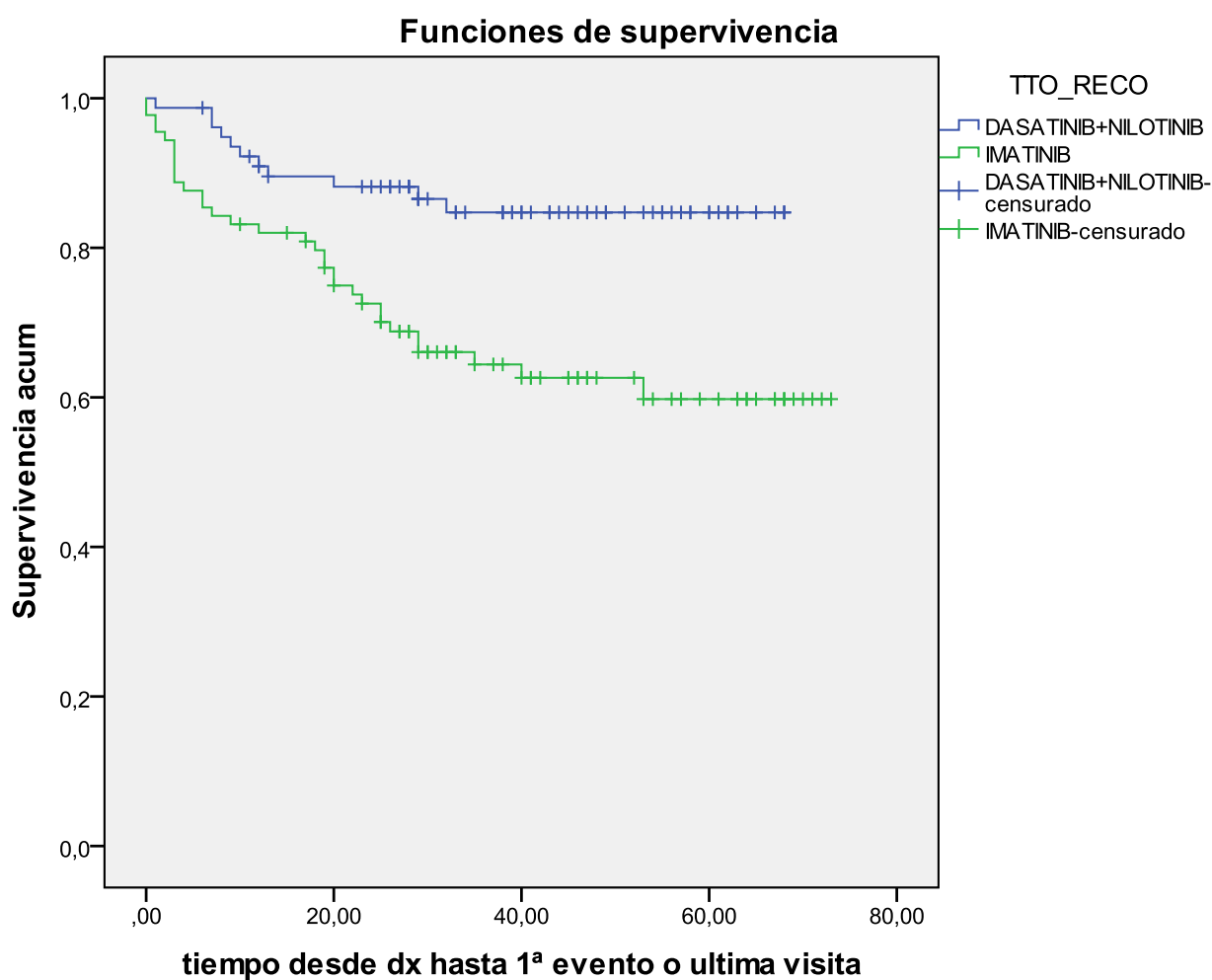
La supervivencia libre de evento es superior para los pacientes tratados con ITK2G (Nilotinib o Dasatinib), de forma estadísticamente significativa (test de Log-rank, $p=0.007$).

No hay diferencias entre los pacientes tratados con Nilotinib frente a los tratados con Dasatinib en primera línea.

7. Resultados

Agrupando los pacientes tratados con Nilotinib más Dasatinib como pacientes tratados con ITK2G frente Imatinib:

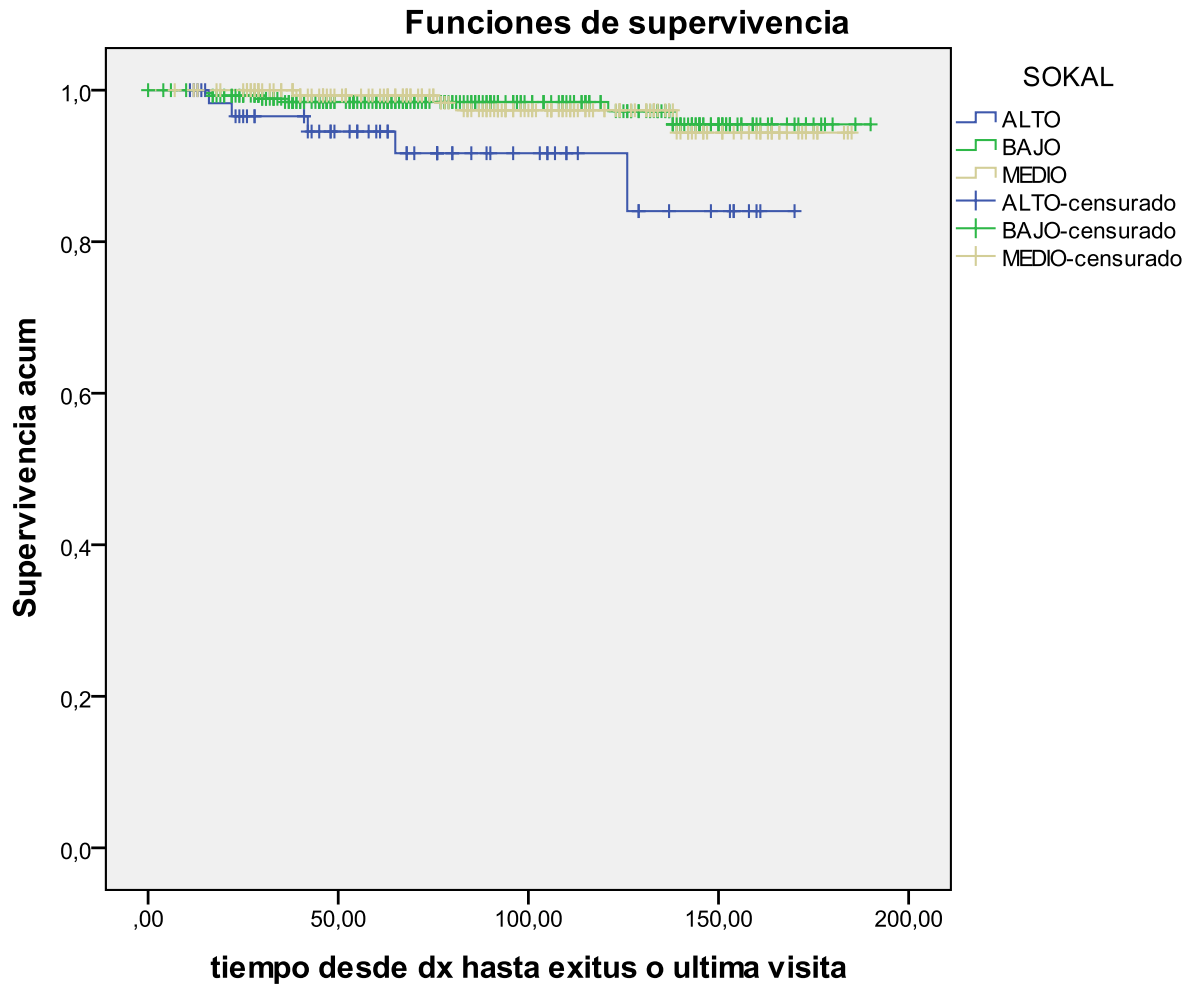
	IMATINIB	DASATINIB/NILOTINIB
SLE 12 meses	82%	90.9%
SLE 24 meses	72.5%	88.2%
SLE 3 años	64.4%	84.7%
SLE 5 años	59.8%	84.7



La supervivencia libre de evento es superior para los pacientes tratados con ITK2G (Nilotinib/Dasatinib), de forma estadísticamente significativa (test de Log-rank, $p=0.002$).

CURVAS DE SUPERVIVENCIAS DE LA MUESTRA ACORDE A LOS ÍNDICES PRONÓSTICOS.

Supervivencia global (SG) considerando sólo las muertes por LMC acorde a índice pronóstico de Sokal:

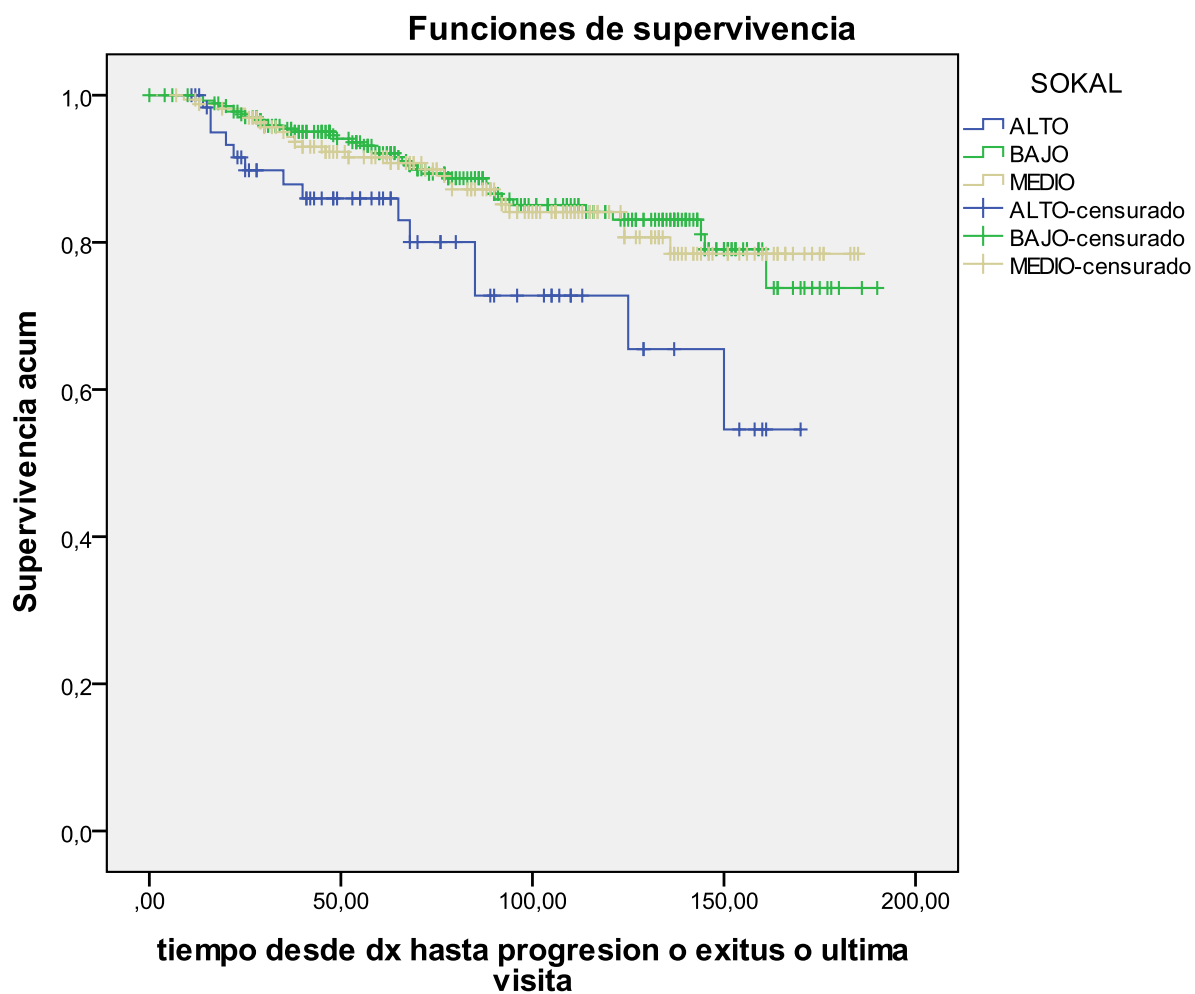


La SG considerando sólo las muertes directamente relacionadas con la LMC es menor en los pacientes con índice pronóstico de Sokal alto, de forma estadísticamente significativa (test de Log-rank, $p=0.015$).

No hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SG sin considerar causa de muerte, en los pacientes según índice pronóstico de Sokal.

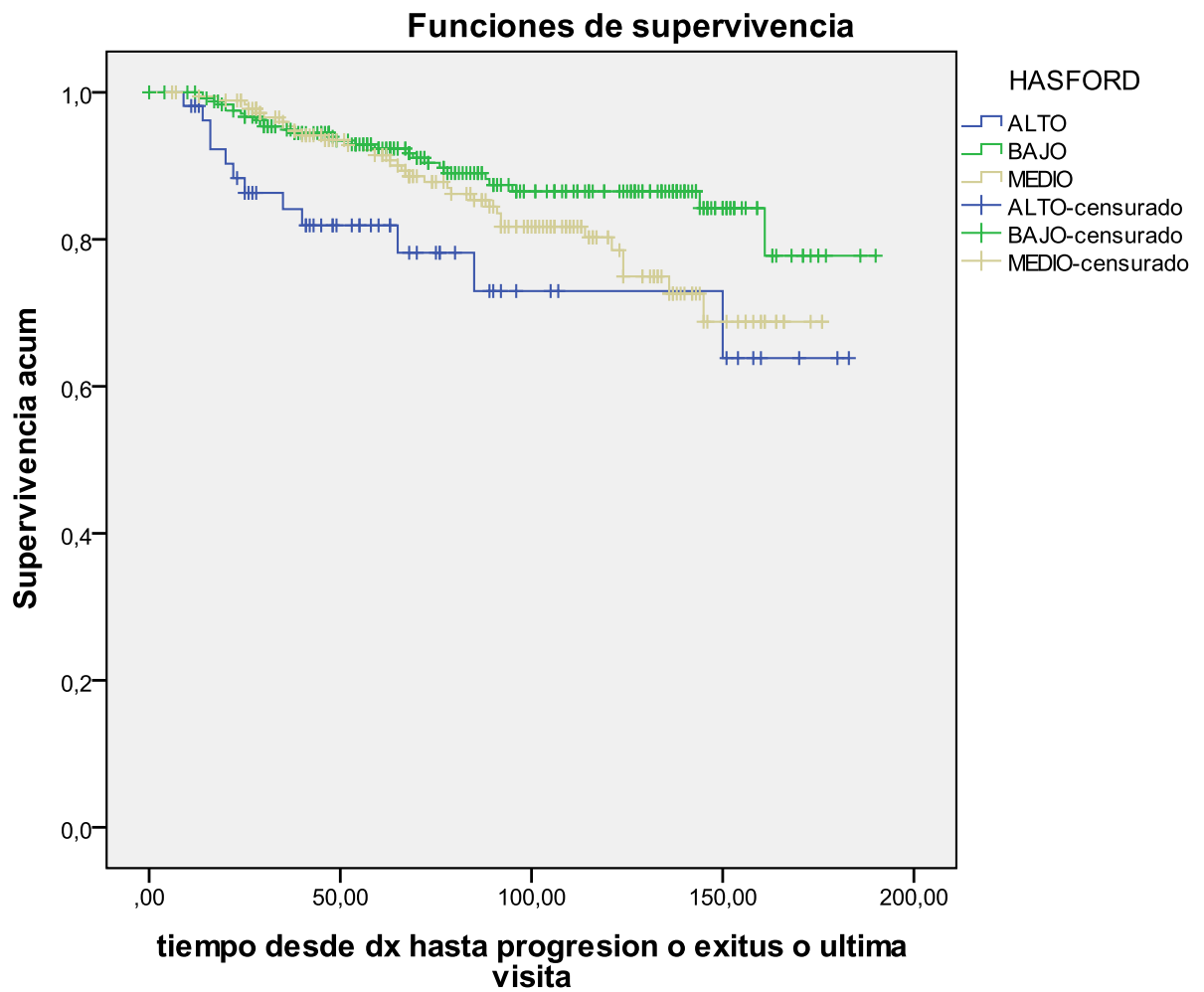
7. Resultados

Supervivencia libre de progresión (SLP) acorde a índice pronóstico de Sokal:



La SLP es menor en los pacientes con índice pronóstico de Sokal alto, de forma estadísticamente significativa (test de Log-rank, $p=0.028$).

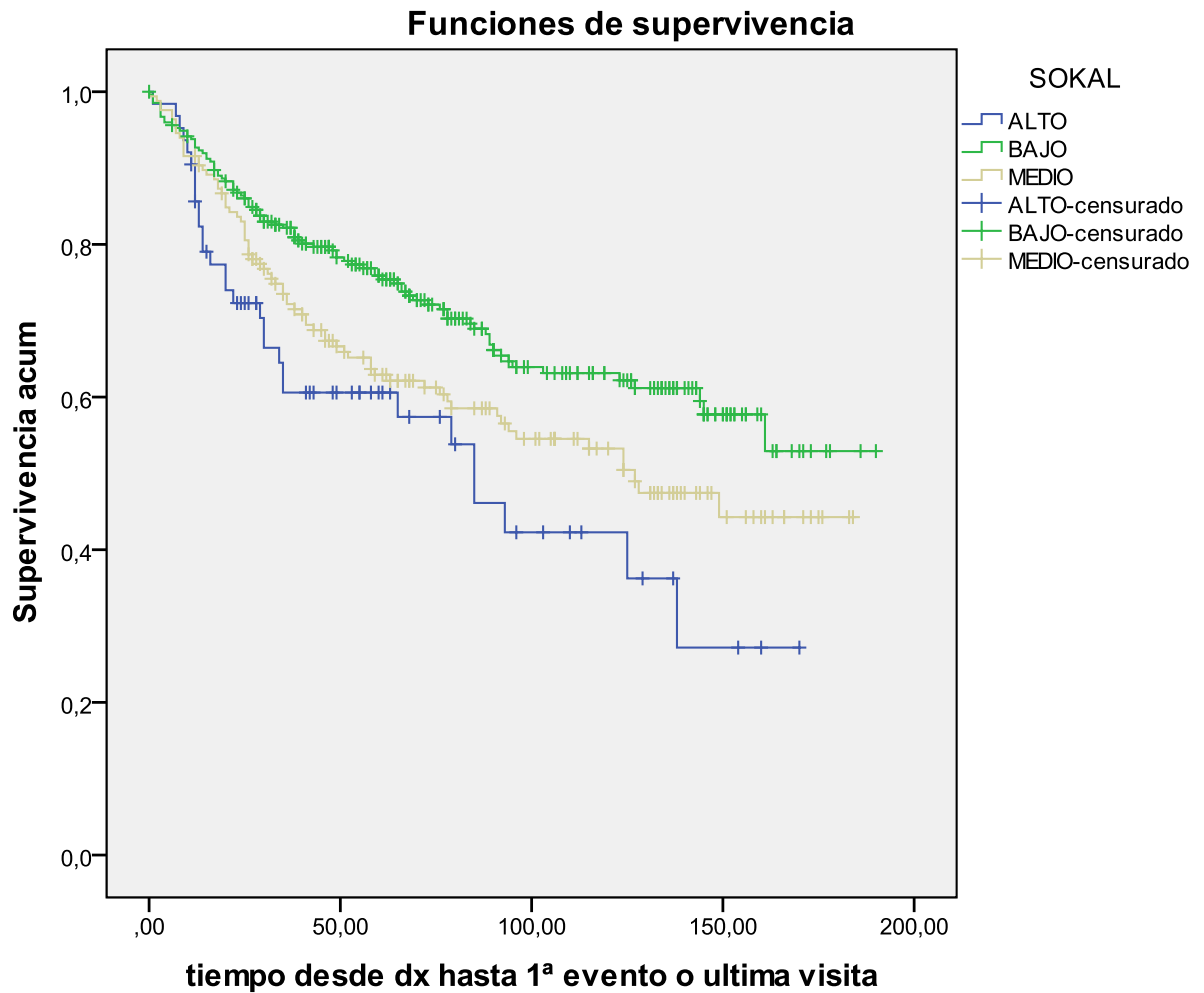
Supervivencia libre de progresión (SLP) acorde a índice pronóstico de Hasford (Euro Score):



La SLP es menor en los pacientes con índice pronóstico Hasford (Euro Score) alto, de forma estadísticamente significativa (test de Log-rank, $p=0.012$).

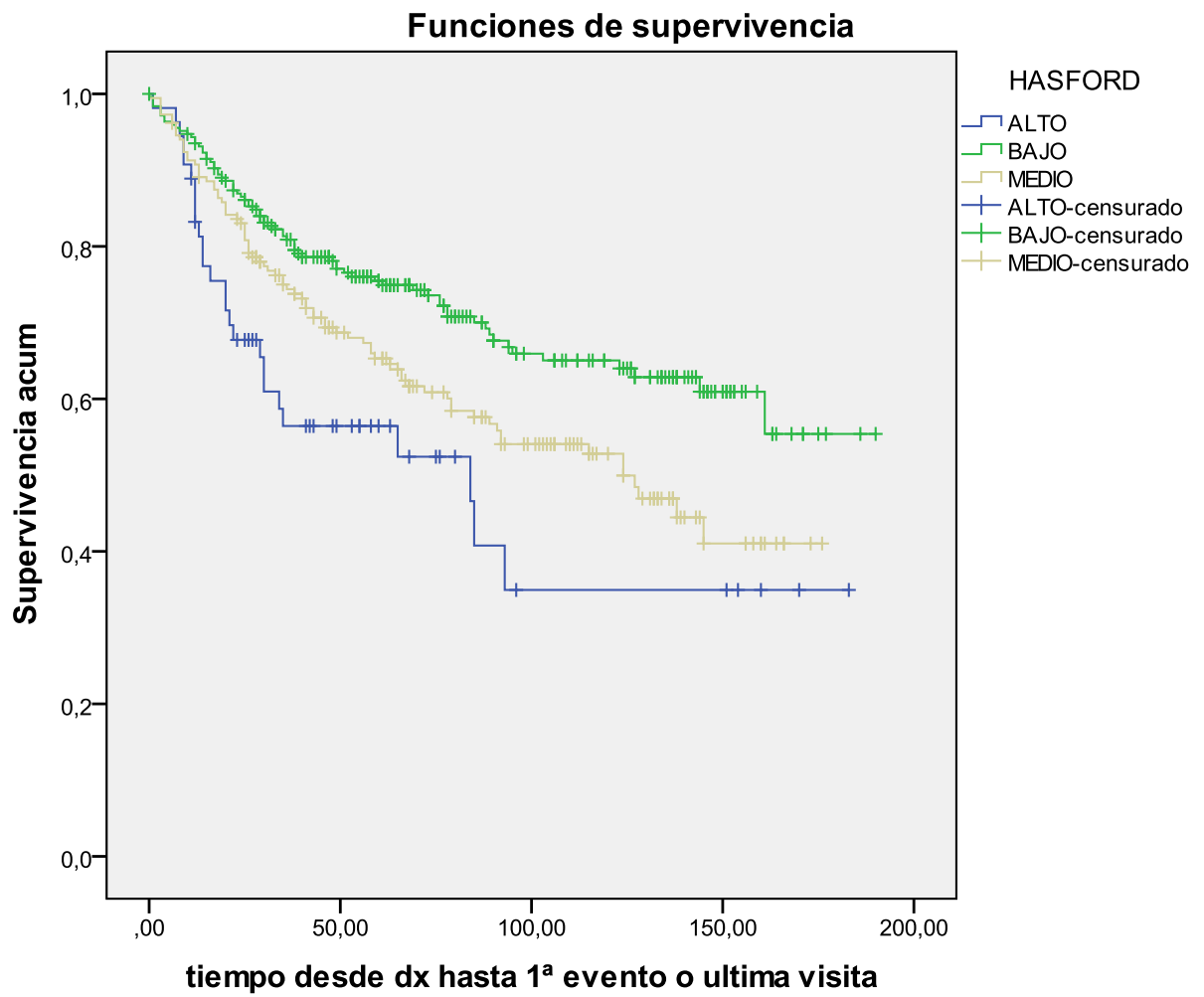
7. Resultados

Supervivencia libre de evento (SLE) acorde a índice pronóstico de Sokal:



La SLE es menor en los pacientes con índice pronóstico de Sokal alto, de forma estadísticamente significativa (test de Log-rank, $p=0.002$).

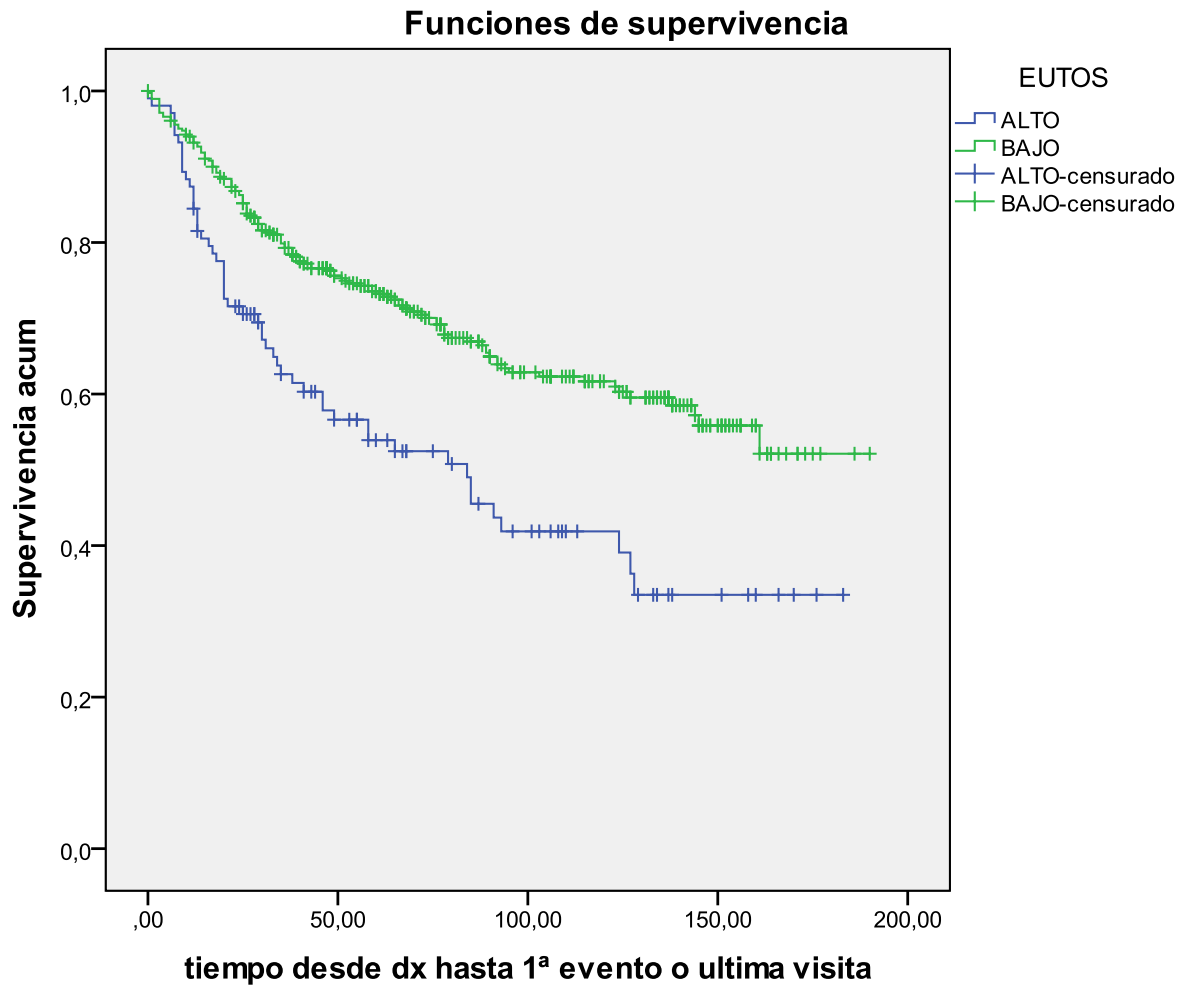
Supervivencia libre de evento (SLE) acorde a índice pronóstico de Hasford (Euro Score):



La SLE es menor en los pacientes con índice pronóstico Hasford (Euro Score) alto, de forma estadísticamente significativa (test de Log-rank, $p=0.001$).

7. Resultados

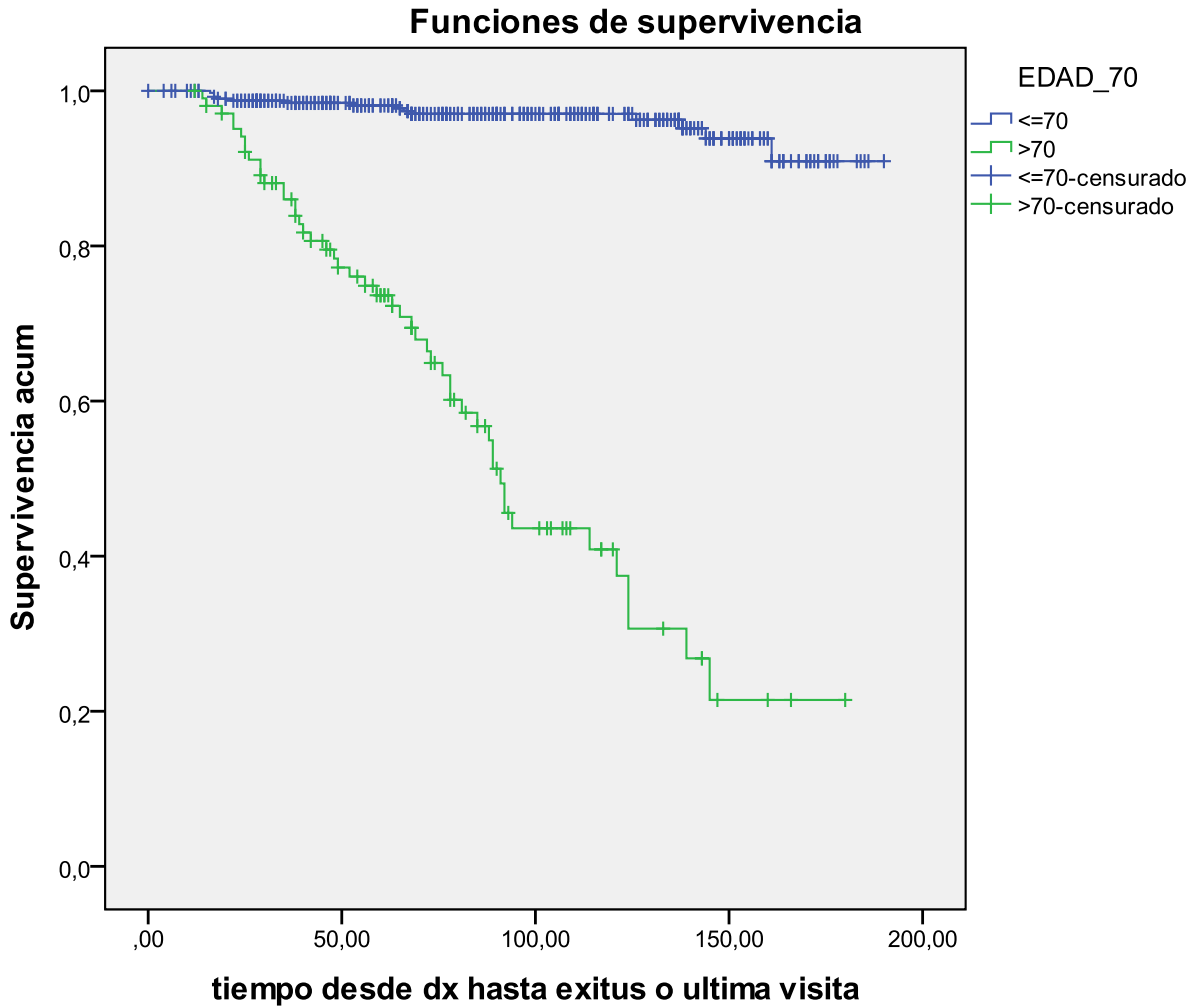
Supervivencia libre de evento (SLE) acorde a índice pronóstico EUTOS:



La SLE es menor en los pacientes con índice pronóstico EUTOS alto, de forma estadísticamente significativa (test de Log-rank, $p < 0.001$).

CURVAS DE SUPERVIVENCIAS DE LA MUESTRA ACORDE A LA EDAD DE DIAGNÓSTICO.

Supervivencia global (SG) considerando la edad del paciente al diagnóstico (\leq o > 70 años):



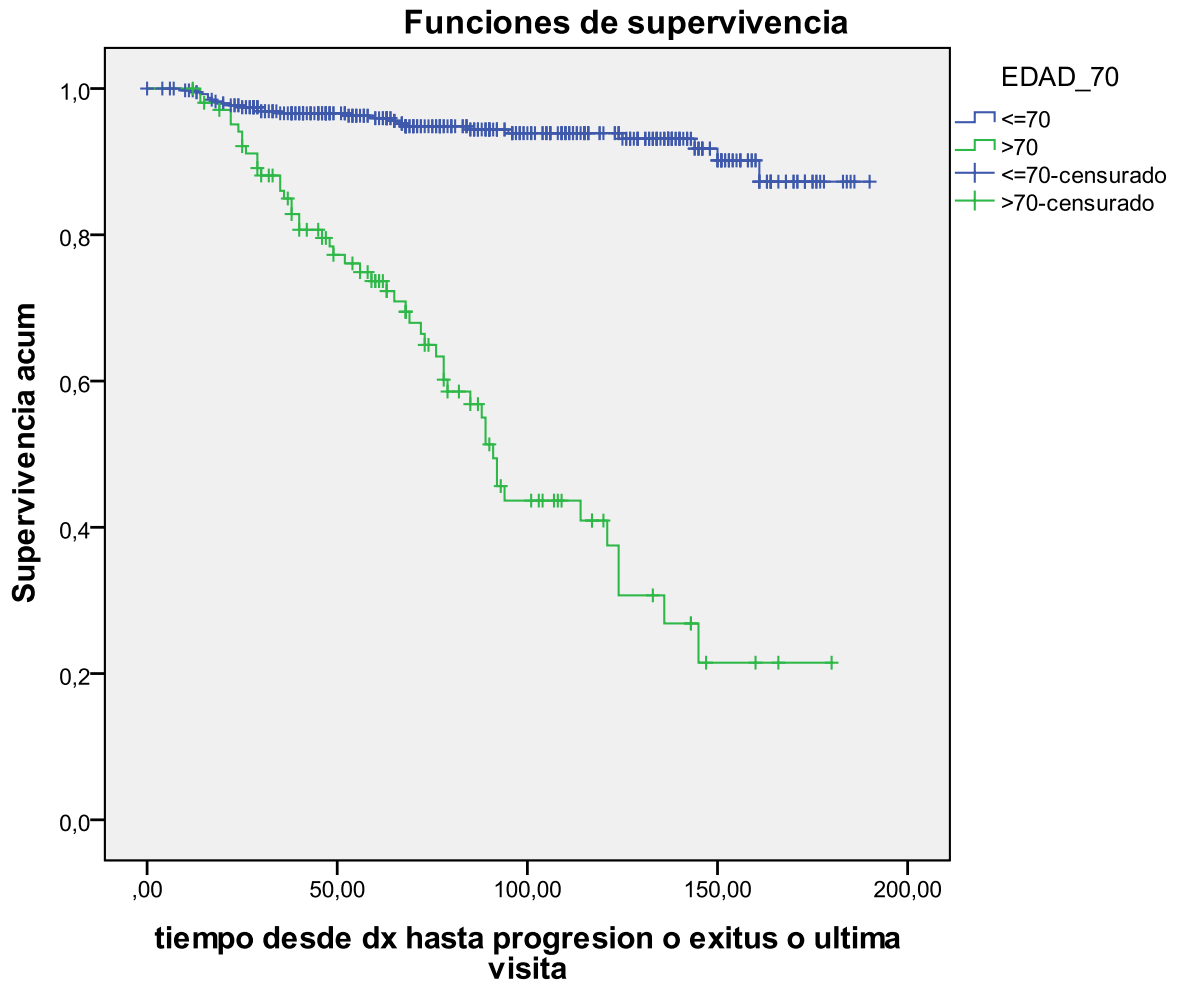
La SG es menor en los pacientes mayores de 70 años, de forma estadísticamente significativa (test de Log-rank, $p < 0.001$).

SG	5 años	10 años
≤ 70 años	98.1%	97%
>70 años	73.6%	40.9%

La probabilidad de SG se reduce al 40.9% a los 10 años en los pacientes mayores de 70 años.

7. Resultados

Supervivencia libre de progresión (SLP) considerando la edad del paciente al diagnóstico (\leq o $>$ 70 años):

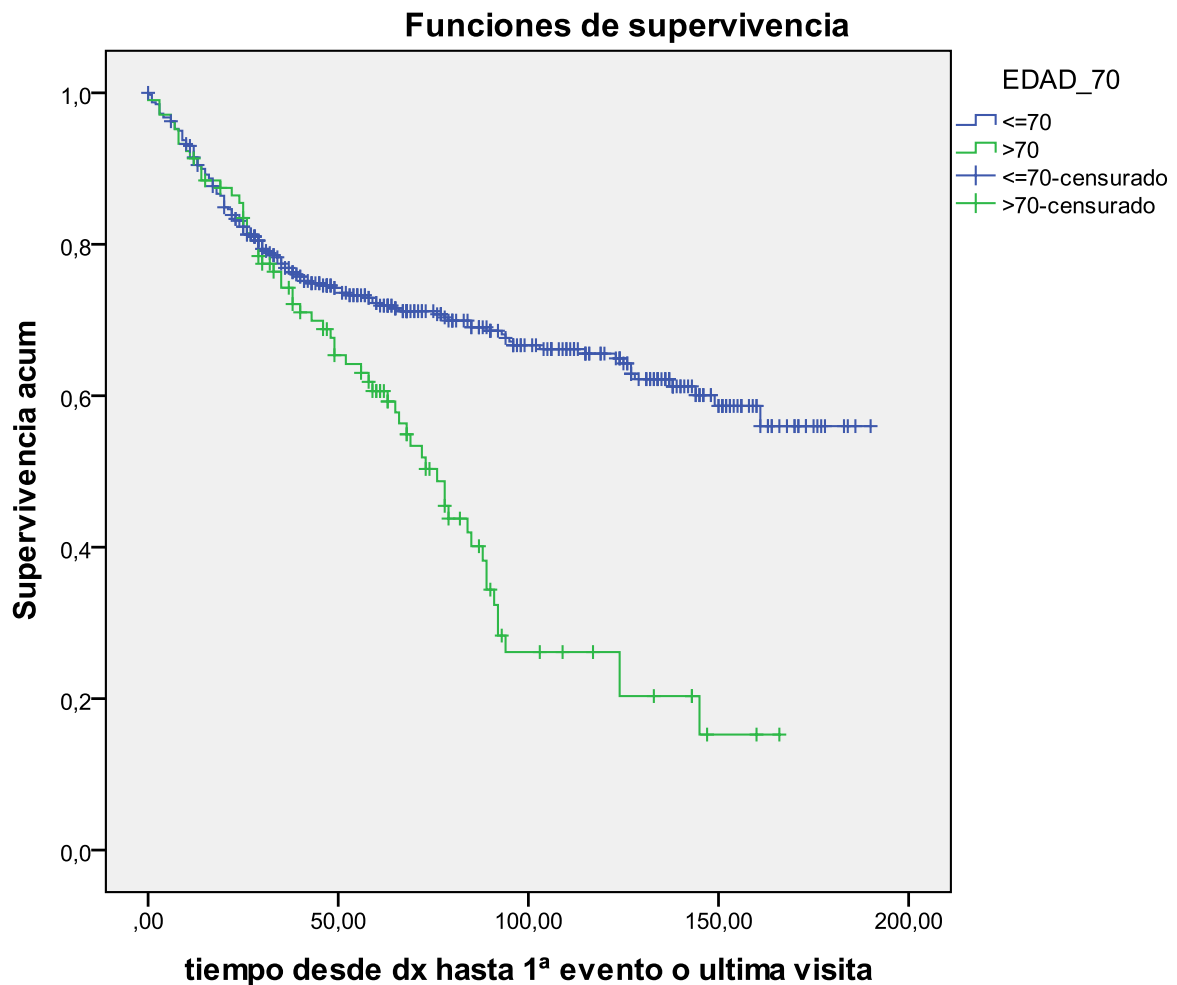


La SLP es menor en los pacientes mayores de 70 años, de forma estadísticamente significativa (test de Log-rank, $p < 0.001$).

SLP	5 años	10 años
≤ 70 años	95.9%	93.9%
> 70 años	73.7%	40.9%

La probabilidad de SLP se reduce al 40.9% a los 10 años en los pacientes mayores de 70 años.

Supervivencia libre de evento (SLE) considerando la edad del paciente al diagnóstico (\leq o $>$ 70 años):



La SLE es menor en los pacientes mayores de 70 años, de forma estadísticamente significativa (test de Log-rank, $p < 0.001$).

SLE	5 años	10 años
≤ 70 años	72.2%	65.6%
>70 años	60.6%	26.1%

La probabilidad de SLE se reduce al 26.1% a los 10 años en los pacientes mayores de 70 años.

7. Resultados

Variables asociadas con la supervivencia:

En el modelo de análisis de supervivencia multivariante (modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox), fueron estadísticamente significativas las variables:

- *En Supervivencia Global:*
 - Edad > de 70 años, con un HR de 20.157 y $p < 0.001$.

- *En Supervivencia Libre de Progresión:*
 - Índice pronóstico de Sokal (alto frente a bajo riesgo), con un HR de 3.035 y $p < 0.001$.
 - Edad > de 70 años, con un HR de 11.771 y $p < 0.001$.

- *En Supervivencia Libre de evento:*
 - Tratamiento de primera línea (Imatinib frente a ITK2G), con un HR de 1.927 y $p = 0.038$.
 - EUTOS score (alto frente a bajo riesgo), con un HR de 1.947 y $p < 0.001$.
 - Edad > de 70 años, con un HR de 2.042 y $p < 0.001$.

*8. Implicaciones presentes,
futuras y discusión*

8. IMPLICACIONES PRESENTES, FUTURAS Y DISCUSIÓN.

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), la epidemiología es la disciplina científica encargada del estudio de la distribución y los determinantes de estados o eventos, particularmente de enfermedades, relacionados con la salud y su aplicación en el control de enfermedades y otros problemas de salud relacionados en las poblaciones humanas, lo que confiere una extrema importancia en la salud pública y las ciencias clínicas¹⁹⁹.

El estudio de la distribución de las enfermedades en una población determinada aumenta considerablemente su valor, ya que dicho estudio refleja la medida de frecuencia y la variación de un fenómeno en uno o varios grupos de población a lo largo del tiempo, en diferentes lugares o diferentes tipos de individuos¹⁹⁹.

Para los profesionales de la salud, el conocimiento acerca de la epidemiología en un campo determinado cobra vital importancia, haciéndoles mejores clínicos por la ayuda en la precisión diagnóstica que el conocimiento acerca de la distribución y los determinantes sociales de una enfermedad le pueden aportar.

Por este motivo, se entiende a la epidemiología como una disciplina básica de la salud pública y de la medicina clínica, porque sus conocimientos pueden y deben ser aplicados al control de problemas de salud en ambos campos.

Estas aplicaciones de la epidemiología permiten su clasificación en epidemiología general o de salud pública y la epidemiología clínica. La evolución natural de una enfermedad es el conjunto de sucesos que van desde que un sujeto o grupo de ellos resulta expuesto a las primeras causas de una enfermedad hasta que la misma se desarrolla y finalmente se resuelve con la curación total, la curación con secuelas o la muerte.

La epidemiología de salud pública estudia la primera parte de la cadena de sucesos, es decir, frecuencia y distribución de la enfermedad y sus determinantes, factores de riesgo o factores de protección. Para esto, se fija en sujetos sanos, que generalmente viven en la comunidad, a los que sigue para observar como desarrollan la enfermedad.

La epidemiología clínica estudia la frecuencia y distribución de las consecuencias de la enfermedad y sus determinantes, los factores pronósticos. Para ello, suele fijarse en sujetos ya enfermos a los que mide posibles factores pronósticos y los sigue para observar la evolución de la enfermedad¹⁹⁹.

Para los epidemiólogos, medir el pronóstico de una enfermedad es relativamente fácil pues sería suficiente el seguimiento a lo largo del tiempo a un grupo de sujetos para estimar su supervivencia. La creación de registros epidemiológicos, facilitaría la información periódica sobre la supervivencia de la enfermedad a estudio y su mejora a lo largo de los años, como consecuencia principalmente de los avances tecnológicos y la mejor asistencia sanitaria¹⁹⁹.

Como ya ha sido puesto de manifiesto con anterioridad, a pesar del avance clínico, terapéutico y pronóstico de la LMC a día de hoy, poco es conocido acerca de la epidemiología de esta hemopatía, que podría considerarse “rara” desde el punto de vista de su poca tasa de incidencia.

Debido al drástico cambio en el curso natural de la enfermedad tras la introducción de los fármacos ITKs en el tratamiento de los pacientes con LMC FC, por los excelentes resultados de supervivencia tanto global como libre de progresión a fases avanzadas de la enfermedad, se espera que aumente la prevalencia de pacientes en torno a un 10% anual en los países desarrollados, con su consiguiente repercusión en los sistemas de sanidad y sus respectivas políticas de salud pública.

Uno de los grandes inconvenientes en cuanto al estudio epidemiológico de la LMC es que la información acerca del curso de la misma, se basa fundamentalmente en los resultados de los tratamientos de los ensayos clínicos, que son con una alta frecuencia patrocinados por las distintas compañías farmacéuticas.

Así mismo, los estrictos criterios de inclusión y exclusión (fundamentalmente la edad y presencia de comorbilidades) de los pacientes en este tipo de ensayos clínicos, también limita el acceso a información real de las características basales o incidencia de la enfermedad en cuestión. Conocido es por ejemplo, como la mediana de edad de los pacientes de nuevo diagnóstico es de 10 a 15 años inferior en las series reportadas en los ensayos clínicos en comparación con las series de los distintos registros epidemiológicos³⁷.

Es por todo esto que, aunque sean grandes muestras, los pacientes con LMC que participan en los ensayos clínicos, no podrían considerarse representativos de los pacientes típicos tratados por los hematólogos en la práctica clínica habitual en vida real, lo que conlleva una baja disponibilidad de información sobre la incidencia, prevalencia y características basales de los pacientes con LMC que no participan en ensayos clínicos de tratamiento.

8. Implicaciones presentes, futuras y discusión

En la práctica clínica habitual, en la vida real, no existen los criterios de inclusión y exclusión en el tratamiento de un paciente con LMC FC, y los resultados en salud de los pacientes dependerán, no solo de la relación médico-paciente basada en una confianza que garantice la mejor de las adherencias a la terapia, si no también a la elección de la primera, segunda, tercera y sucesivas líneas de tratamiento, en los pacientes cuyo seguimiento muestren intolerancia o resistencia a los distintos ITKs utilizados.

Para todo sistema de salud, y por su repercusión en cuanto a planificación sanitaria y la gestión de recursos, debería ser un objetivo prioritario el conocer la incidencia y prevalencia real de la LMC y las características basales de los pacientes diagnosticados independientemente de su participación en un ensayo clínico. Este objetivo sería imposible de llevar a cabo sin la creación de registros epidemiológicos de base poblacional.

Hasta la constitución del Grupo Andaluz de Síndromes Mieloproliferativos Crónicos en el seno de la Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia, con su sección del Grupo Andaluz de Leucemia Mieloide Crónica (GALMC), y sin guías de consenso en el manejo y tratamiento de los pacientes con LMC de amplio y consistente consenso, los hematólogos de la comunidad autónoma andaluza no tenía forma de homogeneizar ni dimensionar la práctica clínica habitual en torno a la LMC.

Para los integrantes del GALMC, se priorizó como objetivo principal la creación de un registro de base poblacional con el que dimensionar la LMC en Andalucía, aproximar la incidencia real de la enfermedad, conocer las características basales de los pacientes antes de comenzar su tratamiento específico (distribución por rangos de edad, género, índices pronósticos, exposición a radiación o tóxicos medioambientales...). Crear una herramienta útil en el manejo y control de los pacientes con LMC en Andalucía, que permita homogeneizar y comparar resultados entre las distintas provincias y con el resto de registros a nivel nacional e internacional.

El protocolo de este estudio observacional ambiprospectivo fue escrito y aprobado según las regulaciones de los comités éticos de los Hospitales Universitarios Virgen de las Nieves de Granada y Virgen de la Victoria de Málaga. Como ha sido explicado, en este sentido, el RALMC y sus proyectos asociados se llevan a cabo de acuerdo con las recomendaciones para Proyectos de Investigación y la Declaración de Helsinki, y la legislación española en materia de Proyectos de Investigación vigente a fecha de su creación. El protocolo del estudio además fue revisado y aprobado por el Comité Autonómico de Ensayos Clínicos de Andalucía en el año 2006 (Código CCAA-A-LMC-2006-01, versión de

protocolo, hoja de información al paciente y consentimiento informado Versión Febrero 2006).

Desde el GALMC, se ofreció la participación a todos los hospitales de Andalucía, propios del SSPA como del sistema sanitario privado, sin limitación de centros participantes. En este sentido, la colaboración por parte de los centros del SSPA fue inmensamente mayor que los del sistema sanitario privado, con tan solo un centro participante en la provincia de Granada.

El diseño del estudio permitía la inclusión de todo paciente mayor de 14 años que aprobaba mediante firma expresa del consentimiento informado su participación en el registro. Se descartaron desde el principio los pacientes menores de 14 años, por ser mayoritariamente tratados en los Servicios de Pediatría del SSPA.

Limitaciones del estudio.

Aunque el Registro cuenta con un facultativo especialista en Hematología como coordinador del mismo, son los propios investigadores participantes, los que altruistamente se encargan de la labor de información del estudio al paciente, su inclusión y actualización de los resultados terapéuticos y *status* de los mismos en cuanto a supervivencia.

El proyecto del RALMC no lleva asociada remuneración económica alguna, y su mantenimiento y correcta evolución, depende de la propia implicación de los hematólogos investigadores y su equipo.

Las limitaciones económicas y logísticas pueden constituir un verdadero *hándicap* en el desarrollo del estudio. No es frecuente que los centros investigadores de nuestra comunidad, desde hospitales de tercer nivel y generales a hospitales de ámbito comarcal, tengan consolidados equipos de investigación, con plantillas numerosas y especializadas en la labor de *datamanagers* y menos aún, con formación específica en LMC.

En este sentido, hemos percibido cómo los centros hospitalarios con menor área sanitaria como los hospitales comarcales, o los Servicios o Unidades de Gestión Clínica, cuyo interés por las neoplasias mieloproliferativas crónicas les han llevada a la creación de Unidades o Secciones específicas de LMC, han sido mucho más participativos en la inclusión y seguimiento de los pacientes de su área en el RALMC.

8. Implicaciones presentes, futuras y discusión

Y esto quedó reflejado en el trabajo realizado por el GALMC y la Sociedad Andaluza de Calidad Asistencial (SADECA) en 2014, *“la calidad en la atención a pacientes con LMC: indicadores de calidad y seguridad”*. El objetivo del proyecto fue la construcción de una herramienta que permitiera monitorizar la calidad y seguridad de la atención a pacientes con LMC, proyecto colaborativo, fruto del conocimiento y experiencia de profesionales de prestigio en el campo de la Hematología y la Farmacología, con un riguroso soporte metodológico en las diferentes fases del proyecto de más de 10 meses de duración.

En el capítulo “Indicadores de Estructura” del documento, quedó consensuado que deberían ser incluidos como indicadores de calidad, disponer de unidades con profesionales hematólogos con formación actualizada en LMC, disponer de unidades/servicios clínicos de apoyo con conocimientos específicos para la asistencia de los pacientes con LMC, disponer de una consulta especializada que centralice todos los pacientes con LMC del centro y la existencia de un registro epidemiológico de base poblacional de pacientes con LMC.

Otros aspectos importantes a tener en cuenta en cuanto a la limitación metodológica de nuestro registro serían, en primer lugar, que en España, la LMC no es una enfermedad de declaración obligatoria, que la participación de los pacientes en el RALMC es absolutamente voluntaria y es obligado su consentimiento expreso para su inclusión en el mismo así como su eliminación del mismo si el paciente expresa su deseo. También, aunque en menor medida, no hemos tenido acceso a los pacientes con LMC menores de 14 años, que por lo general en nuestra comunidad son tratados y monitorizados por los Servicios o Unidades de Gestión Clínica de Pediatría, ni a los pacientes tratados y monitorizados en el sistema sanitario privado, si bien, podríamos asumir que tanto la baja incidencia en menores de 14 años, como la minoritaria prevalencia de pacientes de los centros privados, no debería mermar los resultados de nuestro estudio.

En cuanto a la centralización de muestras y resultados para la determinación de las respuestas citogenética y molecular, los centros hospitalarios andaluces, no tienen a día de hoy ningún laboratorio o centro de referencia receptor de todas las muestras a analizar, si bien, podemos extrapolar los resultados por ejemplo de respuestas moleculares, por conocer cómo los Servicios o Unidades de Biología Molecular o Inmunología, mayoritariamente, trabajan con el sistema automatizado de detección de BCR- ABL1 GenXpert de Cepheid.

Tampoco, y a pesar de la publicación de la Guía de tratamiento y monitorización del paciente con LMC del GALMC de 2012, la elección del tratamiento de primera línea, el tratamiento en segunda línea por intolerancia o ineficacia al tratamiento

inicial, la terapia elegida en función de la edad del paciente, sexo o índices pronósticos, los hematólogos andaluces tiene total libertad para aplicar sus conocimientos, experiencia y metodología en su práctica clínica habitual, lo que se traduce en la no homogeneidad absoluta, por ejemplo en los pacientes tratados en primera línea con Imatinib comparado con los tratados con ITK2G (Nilotinib y Dasatinib).

Acerca de las características de la muestra de pacientes del RALMC:

Presentamos en nuestra serie, 505 pacientes diagnosticados de LMC FC, introducidos y seguidos correctamente en el RALMC, con sus características basales, índices pronósticos, actualización de sus respuestas, cambios de tratamiento por intolerancia o resistencia, progresión a fases avanzadas de la enfermedad y *status* en el momento de corte del estudio en vivos o *exitus*.

Las características basales de los pacientes diagnosticados de LMC FC en Andalucía es muy similar a las descritas en la literatura científica, propia de una región que forma parte de un país desarrollado.

En cuanto a la edad del diagnóstico, la mediana de edad es de 55 años (55 años en varones y 55.5 años en mujeres), 55.2% de varones y 44.8% de mujeres, con una ratio varón/mujer de 1.23 casos en varones por cada caso en mujer.

La distribución por índice pronóstico de Sokal es bajo 275 (54.5%), intermedio 166 (32.9%), alto 63 (12,5%) y 1 desconocido (0.2%); índice pronóstico de Hasford (Euro Score) bajo 248 (49.1%), intermedio 184 (36.4%), alto 54 (10.7%) y 19 desconocidos (3.8%); índice pronóstico EUTOS bajo 383 (75.8%), alto 103 (20.4%) y 19 desconocidos (3.8%).

Estos datos son comparables a la serie de 2904 pacientes del registro EUTOS publicada por Hoffmann *et al* en 2015, con una mediana de edad al diagnóstico de 55 años (55 en varones y 57 en mujeres) y una ratio varón/mujer de 1.16 casos en varones por cada caso en mujeres. En el registro europeo se reportó un 24.7% de Sokal alto y un 34.% de Sokal bajo; Hasford (Euro Score) bajo en el 37.4% de los pacientes y alto en el 10.8% de los mismos y 11.8% de pacientes con EUTOS Score alto³².

En este sentido, nuestra serie es estrictamente similar en cuanto a distribución según Hasford (Euro Score), presentando casi el doble de pacientes de alto riesgo según EUTOS Score pero con algo menos de la mitad de pacientes de alto riesgo según índice de Sokal.

8. Implicaciones presentes, futuras y discusión

Hay que tener en cuenta, que en el estudio del registro europeo EUTOS se toma como población española, los 7.942.014 habitantes que conformaban la población a estudio de las comunidades autónomas de Madrid, Castilla la Mancha y Aragón. El estudio se llevó a cabo durante una mediana de seguimiento de 35 meses (32-35), reportándose un total de 249 pacientes (145 varones y 104 mujeres) con una ratio 1.39 casos en varones por cada caso en mujeres. El 58.2% fueron varones y 41.8% mujeres con una mediana de edad de la serie española de 54 años (51 años en varones y 56.5 años en mujeres).

La serie de pacientes del registro EUTOS reportados por España, presenta así mismo una distribución muy similar a la del RALMC en cuanto a su distribución por índices pronósticos, distribución descrita como notablemente diferente al resto de países europeos participantes en el estudio: Sokal bajo 47.3% y Hasford Euro Score bajo en 48.7% de los pacientes. Por otro lado, los pacientes españoles también constituyen la excepción en cuanto a su distribución por índice pronóstico Sokal alto, con un 12.6% de los pacientes, exactamente igual que los pacientes del RALMC (12.5%).

El estudio EUTOS concluye para estos resultados, que en países con estas notables diferencias como España o Reino Unido, puede que los pacientes con LMC se presenten con estas características basales o simplemente se reportan los casos diagnosticados en tiempos diferentes en el curso de la LMC con respecto a los otros países participantes. En este sentido, podríamos aventurar una menor proporción de pacientes diagnosticados en el RALMC y en la población española del registro EUTOS, por un sistema sanitario preparado, aleccionado y entrenado en el diagnóstico precoz de una hemopatía tan característica como la LMC.

Podemos concluir entonces que las características basales de los pacientes del RALMC, son equiparables en cuanto a distribución de género, edad mediana al diagnóstico, proporción de varones y mujeres con ratio a favor del paciente varón y distribución según índices pronósticos a los reportados en la serie española del registro europeo EUTOS.

Así mismo, llama la atención la baja mediana de edad al diagnóstico de la serie publicada por Casado *et al*²⁰⁰, en ASH 2015, comparada con la edad mediana al diagnóstico del RALMC. El RELMC reporta en esta serie una mediana de edad de 41 años (14-91). Las distribuciones de riesgo fueron similares al RALMC en cuanto a Sokal y Hasford Euro Score, con la mitad de pacientes en alto riesgo de escore EUTOS en comparación con nuestra serie del RALMC.

Conocemos que las características basales de los pacientes que participan en los ensayos clínicos propios de la industria farmacéutica no pueden llegar a

representar las características reales de los pacientes tratados en nuestra práctica clínica habitual.

Esto se refleja por ejemplo en la mediana de edad de los pacientes participantes en los ensayos clínicos IRIS (51 años), TOPS (47), ENESTnd (47), DASISION (46-49), y BELA (47-48).

En todos ellos, la proporción de pacientes varones ronda el 57% (56.1-59%), demostrando, como en la serie del RALMC, la mayor proporción de nuevos diagnósticos en varones con respecto a mujeres.

En cuanto a distribución por índices pronósticos, nuestra serie del RALMC puede equiparse a los pacientes del ensayo clínico IRIS, con índice Sokal bajo 50.3% (frente 54.5%) y Hasford (Euro Score) bajo 45.1% (frente 49.1%) y alto 10.1% (frente 10.7%).

Acerca de la incidencia de la LMC en Andalucía:

El conocimiento de la incidencia de nuevos casos de LMC en nuestra comunidad subraya la importancia del establecimiento y mantenimiento de los registros de base poblacional, esenciales en la planificación sanitaria, manejo de la enfermedad y gestión de recursos.

El estudio del RALMC, establece una tasa bruta de incidencia acumulada en Andalucía de 0.87 casos por 100.000 habitantes/año, exactamente igual que la tasa de incidencia ajustada a población europea estándar.

Por sexo, la tasa bruta de incidencia en hombres es de 0.99 casos por 100.000 habitantes/año (1.01 casos ajustada a población europea estándar) y 0.73 casos por 100.000 habitantes/año en mujeres (0.71 casos ajustada a población europea estándar).

Estas tasa global de incidencia en Andalucía se distribuye provincialmente desde los 0.67 casos de la provincia de Cádiz a los 1.04 casos en la provincia de Granada.

Razonablemente se puede afirmar, que la incidencia de la LMC en nuestra comunidad, no está sesgada por una distribución provincial no homogénea, ya que se ha hecho un estudio en el capítulo 3, donde se expone la distribución por rangos de edad y género similar en las 8 provincias andaluzas.

Es por esto que podríamos confirmar con gran seguridad, que la baja tasa de incidencia fundamentalmente en las provincias de Cádiz, Córdoba (0.71 casos, tasa ajustada a población europea estándar), y Sevilla (0.83 casos, tasa ajustada a

8. Implicaciones presentes, futuras y discusión

población europea estándar), está justificada por la escasa participación de los centros de esas provincias a la hora de reportar los nuevos diagnósticos anualmente, ya sea por dificultad en la inclusión por negación del paciente a participar, por razones logísticas (falta de ayuda de personal investigador, *data-managers...*). Afirmamos pues, que residir en estas provincias, no es un factor protector a la hora de poder desarrollar una LMC FC.

Sin embargo, conocemos que son las provincias de Granada, Málaga y Jaén las que reportaron prácticamente la totalidad de todos los pacientes diagnosticados entre 1 de Enero de 2005 y 31 de Diciembre de 2011, salvo los pacientes del sistema sanitario privado de estas provincias. A pesar de esto, la tasa bruta de incidencia acumulada reportada con la suma de nuevos diagnósticos de estas tres provincias (198) es de 0.98 casos por 100.000 habitantes/año (0.97 casos ajustada a población europea estándar), por lo que podríamos estimar la tasa de incidencia acumulada bruta y ajustada a población europea estándar en Andalucía, muy próxima a 1 caso por 100.000 habitantes/año.

El estudio de registro europeo EUTOS de pacientes con LMC, recopiló 2904 nuevos casos de LMC en 20 países de Europa (contando como población española la descrita anteriormente), con una base poblacional de 92.5 millones de habitantes y un periodo de observación con una mediana de 39 meses, reportando una tasa bruta de incidencia acumulada en pacientes mayores de 20 años, de 0.99 casos por 100.000 habitantes/año (0.96 casos, tasa de incidencia ajustada a población europea estándar)³².

En este sentido, la tasa de incidencia de la LMC en Andalucía es razonablemente comparable a la tasa de incidencia europea reportada por el registro EUTOS.

Por países, las tasas de incidencia ajustadas a población europea estándar (en casos por 100.000 habitantes/año), variaron desde los 0.70 casos de Polonia y Austria a la tasa máxima de Italia con 1.28.

Los casos reportados como nuevos diagnósticos en España, y que solo participaron las comunidades autónomas de Madrid, Castilla La Mancha y Aragón, dieron una tasa de incidencia global en nuestro país de 1.06 casos, incidencia muy similar a la tasa del RALMC.

Así pues, la tasa de incidencia ajustada a población europea estándar del RALMC sería comparable también a países como Croacia (1.10), Chipre (0.98), Francia (0.93), Alemania (1.1) Holanda (0.94), Eslovaquia (1.08) o Suecia, donde a partir del 2002, todos los diagnósticos de LMC tienen que ser reportados por ley²⁰¹, y

cuya tasa de incidencia en el registro europeo EUTOS fue de 0.96 casos por 100.000 habitantes/año.

En nuestra serie del RALMC, la tasa de incidencia ajustada a población europea estándar en pacientes varones fue un poco mas baja que en la población española del registro europeo EUTOS (1.01 frente 1.31) al igual que en el caso de las mujeres (0.71 frente 0.81), aunque se sigue demostrando la mayor tasa de incidencia en hombres que en mujeres.

En este sentido, la tasa de incidencia en mujeres del RALMC es más homogénea a la del resto de países que participaron en el registro EUTOS, distando ampliamente de las tasas de incidencia en varones reportados por países como Croacia (1.30), Chipre (1.33), República Checa (1.36), Estonia (1.74), o Italia (1.4).

Acerca de los resultados terapéuticos y curvas de supervivencia de la LMC en Andalucía:

Como ya ha sido explicado con anterioridad, los tratamientos y resultados en salud de pacientes con LMC están basados habitualmente en los ensayos clínicos realizados por las compañías farmacéuticas y de sociedades científicas, donde los pacientes son escrupulosamente seleccionados en base a unos criterios de inclusión y exclusión muy estrictos. En la práctica clínica habitual, no hay criterios de inclusión o exclusión, siendo el propio hematólogo con la decisión compartida con el paciente, los encargados de consensuar la primera línea de tratamiento en base a su experiencia en el manejo de los fármacos ITKs, comorbilidades del paciente, objetivo primario con el tratamiento...

Nuestra serie de pacientes refleja la experiencia del GALMC en el manejo, monitorización y resultados en los pacientes con LMC en nuestra comunidad. El médico responsable tiene absoluta libertad para decidir el tratamiento correspondiente a su paciente, habitualmente, siguiendo unas guías de recomendación consensuadas nacional o internacionalmente.

Los pacientes con intolerancia o resistencia a la primera línea de tratamiento pueden ser rescatados con segundas, terceras, cuartas líneas de tratamiento ITK, o incluso someterse a un trasplante de progenitores hematopoyético, sin estandarización de qué tratamiento ITK se debe obligatoriamente utilizar en primera o sucesivas líneas.

Esta disparidad a la hora de tratar a los pacientes en vida real, dificulta la comparación con series nacionales o internacionales, debido a la escasa literatura científica en este aspecto.

8. Implicaciones presentes, futuras y discusión

El GELMC publicó en ASH de 2015 el abstract²⁰⁰, “*Real Life Long-Term Survival Analysis in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Treated with Tkis in Spain*”, la mayor serie de pacientes tratados en práctica clínica habitual por LMC FC. Reportaron 696 pacientes divididos en 4 grupos: 176 pacientes tratados con interferón seguido de Imatinib o ITK2G, 340 pacientes tratados sólo con Imatinib, 131 pacientes tratados con Imatinib y rescatados con ITK2G por resistencia o intolerancia y 49 pacientes tratados en primera línea.

En nuestra serie, los 505 pacientes han sido tratados exclusivamente con ITKs. No fueron recogidos pacientes tratados previamente con interferón.

La SG de la serie del GELMC fue del 80% a los 10 años, muy similar a la serie del GALMC del 85%, si bien no se publicó la supervivencia relacionada con la leucemia o SG atendiendo a muertes por LMC, que en nuestra serie fue del 97.2%.

A diferencia del estudio del RELMC, en el estudio univariante de variables asociadas con la SG, tan solo el tratamiento ITK se relacionó de forma estadísticamente significativa (imatinib frente ITK2G), sin asociación con los índices pronósticos de Sokal, Hasford Euro Score, EUTOS ni EUTOS LT (no calculado en los pacientes del RALMC) y la edad al diagnóstico (mayores de 70 años).

Sin embargo, en la supervivencia relacionada con la leucemia, sí estuvo asociado de forma estadísticamente significativa el índice pronóstico de Sokal (alto frente intermedio o bajo) en la serie del RALMC.

En el análisis multivariante del estudio de Casado *et al*²⁰⁰, sólo los índices pronósticos de Sokal, EUTOS LT y la edad de los pacientes al diagnóstico (mayores de 70 años) fueron variables asociadas a SG. En nuestra serie, sólo la edad de los pacientes fue asociada con la SG en el estudio multivariante, aunque el estudio estadístico pone de manifiesto el mayor riesgo de *exitus* en pacientes tratados con Imatinib frente a ITK2G.

El escaso número de eventos *exitus*, dificulta el estudio de variables relacionadas con la SG, sin que podamos por ello tener una razón que explique las diferencias, salvo que pudiera tratarse del mayor número de *exitus* en la serie del RELMC (91 frente 63) aunque el porcentaje en las dos series fuera comparable (13% frente 12.5%).

Y muy significativamente en este sentido, estarían las diferencias en cuanto a la mediana de edad de los pacientes de la serie del GELMC, sorprendentemente baja de 41 años (14-91) en comparación con nuestra serie del RALMC, para ser un estudio de pacientes en vida real, lo que podría condicionar las diferencias en cuanto a las variables relacionadas con SG, a parte no solo de la edad del

diagnóstico de la enfermedad, que como hemos reflejado en nuestro estudio, es la única variable y con gran peso relacionada con SG en el análisis multivariante.

Además, tendríamos que tener en cuenta que los pacientes con fracaso terapéutico a la primera línea de tratamiento, son rescatados mayoritariamente con ITK2G, lo que también podría justificar que el tipo de ITK utilizado en primera línea no haya sido una variable relacionada con la SG aunque en el estudio estadístico, el riesgo de *exitus* en los pacientes tratados con Imatinib es 2.65 veces mayor que los tratados con ITK2G en primera línea.

Al igual que en la serie del RELMC, los pacientes con LMC FC mayores de 70 años, disminuyen drásticamente su tasa de SG, 50% a los 8 años en el RELMC y 40.9% a los 10 años en la serie del RALMC, con *exitus* mayoritariamente no relacionados con la LMC en ambas series.

No hemos podido validar con los datos del RALMC, el índice pronóstico EUTOS LT en vida real, por no haber sido calculado en nuestra serie.

Otra gran serie de pacientes tratados en vida real fue publicada muy recientemente por Castagnetti *et al*²⁰² en Enero de 2017. En la serie del grupo italiano, se analizaron 236 nuevos diagnósticos de pacientes con LMC FC tratados con ITKs de dos regiones de Italia de forma prospectiva.

Se analizan los resultados terapéuticos de los pacientes tratados con Imatinib en primera línea, excluyéndose del mismo los pacientes tratados con ITK2G de inicio. Al igual que en la serie del RALMC, un 38% de los pacientes tratados con Imatinib tienen que cambiar su tratamiento a un ITK2G (14% por intolerancia y 24% por resistencia o fracaso terapéutico). En nuestra serie, un 30.8% de los pacientes tratados con Imatinib, cambiaron a Nilotinib o Dasatinib en segunda línea (10.8% por intolerancia y un 20% por resistencia o fracaso terapéutico).

La SG y la supervivencia global atendiendo sólo a las muertes por LMC (supervivencia relacionada con la leucemia) fue a los 5 años muy similar a la del RALMC: 85% y 93% respectivamente, frente al 93% y 98.3% de nuestra serie: el aumento de SG a los 5 años de la serie del RALMC podría estar justificada sin duda por la inclusión de pacientes tratados con ITK2G desde inicio, con un menor tiempo de exposición y seguimiento y con una escasísima tasa de mortalidad.

Así mismo, la tasa de progresión a fases avanzadas de la enfermedad del RALMC son discretamente inferiores a la serie italiana (4.2% frente a 6%), por la misma razón explicada anteriormente. Con seguridad, la inclusión en nuestro registro

8. Implicaciones presentes, futuras y discusión

de pacientes tratados en primera línea con ITK2G, sea la razón de la menor tasa de progresión a FA o CB.

La tasa de muertes en ambas series sí son más consistentes (12.5% en RALMC frente a 11% en el estudio italiano) pero la mitad de las muertes en nuestra serie son relacionadas con la LMC comparadas con la serie del grupo italiano (3% frente a 6%).

En el estudio de variables relacionadas con SG, al igual que en el RALMC, para el estudio italiano, la probabilidad de seguir vivo a los 5 en los pacientes con LMC FC en tratamiento con Imatinib mayores de 70 años, es significativamente menor, con una probabilidad de muerte relacionada con la LMC no afectada por la edad al diagnóstico. La SG a los 5 años en mayores de 70 años de la serie italiana es del 78% frente al 73.6% de los pacientes ancianos de la serie del RALMC.

Con respecto a los índices pronósticos, al igual que en la serie del RALMC, en la serie italiana el índice pronóstico de Hasford Euro Score no estuvo asociado a diferencias en SG, pero sí el índice de Sokal (que no fue considerada variable asociada a supervivencia relacionada con la LMC). En este sentido cabe destacar que en el estudio univariante de nuestra serie, el índice pronóstico de Sokal alto, sí estuvo asociado de forma estadísticamente significativa con la SG atendiendo sólo a muertes por LMC, como presumiblemente ocurre en los scores de peor pronóstico.

Aunque el *end point* u objetivo más importante a considerar en la elección del tratamiento en enfermedades oncológicas sea comúnmente la SG, en LMC factores como la edad, índices pronósticos, perfiles de seguridad de los fármacos ITKs, objetivo personalizado en nuestros pacientes como la posibilidad de discontinuación del tratamiento en el futuro, son factores a tener en cuenta para la elección del tratamiento. De ahí que hayamos considerado estudiar las tasas de progresiones y eventos en nuestra serie.

Sin embargo, no hemos encontrado en la bibliografía, estudios o series de pacientes en vida real con resultados en cuanto a SLP y SLE, suponemos por la dificultad de trasladar los criterios de progresión y evento en estudios de población real, por lo que haremos una aproximación a los diferentes y principales ensayos clínicos terapéuticos en LMC, salvando las diferencias en cuanto a características basales de los pacientes de los distintos ensayos clínicos y nuestra serie de pacientes en vida real.

El estudio IRIS, estudio con mayor seguimiento clínico en LMC, analiza en cuanto tratamiento con ITK, solo pacientes con Imatinib en primera línea, con

una SG a 10 años del 83% (85.4% RALMC), SLP a 10 años del 92.1% y una tasa de progresión del 6.9% (82.9% y 4.2% respectivamente en RALMC) y una SLE a los 10 años del 79.6% (57.6% RALMC).

La SLE a 5 años considerando solo la rama de pacientes tratados con Imatinib en primera línea desde Junio de 2011 fue del 59.8% (81% a 6 años en estudio IRIS).

Las grandes diferencias en cuanto a SLE se justifican en gran medida por la diferencia en cuanto a definición de evento: IRIS consideró como evento la progresión a FA o CB y la muerte por cualquier causa (al igual que en nuestra serie), la pérdida de RHC y RCM (consideradas en nuestra serie como cambio de tratamiento por ineficacia, ya que se comprobó cómo toda pérdida de RHC y/o RCM cursaba con cambio de tratamiento en el paciente) pero añadimos como evento el cambio de tratamiento por intolerancia, variable no analizada en IRIS. Con una tasa de intolerancia grado III/IV que provoque cambio en el tratamiento de Imatinib en primera línea de casi el 20% en nuestra serie, conllevan una SLE considerablemente menor que en el estudio IRIS.

En cuanto a los resultados con los ITK2G, considerando el estudio ENESTnd, la SG a 5 años de los pacientes tratados con Nilotinib fue del 93.7%, incrementando al 97.7% si solo se consideran las muertes relacionadas con la LMC, con una SLP del 92.2% y una SLE del 95%, habiendo considerado como evento la pérdida de RHC, RCP y RCM, la progresión a FA o CB y la muerte por cualquier causa. ENESTnd tampoco consideró como evento el cambio de tratamiento por toxicidad o intolerancia inaceptable.

El bajo número de pacientes tratados con Nilotinib o Dasatinib en primera línea en nuestra serie, nos obligó a realizar el análisis estadístico agrupando a los pacientes como pacientes tratados con ITK2G frente a pacientes tratados con Imatinib.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre Nilotinib y Dasatinib en cuanto a SG, SLP o SLP (tampoco era el objetivo de la presente tesis doctoral), pero sí podemos afirmar que en nuestra serie, los pacientes tratados con ITK2G presentan mejores tasas de SG, SLP y SLE que los pacientes tratados con Imatinib.

Para analizar estas diferencias, se hizo análisis comparativo de las características basales de los pacientes tratados a partir de Junio de 2011 (fecha en que se aprobaron los ITK2G para su uso en primera línea), comprobando que ambas series no eran homogéneas.

En nuestra comunidad, los hematólogos de forma global comienzan tratamiento ITK en pacientes jóvenes y de alto riesgo con ITK2G, mientras que para pacientes

8. Implicaciones presentes, futuras y discusión

mayores y con estadios pronósticos de bajo riesgo, muy mayoritariamente, inician tratamiento con Imatinib. La mediana de edad de pacientes tratados con Imatinib fue casi 10 años mayor a los pacientes tratados con ITK2G, siendo el triple de pacientes mayor de 70 años tratados con Imatinib que con ITK2G (27% frente 10.3%).

La tasa de pacientes con índices pronósticos de Sokal, Hasford Euro Score y EUTOS alto es casi 3 veces mayor en los pacientes tratados con ITK2G frente a los tratados con Imatinib.

A pesar de estas diferencias en cuanto a los índices pronósticos, podemos considerar que la edad al diagnóstico podría ser la razón principal por la que existen diferencias estadísticamente significativas entre los ITK2G e Imatinib en cuanto a SG, al contrario que los ensayos clínicos ENESTnd¹¹⁴ y Dasision¹³⁰, donde a pesar de menos muertes en las ramas de los ITK2G, no hubo diferencias estadísticamente significativas en SG con respecto a los pacientes tratados con Imatinib.

Nuestro análisis de supervivencia multivariante así la corrobora. La edad al diagnóstico es la variable que más y con mayor peso influye en SG, SLP y SLE sin relación en la supervivencia relacionada con la LMC o SG sólo teniendo en cuenta las muertes por LMC.

Así pues, podemos afirmar, que los datos de nuestra serie corroboran al igual que el estudio italiano de Castagnetti, que la edad del paciente, más concretamente la edad avanzada, no debería ser un criterio de no iniciar tratamiento ITK en los pacientes ancianos con LMC FC.

Acerca de la situación actual e implicaciones futuras.

Los resultados de la presente tesis doctoral, reportan por primera vez en nuestra comunidad, datos en vida real de pacientes andaluces con LMC FC tratados con ITKs, dimensionando la enfermedad a nivel autonómico y provincial.

Con la creación de la herramienta informática RALMC, propiedad del Grupo Andaluz de LMC, los hematólogos andaluces dedicados al tratamiento y monitorización de pacientes con LMC, disponemos de una aplicación sencilla, de fácil manejo, que permite dimensionar y comparar resultados en cuanto a características sociodemográficas, resultados terapéuticos, tasas de mortalidad global y específica por la enfermedad, entre las distintas provincias que conforman Andalucía y el resto de registros de ámbito nacional o internacional.

Consolidamos nuestro registro como herramienta válida para el trabajo conjunto con el RELMC en sus actuales líneas de investigación.

En primer lugar hemos corroborado la incidencia de la enfermedad en Andalucía con una tasa comparable, tanto a los registros internacionales como a otras series de ámbito nacional como corresponde a un área geográfica de un país desarrollado de aproximadamente 1 caso por 100.000 habitantes al año en pacientes adultos, lo que supondría una incidencia cercana a los 65 pacientes al año en nuestra comunidad.

El conocimiento del número de nuevos casos en Andalucía de pacientes con LMC, su edad al diagnóstico, la implicación de las características socio-sanitarias basales en la elección del tratamiento, constituye una información de gran importancia en la planificación y gestión de recursos del sistema sanitario, debido al futuro gran aumento esperado de pacientes en nuestra comunidad por su escasa tasa de mortalidad directamente relacionada con la LMC y una supervivencia similar a la de personas sin la hemopatía.

En cuanto a los resultados en eficacia, hemos comprobado cómo los pacientes andaluces presentan tasas de SG muy similares a las publicadas por otros estudios, ensayos o registros, y aunque hayamos tenido dificultad en el análisis comparativo de SLP y SLE, debido a la escasez de estudios de resultados en salud en vida real, los pacientes de nuestro registro presentan bajas tasas de progresión a fases avanzadas de la enfermedad, con eventos similares a los descritos en la literatura científica en cuanto a fracasos terapéuticos e intolerancia a los tratamientos ITKs que conlleven cambio de los mismos.

Así mismo, hemos demostrado al igual que en otros estudios, cómo la edad de diagnóstico y de inicio de tratamiento ITK es una variable de mucho peso en supervivencia en LMC. Los pacientes ancianos andaluces, presentan altas tasas de supervivencia relacionada con la LMC, y cómo la SG de los mismos disminuye drásticamente a los 10 años si comparamos con los pacientes menores de 70 años. Este hecho pone de manifiesto, que la edad de diagnóstico del paciente no debería ser el condicionante para no iniciar tratamiento específico ITK en los pacientes de mayor edad.

Hemos demostrado así mismo cómo los pacientes tratados de inicio con ITK2G presentan estadísticamente mayores tasas de SG, SLP y SLE que los pacientes tratados con Imatinib, si bien, hemos puesto de manifiesto cómo los hematólogos andaluces tienen bien definido el perfil de paciente que tratar con cada ITK: generalmente los pacientes mayores o con índices pronósticos de bajo riesgo son

8. Implicaciones presentes, futuras y discusión

tratados con Imatinib mientras que pacientes jóvenes o con índices pronósticos de alto riesgo son tratados con ITK2G.

Sin embargo, a pesar de los resultados descritos anteriormente, hemos detectado una serie de limitaciones metodológicas en nuestro estudio.

La implicación de algunos Servicios de Hematología de algunas provincias de nuestra comunidad no ha sido la esperada, reflejo de varias circunstancias: primero hemos comprobado cómo los centros con gran número de pacientes con LMC FC pero no tratados por el mismo equipo médico, han sido poco activos o reclutadores de pacientes de nuevo diagnóstico, y peor aún, existe un porcentaje de pacientes no desdeñable con seguimiento insuficiente o inexistente, habiéndose recogido tan solo el dato incidente.

Esto hecho refleja también la escasa dotación de personal de apoyo a la investigación en numerosos centros de nuestra comunidad. La escasez de *data managers* en los Servicios, con una alta demanda asistencial, ha podido mermar sustancialmente el seguimiento y monitorización de los pacientes participantes en el RALMC, lo que podría haber dificultado la extracción de resultados fundamentalmente en cuanto a tasa de mortalidad o progresiones a fases avanzadas de la enfermedad.

Así pues, no hemos podido recabar con escrupulosa exactitud la prevalencia real de la LMC en Andalucía y todas sus provincias.

Otro hecho ha sido la baja participación de investigadores del sistema sanitario privado, ni de los Servicios de Pediatría, y aunque conozcamos la escasa incidencia y prevalencia de pacientes pediátricos y pacientes tratados en hospitales o clínicas de ámbito privado, sería un punto a considerar.

Como objetivos futuros de nuestra línea de investigación, sería prioritario continuar con un programa de formación continua, haciendo partícipes a todos los investigadores del GALMC de la AAHH en el proyecto RALMC.

Está demostrado como quedó constancia en el documento realizado por el GALMC y la SADECA, que los centros con hematólogos formados en LMC, Servicios o UGCs con Unidades específicas de LMC, presentan mejores resultados en salud.

Se debería considerar la participación de los Servicios o UGCs de Farmacia Hospitalaria, por su gran implicación en la dispensación de los fármacos ITKs en cada hospital y su continua atención al paciente en cuanto a interacciones

medicamentosas y estudio de adherencia a los mismos, así como a los Servicios o UGCs de Pediatría, que más por el número de pacientes que pudieran aportar al RALMC, sí toma importancia por el tipo de paciente pediátrico, por su implicación en el tratamiento crónico desde tan baja edad.

La contratación mediante un proyecto de investigación de un *data manager* o CRO encargada de velar por la correcta introducción y monitorización continua salvaría en gran medida uno de los mayores *hándicaps* encontrados en nuestro estudio.

Así mismo, el RALMC seguirá trabajando conjuntamente con otros registros de ámbito nacional como el Registro Canario o el Registro Español, para confluir en un trabajo en red global con un objetivo final, la puesta en marcha del nuevo Registro Español Nova (RELMC-N), ambicioso proyecto del GELMC, que de forma prospectiva, recogerá los pacientes de nuestro país, con lo que seguirá la línea de estudio de la LMC a nivel epidemiológico y terapéutico en España.

En nuestro ámbito, debemos renovar el actual cuaderno de recogida de datos, y su adaptación a las nuevas recomendaciones de monitorización, del GELMC y del grupo ELN y fundamentalmente, definir en el mismo, qué circunstancias se consideran “evento” para su homogeneización y posterior futura comparación con otros estudios o resultados de registros fuera de ensayos clínicos.

Otras futuras líneas de investigación a la vista de los resultados de nuestro estudio serían la comparación de las distintas líneas de tratamiento en función de la edad de diagnóstico y por tanto de inicio de tratamiento.

Una vez comprobado en nuestra serie el gran peso de la edad de diagnóstico en los resultados de los pacientes ancianos con LMC FC en tratamiento con ITKs, en los que la causa principal de muerte no es la propia hemopatía, convendría estudiar el efecto terapéutico de los nuevos fármacos ITK2G en una población de mayor edad, en la que hemos podido comprobar, que los hematólogos andaluces tratan de forma general como tradicionalmente ha sido con el primer ITK desde 2002 a nuestra disposición, Imatinib. Debido a su mayor tasa global de SG, SLP y SLE, con menor porcentaje de cambio de tratamiento por intolerancia o ineficacia, el estudio del efecto terapéutico de los ITK2G en vida real en población anciana podría poner las bases en la recomendación de uno u otro tratamiento en primera línea en una población con una supervivencia relacionada con la LMC tan alta como la de los pacientes jóvenes.

Y otra razón de estudio sería la comparación de los resultados de los distintos tratamientos en pacientes con índices pronósticos en vida real, una vez

8. Implicaciones presentes, futuras y discusión

comprobado como la gran mayoría de los pacientes andaluces con índices pronósticos de bajo riesgo siguen tratándose con Imatinib, iniciando tratamiento con ITK2G de forma global en pacientes con índices pronósticos de alto riesgo, una vez conocido cómo los ITK2G fueron superiores a Imatinib en los distintos ensayos clínicos en todos los pacientes independientemente de su estadio pronóstico basal.

De especial interés sería para el RALMC la correcta monitorización y recolección de variables pronósticas de supervivencia: la correcta introducción de las respuestas hematológica, citogenética y molecular en los tiempos claves marcados por el calendario de monitorización de las guías de recomendación, también podría reflejar el valor de los marcadores subrogados en vida real, y su comparación entre líneas de tratamientos. Seguir explotando estudios anteriores del RALMC en cuanto a valor pronóstico de la respuesta molecular y su traducción en supervivencia a largo plazo en los pacientes de nuestra serie.

Para los estudios de comparación entre las distintas líneas de tratamiento, se necesitará más seguimiento debido al poco número de pacientes tratados de inicio con ITK2G y su escaso seguimiento por acceso a los mismos fuera de ensayo clínico a partir de Junio de 2011.

Finalmente, otra atractiva línea de investigación del RALMC, será la identificación de pacientes de nuestra comunidad que cumplan los criterios necesarios para la interrupción del tratamiento ITK, para lo que será imprescindible un control absoluto sobre la monitorización molecular.

En definitiva, hemos cumplido con los objetivos marcados para la presente tesis doctoral, fundamentalmente desde el punto de vista epidemiológico, si bien hemos abierto un gran campo de estudio en cuanto a los resultados en salud en vida real de los pacientes con LMC FC y los diferentes tratamientos ITKs.

“No hay sin duda mejor trabajo de investigación que aquel que genera nuevas hipótesis y líneas de estudio con las que continuar mejorando el mismo”.

9. Conclusiones

9. CONCLUSIONES

1. A pesar del avance clínico-terapéutico de la LMC, a día de hoy no es mucha la información que conocemos sobre la epidemiología de la enfermedad y menos aún en series de pacientes en vida real.
2. La creación de registros de base poblacional, permite obtener información acerca de la LMC, necesaria para la planificación sanitaria y gestión de recursos en la práctica asistencial fuera de ensayos clínicos. Este estudio ha permitido con datos en la vida real de los pacientes andaluces, dimensionar la LMC a nivel autonómico y provincial.
3. Las características epidemiológicas de los pacientes con LMC en Andalucía, son homogéneas a las descritas en la literatura científica en cuanto a su distribución por sexo, edad al diagnóstico, e índices pronósticos.
4. En la comunidad autónoma andaluza, las tasas de incidencia, bruta y ajustada a población europea estándar, son comparables a las publicadas por el registro europeo EUTOS, y su subanálisis en población española, de aproximadamente 1 caso por 100.000 habitantes al año en adultos.
5. En Andalucía, la SG de los pacientes con LMC es alta, mejorando aún más si nos centramos en las muertes directamente relacionadas con la enfermedad o supervivencia relacionada con la leucemia, con una tasa del 97.2% a los 10 años del diagnóstico e inicio del tratamiento ITK.
6. Las causas de muerte de los pacientes con LMC del RALMC, hoy por hoy, no están relacionadas directamente con la enfermedad, independientemente de la edad de diagnóstico.
7. Los pacientes del RALMC tratados con los ITK2G en primera línea, presentan menores tasas de cambio de tratamiento por intolerancia o fracaso terapéutico, lo que condiciona mejores tasas de SLP y SLE comparado con los pacientes tratados con Imatinib.

8. La SG de los pacientes andaluces tratados con ITK2G en primera línea es mayor que los tratados con Imatinib, pero en este sentido, tenemos que destacar que generalmente los hematólogos andaluces tratan pacientes jóvenes o con índices pronósticos de alto riesgo con ITK2G, utilizando Imatinib para pacientes de mayor edad o con índices pronósticos de bajo riesgo.

9. A pesar de las limitaciones metodológicas de nuestro estudio consideramos haber consolidado y validado nuestra herramienta RALMC, como aplicación útil en la mejora de la práctica clínica asistencial del paciente con LMC.

10. Necesitamos aumentar la implicación de los investigadores en el proyecto RALMC para futuros estudios, centrándonos en mejorar el registro de monitorización molecular, con lo que estudiar marcadores subrogados o factores pronósticos de supervivencia, así como seleccionar pacientes subsidiarios de iniciar estudios o protocolos de discontinuación del tratamiento ITK.

10. Anexos

10. ANEXOS

10.1. Hospitales participantes en el RALMC.

- Almería:
 - Hospital Torrecárdenas.
 - Hospital La Inmaculada de Huércal-Overa.
- Cádiz:
 - Hospital de Jerez de la Frontera.
 - Hospital Puerta del Mar de Cádiz.
 - Hospital Punta de Europa de Algeciras.
 - Hospital de La Línea de la Concepción.
 - Hospital de Puerto Real.
- Córdoba:
 - Hospital Universitario Reina Sofía.
 - Hospital Infanta Margarita de Cabra.
 - Hospital Valle de los Pedroches de Pozoblanco.
- Granada:
 - Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
 - Hospital Clínico Universitario San Cecilio.
 - Hospital Comarcal Santa Ana de Motril.
 - Hospital de Baza.
 - Hospital Nuestra Señora de la Salud de Granada.
- Huelva:
 - Hospital Juan Ramón Jiménez.
 - Hospital de Riotinto.
- Jaén:
 - Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén.
 - Hospital Comarcal San Juan de la Cruz de Úbeda.
 - Hospital Comarcal San Agustín de Linares.
- Málaga:
 - Hospital Regional Universitario Carlos Haya.
 - Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria.
 - Hospital Costa del Sol de Marbella.
 - Hospital de Antequera.
 - Hospital Axarquía de Vélez Málaga.
- Sevilla:
 - Hospital Universitario Virgen del Rocío.
 - Hospital Universitario Virgen Macarena.
 - Hospital Virgen de Valme.
 - Hospital La Merced de Osuna.
 - Hospital San Juan de Dios de Bormujos.

10.2. Trabajo científico asociado a la presente tesis doctoral.

diano transcurrido entre el diagnóstico y la determinación de JAK2 es de 35 meses (1-284). A) Respuesta Hematológica en PV/TE (RH): 11 (29%) PV no mostraron RH: 10 no mostraron respuesta molecular (RM) y 1 obtuvo RM parcial. Nueve pacientes (15%) TE sin RH no lograron remisión molecular. B) Respuesta Clínica PV/TE (RC): 21 (55%) PV no mostraron RC: 19 (90%) sin RM y 2(10%) obtuvieron RM parcial. Se diagnostican 8 mielofibrosis secundaria (MFS): 6/19 PV sin respuesta clínica y molecular y 2/2 PV en RM parcial. Ningún paciente en RM completa desarrolla MFS. Doce pacientes (21%) fueron diagnosticados de TE sin RC: 11 en ausencia de RM y 1 en RM parcial. C) Respuesta Histológica PV/TE (RH): Diez pacientes(26%) PV no mostraron RH: 8(80%) en ausencia de RM y 2(20%) en RM parcial. Diez y nueve (33%) TE no mostraron RH: 17 en ausencia de RM y 2 en RM parcial. D) MFP: Los pacientes diagnosticados de MFP que no se encuentran en respuesta completa en el último control son 2: 1 en progresión o ausencia de respuesta y otro en respuesta moderada. Los valores de la carga alélica en el momento de la evaluación han sido 21,11% y 59,97%, respectivamente. En el paciente diagnosticado de MFP que se encontraba en respuesta completa en el último control, se objetivó ausencia de respuesta molecular (Qa = 51,78%).

Conclusiones: 1. Es probable que exista una asociación significativa entre la ausencia de respuesta hematológica, progresión de la esplenomegalia y la transformación a mielofibrosis con el aumento de la carga alélica en pacientes diagnosticados de PV y TE. En estos pacientes sería útil la monitorización de la carga alélica. 2. Es controvertido la utilidad de la monitorización de la carga alélica en pacientes diagnosticados de MFP.

PO-140 RIESGO DE NEOPLASIAS LINFOPROLIFERATIVAS EN PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

S. Cancio, F.J. Ortuño, P. Gallego, G. Soler, M.M. Osma, V. Vicente, F. Ferrer-Marín
Unidad de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales-Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Murcia

Fundamentos: En los últimos años, en dos largas series de pacientes con Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas (NMPc) se ha comunicado un riesgo incrementado de desarrollar una Neoplasia Linfoproliferativa (NLP) con el tiempo. La frecuencia de NLP en pacientes con NMPc fue de 1,14% (22/1915) y 1,34%(11/820) respectivamente. De los 33 pacientes con ambas patologías, en 30 (91%) la detección de la NLP fue posterior a la NMPc y sólo en 3 casos (9%) el diagnóstico de NLP fue sincrónico o anterior al de la NMPc. Sin embargo, si una susceptibilidad genética existiera, uno debería esperar un orden aleatorio de comienzo de la neoplasia mieloide o linfoide. Los autores de estas series explican el bajo número de pacientes con NLP concurrente o previa a la NMP por la mayor agresividad clínica de las NLP, de manera que estos pacientes morirían antes de desarrollar una NMPc. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la frecuencia y el momento de aparición de NLP en pacientes

con NMPc de nuestra área y compararla con la literatura.

Pacientes: Evaluamos 154 pacientes consecutivos diagnosticados de NMPc en nuestro centro entre 2000 y 2011: 92 (60%) padecían trombocitemia esencial (TE); 37 (24%) policitemia vera (PV); 24 (15,5%) mielofibrosis (MF) y 1 (0,5%) mastocitosis sistémica.

Resultados: De los 154 pacientes, 4 (2,6%) padecían una NLP: en 1 de ellos la NLP precedió a la PV en 2 años y en los otros 3 casos (2 TE y 1 mastocitosis) el diagnóstico de NLP y NMPc fue simultáneo. Los 4 pacientes eran varones y 3 de ellos con edad > 60 años. La mutación JAK2 V617 se detectó en 2 de los 3 pacientes con NMPc Ph- clásicas (PV/TE/MF), y la D816V de c-kit en el paciente de la mastocitosis. La distribución de NLPc fue la siguiente: LLC-B (n = 2) (ambos Estadio 0-A); LLGG-T (TCR gamma/delta+) (n = 1) y Linfoma no Hodgkin-B cutáneo (n = 1). Sólo el paciente con LNH cutáneo requirió tratamiento específico para la NLP (CHOP-R + Radioterapia local), permaneciendo el resto en abstención terapéutica.

Conclusión: Al igual que en la literatura, el riesgo de presentar una NLP en pacientes con NMPc es mayor en varones que en mujeres y no parece relacionarse con el estado mutacional de JAK2. En contraste con lo publicado, no observamos una mayor incidencia de NLP en pacientes con NMPc con el transcurso del tiempo, ya que, en nuestra serie, ambas patologías aparecen de forma aleatoria o concurrente, posiblemente por la inclusión de enfermos con NLP en estadios precoces. Esto último también podría explicar la mayor frecuencia de pacientes con ambas patologías en nuestra serie. Aunque no incluida en las series de NMPc mencionadas, la mastocitosis sistémica también puede raramente asociarse a NLP.

PO-141 PRESENTACIÓN DEL NUEVO REGISTRO ANDALUZ DE LMC (RALMC) DEL GRUPO ANDALUZ DE LMC. EL PAPEL DE LOS REGISTROS EPIDEMIOLÓGICOS EN LA MEDICINA ACTUAL

P. López, J.M. Puerta, M.A. Portero, J.R. Molina, I. Montero, A. Jiménez, C. Ruiz, M.J. García, M.S. Durán, M.J. Ramírez, I. Simón, M.V. Moreno, A. Paz, M.I. Mata, D. Tallón, M. Fernández, S. Del Castillo, M. González, J. Berruga, E. Clavero, J. Ruiz, R. Sola, R. Franco, I. Jara, F. Capote, M. Tudela, M. Jiménez, F.J. Jiménez, P. González, J.R. García
Grupo Andaluz de Leucemia Mieloide Crónica

Introducción: Se aplica el término registro hospitalario o clínico al fichero de datos concernientes a todos los casos de enfermedad, u otras condiciones relevantes de salud en una población definida, que se restringen al ámbito de uno o varios hospitales o sistemas de atención clínica.

El RALMC nació en 2005 en el seno del grupo de trabajo de LMC de la AAHH, modificado, renovado y adaptado en 2012, a las guías del grupo ELN 2009 con la creación de un nuevo cuadro de recogida de datos (CRD) *on-line*, donde pueden participar los hospitales públicos y privados de Andalucía y formará parte del conjunto de Registros que constituirán el RELMC.

Objetivos actuales y futuros: 1. Conocer la carga atribuible a la LMC en Andalucía: incidencia, prevalencia, mortali-

dad y supervivencias global, libre de eventos y progresión, en toda la comunidad y por provincia, edad y sexo.

2. Describir las características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas y de tratamiento de los pacientes con LMC del RALMC.

3. Avalar el RALMC como herramienta de utilidad para el control de la LMC en Andalucía y su trabajo conjunto con el RELMC.

Pacientes, material y métodos: Estudio descriptivo prospectivo/retrospectivo basado en un CRD *on-line*, cuyos datos son introducidos por el facultativo de cada centro y supervisados por un hematólogo coordinador, donde pueden participar todos los hospitales de Andalucía, del sistema sanitario público y privado.

El estudio, aceptado por el Comité Ético del sistema sanitario público andaluz, recoge los datos de todos los pacientes diagnosticados de LMC en Andalucía que quieran participar previa aceptación y firma del consentimiento informado, y son catalogados según las guías actuales del grupo ELN 2009. Se recogen todos los datos epidemiológicos, tratamiento, estatus actual y tipos de respuestas, así como la opción de declarar cualquier efecto adverso a la medicación.

Resultados: 410 pacientes de 35 hospitales, 22 de ellos comarcales. Los datos son actualizados cada 3 o 6 meses según el centro y las visitas, estimándose la participación de unos 550 pacientes a final de 2012.

Mediana de edad de 54 años, distribuidos en 52% hombres y 48% mujeres con Sokal bajo 41%, medio 39% y alto 20%. Sólo se han reportado 10 diagnósticos en FA y 19 pacientes tratados con ITKs de 2.ª G en 1.ª línea.

Conclusiones: El RALMC constituye una herramienta útil que permitirá dimensionar la LMC en Andalucía y la aportación de los datos de los pacientes andaluces al RELMC. Una aplicación informática cuyo uso diario en la práctica clínica mejorará la calidad de atención a los pacientes y la extrapolación de estudios epidemiológicos, de respuestas a tratamiento y estatus actual de los mismos.

PO-142 EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA (LMC-FC) CON LOS ITKS DE 2.ª GENERACIÓN (ITKS-2G) EN 1.ª LÍNEA. CASUÍSTICA DEL GRUPO ANDALUZ DE LMC

J.M. Puerta Puerta, P. López Garrido, A. Jiménez Velasco, R. Sola García, M.A. Portero Frías, S. Del Castillo Álvarez, M.S. Durán Nieto, J.R. Molina Hurtado, E. Morales Muñoz, C. Avellaneda Molina, M.V. Moreno Romero, E. Clavero Sánchez
Grupo Andaluz de Leucemia Mieloide Crónica

Introducción: La autorización en 2011 de los ITKs-2G, nilotinib y dasatinib, para su uso en 1.ª línea de tratamiento de la LMC-FC, gracias a los resultados de los ensayos clínicos ENESTnd y DASISION, que demostraron su superior eficacia y seguridad frente a Imatinib, ha abierto el camino en el tratamiento de los pacientes de nuevo diagnóstico, a pesar de no contar actualmente con guías oficiales de monitorización, ya que el grupo ELN no se ha posicionado al respecto a día de hoy.

Objetivos: 1. Presentar la casuística de pacientes con LMC-FC tratados en los hospitales andaluces con ITKs-2G en 1.ª línea.

2. Exponer sus datos epidemiológicos, respuestas y estatus actual de los mismos.

3. Destacar la necesidad de la publicación de guías oficiales de monitorización de los pacientes tratados con Nilotinib o Dasatinib en 1.ª línea.

Método y pacientes: Estudio descriptivo retrospectivo que presenta los datos de 19 pacientes diagnosticados de julio de 2011 hasta hoy de LMC-FC y tratados de inicio con nilotinib o dasatinib por hematólogos que forman parte del Grupo Andaluz de LMC. Datos revisados y obtenidos del Registro Andaluz de LMC.

Resultados: 19 pacientes con mediana de edad de 42 años, 13 varones y 6 mujeres, con índice pronóstico de Sokal bajo 42%, medio 32% y alto 26%. *Eutos score* bajo 84% y alto 16%. Todos diagnosticados en FC de la enfermedad. 13 iniciaron tratamiento con nilotinib 300 mg BID y 6 con dasatinib 100 mg QD.

Los 19 pacientes alcanzaron RHC al mes 1 de tratamiento. Al mes 3, se evaluaron 13 pacientes de los cuales, 11 RCC, 1 RCP y 1 sin datos, con tasas de BCR-ABL menor del 10% en todos los casos. Al mes 6, se evaluaron 9 pacientes, todos en RCC, 5 RMC, 1 RMM y 3 sin respuesta molecular (BCR-ABL = 0.15, 0.2 y 0.7%).

No se han descrito efectos adversos reseñables ni se ha suspendido medicación en ninguno de los casos.

Tabla	Edad	Sokal	Eutos	ITK	Inicio ITK	Mes 1	Mes 3	Mes 6	Mes 9
1	39	Alto	Alto	Nilotinib	08/2011	RHC	RCC BCR 0.4%	RCC BCR 0.2%	
2	38	Medio	Bajo	Nilotinib	09/2011	RHC	RC, No datos BCR 1.3%	RCC BCR 0.7%	
3	59	Alto	Bajo	Dasatinib	12/2011	RHC	RCC BCR 0.0022%		
4	49	Bajo	Bajo	Dasatinib	04/2012	RHC			
5	36	Bajo	Bajo	Nilotinib	11/2011	RHC	RCC BCR 0.012%		
6	41	Bajo	Bajo	Nilotinib	07/2011	RHC	RCC BCR 0.0054%	RCC BCR 0.005%	BCR 0.0031%
7	39	Medio	Bajo	Nilotinib	08/2011	RHC	RCP BCR 4%	RCC BCR 0.05%	
8	50	Medio	Bajo	Nilotinib	03/2012	RHC			
9	42	Bajo	Bajo	Dasatinib	03/2012	RHC			
10	61	Alto	Alto	Nilotinib	04/2012	RHC			
11	63	Bajo	Bajo	Nilotinib	04/2012	RHC			
12	42	Bajo	Bajo	Nilotinib	08/2011	RHC	RCC BCR 0.27%	RCC BCR 0.15%	
13	44	Medio	Bajo	Dasatinib	04/2012	RHC			
14	30	Bajo	Bajo	Nilotinib	10/2011	RHC	RCC B C R 0.00048%	RCC BCR (-)	
15	69	Medio	Bajo	Dasatinib	01/2012	RHC	RCC BCR 0.21%		
16	36	Medio	Bajo	Dasatinib	12/2011	RHC	RCC BCR 0.0084%		
17	35	Bajo	Bajo	Nilotinib	07/2011	RHC	RCC BCR 0.0028%	RCC BCR 0.0016%	
18	78	Alto	Alto	Nilotinib	07/2011	RHC	RCC BCR 0.014%	RCC BCR (-)	
19	64	Alto	Bajo	Nilotinib	08/2011	RHC	RCC BCR 0.086%	RCC 0.0014%	BCR 0.0032%

Conclusiones: Si bien existen suficientes evidencias de superioridad frente a Imatinib, la no publicación de guías de monitorización de los ITKs-2G en 1.ª línea, supone un hándicap en la práctica clínica diaria, que conlleva en ciertos casos una escasa experiencia fuera de ensayos clínicos con estos nuevos fármacos en nuestra labor asistencial, de ahí la importancia de la elaboración de protocolos y guías de recomendación.

Nilotinib y dasatinib consiguen respuestas citogenéticas rápidas y profundas en nuestros pacientes, con tasas de BCR-ABL menores al 10% en todos los casos al mes 3 de tratamiento.

El Grupo Andaluz de LMC está trabajando en la elaboración de un documento de consenso que facilite la labor diaria de los hematólogos andaluces, que estimen iniciar el tratamiento con un ITK-2G en 1.ª línea hasta la publicación de guías oficiales.

PO-143 UN NUEVO CASO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON REORDENAMIENTO E8A2: IMPLICACIONES PRONÓSTICAS EN EL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA TIROSÍN CINASA ABL1

S. Lorente de Uña¹, A. Jiménez Velasco¹, J. Martínez², J. Coín¹, D. Fernández Jiménez³, M. Mata³, A. Rueda³, A.I. Heiniger¹
¹UGC Hematología. Hospital Carlos Haya. Málaga. ²Servicio de Hematología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. ³Servicio de Hematología. Hospital Costa del Sol. Marbella.

Introducción: En más del 95% de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) el reordenamiento BCR-ABL1 ocurre entre los exones 13/14 de BCR y el exón 2 de ABL1, dando lugar a transcritos del tipo e13a2 (b3a2) o e14a2

(b2a2). En casos excepcionales, menos del 1%, la unión BCR-ABL1 puede producirse entre los exones e1, e6 o e8 de BCR y el exón a2 de ABL1, dando lugar a proteínas de fusión más cortas, con pérdida de regiones reguladoras de la actividad cinasa y mayor capacidad proliferativa. En la bibliografía hay descritos 12 pacientes con LMC y reordenamiento e8a2. En este trabajo presentamos un nuevo caso y revisamos la evolución clínica y respuesta al tratamiento con Imatinib (IM) de los casos publicados.

Pacientes y métodos: Mujer de 50 años que en diciembre de 2011 es diagnosticada de LMC en fase crónica (FC) con índice de Sokal de bajo riesgo (0.69). El análisis citogenético mostró la t(9;22)(q34;q11) en 13 metafases examinadas. El estudio mediante RT-PCR para los reordenamientos e13/e14-a2/a3, e19-a2/a3 fue negativo y la RT-PCR para e1-a2/a3 detectó una banda de mayor tamaño de lo esperado, identificada mediante cebadores específicos y secuenciación como un reordenamiento e8a2.

Junto con nuestro paciente existen sólo 12 casos de LMC descritos en la bibliografía que presentan el reordenamiento e8a2.

Resultados: Los 13 pacientes se encontraban en FC en el momento del diagnóstico. De ellos, 7 fueron tratados con IM durante su evolución. En 4 se pudo evaluar la respuesta molecular mayor (RMoM), consiguiéndose ésta en tres (75%) (mediana de seguimiento de 36 meses). En los tres casos restantes la mediana de seguimiento era tan solo de 4 meses en el momento de su publicación, no siendo aún valorable la respuesta conseguida.

Seis pacientes se trataron con esquemas que incluían Hydreá, Interferón y/o Busulfán, de los cuales, tres han fallecido (2 crisis blásticas, 1 insuficiencia renal).

Las características clínicas y respuesta al tratamiento se encuentran detalladas en la Tabla adjunta.

Conclusiones: En el diagnóstico de la LMC, siempre debemos pensar en la existencia de un reordenamiento BCR-ABL1 atípico ante la presencia de la t(9;22)(q34;q11) y negatividad o bandas anómalas en la técnica de PCR.

Está descrito un curso clínico desfavorable y mala respuesta al tratamiento en pacientes con LMC y reordenamientos cortos BCR-ABL1 (e1a2 o e6a2). Sin embargo, en los pacientes con LMC y reordenamiento e8a2, aunque es necesario estudiar un mayor número de casos con amplio seguimiento, la respuesta al tratamiento con IM (75% de RMoM) es comparable a los resultados obtenidos en pacientes con reordenamientos típicos (e13a2 o e14a2).

Tabla									
Pacientes	Sexo/Edad	Fase	Leucocitos (x10 ⁹ /l)	Hb (g/dl)	Plaquetas (x10 ⁹ /l)	Tratamiento	Mejor respuesta	Causa de Muerte	Referencia
1	Mujer/50	FC	66.7	13.1	524	IM 400mg/día	RCyP 3 meses	Vivo	Presente estudio
2	Mujer/40	FC	15	9	1500	Hu/α-IFN IM 400 mg/día	RCyM 65 meses	Vivo	Ya Zhen Qin et al (2008)
3	Hombre/40	FC	39	14.9	179	IM 400mg/día	RMoM 33 meses	Vivo	Cayuela et al (2005)
4	Hombre/35	FC	80	10.1	193	IM 600mg/día	RMoM 30 meses	Vivo	Cayuela et al (2005)
5	Hombre/47	FC	347	11.2	235	IM 600mg/día	RMoM 39 meses	Vivo	Cayuela et al (2005)
6	Hombre/56	FC	NC	NC	NC	Busulfán/Hu	RHC 89 meses	Crisis blástica	Demehri et al (2005)
7	Mujer/75	FC	125	11.6	569	IM + Citarabina	RHC 4 meses	Vivo	Demehri et al (2005)
8	Mujer/46	FC	146	10.2	583	Hu/α-IFN alo-TPH	RHP 5 meses	Vivo	Demehri et al (2005)
9	Mujer/45	FC	4.65	11.7	531	IM 400mg/día	NC 6 meses	Vivo	Nicola et al (2004)
10	Mujer/69	FC	20	12	879	Hu	RHP 62 meses	Insuf. renal	Sugimoto et al (2004)
11	Mujer/56	FC	15.6	15	216	Hu/α-IFN	RHC 51 meses	Vivo	Martinelli et al (2000)
12	Hombre/55	FC	143	13.9	396	α-IFN	RHC 24 meses	Crisis blástica	Branford et al (2000)
13	Hombre/51	FC	42	12.5	1123	Hu/α-IFN	RHC 97 meses	Vivo	How et al (1999)

FC, fase crónica; IM, imatinib; Hu, hidroxiurea; α-IFN, interferón alfa; RMoM, respuesta molecular mayor; RHC/P, respuesta hematológica completa/parcial; RCyP/m, respuesta citogenética parcial/mínima; NC, no consta.



RESULTS OF THE CML ANDALUSIAN REGISTER (RALMC). CURRENT STATUS OF 162 Ph+ CML PATIENTS ACCORDING TO THE EUROPEAN LEUKEMIANET (ELN) GUIDELINES 2009 AND TO THE PROVISIONAL DEFINITION FOR SECOND-GENERATION TKI's (TKI2G) AS FIRST-LINE TREATMENT.

J.M. Puerta, P. López, A. Jiménez Velasco, M.A. Portero, J.R. Molina, I. Montero, C. Ruiz, M.J. García, M.S. Durán, M.J. Ramírez, I. Simón, M.V. Moreno, A. Paz, M.I. Mata, D. Tallón, M. Fernández, S. del Castillo, M. González, J. Berruga, E. Clavero, J. Ruiz, R. Sola, R. Franco, I. Jara, F. Capote, M. Tudela, M. Jiménez, F.J. Jiménez, P. González, J.R. García, I. Ballesteros.

CML ANDALUSIAN GROUP



Background

Andalusia is a Spanish region with 8.5 million people, a rate of 80 CML diagnoses/year and an estimated prevalence of 600 patients. The RALMC was created by the CML Andalusian Group in 2005 aiming at dimensioning CML in Andalusia. It was reformulated in 2012 with an on-line CRF adapted to the 2009 ELN guidelines.

Objectives

- To know the burden of CML in Andalusia: incidence, prevalence, mortality, and survival (overall, event free and progression free) and by age and gender. To describe epidemiology, clinical characteristics, diagnostic and treatment of CML patients in the RALMC.
- To endorse the RALMC as a useful tool for the control of CML.

Methods

Descriptive retrospective study of CML patients based on an online CRF. Data are introduced by designated medical staff at each center and supervised by a coordinator. All hospitals in Andalusia can take part in the study.

Results

429 patients from 35 hospitals. Data are updated every 3 or 6 months. By the end of 2012 the register is expected to contain 600 patients.

Median age is 54, gender distribution: 52% male and 48% female, distribution by Sokal groups: low-risk 41%, intermediate-risk 39% and high-risk 20%. Only 10 cases were diagnosed in accelerated phase. TKI2G were used as first-line therapy in 20 patients.

We performed a subanalysis on data from 142 patients classified following the 2009 ELN guidelines, and from 20 patients treated with TKI2G classified following the provisional definition:

- 142 patients were on Imatinib 400 QD: 106 (74.6%) had optimal response (48 MR 5.0; 30 MR 4.5; 13 MR 4.0; 11 MMR; 3 CCyR; 1 CHR). 16 (11.4%) had suboptimal response; 10 (7%) failures and 10 (7%) intolerant.

- 36 patients were on second-line therapies: 23 on Dasatinib 100 QD: 15 (63%) optimal responses (4 MR 5.0; 7 MR 4.5; 1 MR 4.0; 3 MMR); 1 suboptimal response, 4 failures and 3 intolerant. 13 on Nilotinib 400 BID: 9 (69.2%) optimal responses (5 MR 5.0; 2 MR 4.5; 2 MMR); 1 suboptimal response and 3 intolerant.

- On third-line, 1 patient was on Dasatinib (MR 4.5) and 3 on Nilotinib (MR 4.0).

- All 20 patients treated with TKI2G as first-line (14 Nilotinib, 6 Dasatinib) reached CHR at month 1. 14 patients were evaluated at month 3; all of them had BCR-ABL < 10%. At month 6, 10 patients were evaluated; all of them had CCyR, 6 MR 4.5, 1 MMR and 3 had no MMR (BCR-ABL= 0.15, 0.2 and 0.7%).

No noteworthy adverse events were reported, and drug administration was not discontinued in any case.

Conclusions

RALM is a useful tool to dimension CML in Andalusia. Using this application in clinical practice will improve the quality of patients' care, and will allow the extrapolation of epidemiological studies.

Although Imatinib has proven its efficacy in our series, with a similar turn-out to those in the literature, with Nilotinib and Dasatinib, we have achieved BCR-ABL percentages under 10% in all cases, which constitute an independent factor to global survival, according to the latest publications.

CURRENT STATUS OF 162 Ph+ CML PATIENTS OF THE CML ANDALUSIAN REGISTER (RALMC)			
IMATINIB 400 QD ON FIRST LINE THERAPY: n = 142			
OPTIMAL RESPONSE: 106 (74.6%)		48 MR 5.0	
		30 MR 4.5	
		13 MR 4.0	
		11 MMR	
		3 CCyR	
		1 CHR	
SUBOPTIMAL RESPONSE: 16 (11.4%)			
FAILURES: 10 (7%)			
INTOLERANT: 10 (7%)			
SECOND LINE THERAPY: n = 36			
DASATINIB 100 QD: n = 23		NILOTINIB 400 BID: n = 13	
OPTIMAL RESPONSE: 15 (63%)	4 MR 5.0	OPTIMAL RESPONSE: 9 (69.2%)	5 MR 5.0
	7 MR 4.5		2 MR 4.5
	1 MR 4.0		2 MMR
	3 MMR		
SUBOPTIMAL RESPONSE: 1		SUBOPTIMAL RESPONSE: 1	
FAILURES: 4			
INTOLERANT: 3		INTOLERANT: 3	
THIRD LINE THERAPY: n = 4			
DASATINIB 100 QD: n = 1		NILOTINIB 400 BID: n = 3	
1 MR 4.5		3 MR 4.0	
2nd GENERATION TKIs ON FIRST LINE: n = 20 (14 NILOTINIB 300 BID, 6 DASATINIB 100 QD)			
MONTH 3: n = 14		14 BCR-ABL < 10%	
MONTH 6: n = 10		10 CCyR	
		6 MR 4.5	
		1 MMR	
		3 NO MMR (BCR-ABL: 0.15, 0.2, 0.7%)	
MONTH 9: n = 2		2 MR 5.0	
MONTH 12: n = 2		2 MR 5.0	

since the start of treatment. The nilotinib dose was 2 x 300 mg/day in 6 patients, 2 x 400 mg/day in 6 patients and 1 x 300 mg/day in 1 patient, respectively. Most frequent type of skin changes was exanthema maculopapulosum in follicular distribution (N=12), in 1 patients painful skin indurations were found. Regarding the severity of skin AE, grade 1 occurred in 8 patients, grade 2 in 2 patients and grade 3 in 3 patients, respectively. Nilotinib was interrupted in 4 patients for a median duration of 6 days. Complete resolution of skin findings was present in 9 patients after a median duration of 88 days (range, 4-269). Four patients experienced skin AE recurrence in a median of 12 days after the first episode resolution and the third episode occurred in 3 patients. No patient discontinued nilotinib therapy because of skin AE. Skin biopsy was performed in 5 patients and in all cases nonspecific folliculitis was found.

Summary / Conclusion: In every day clinical practice, we showed similar frequency of nilotinib skin AE as was reported in clinical trials. In most cases, skin findings were of mild to moderate intensity, easily manageable by nilotinib interruption or dose reduction. Histological investigation revealed unspecific findings of folliculitis. Thanks to nilotinib approval as a first-line therapy for newly diagnosed CML patients, the study will be extended to a larger group of patients with the aim of more detailed immunohistochemical, perhaps even proteomic analysis of skin biopsy specimens.

The project was supported by the Czech Leukemia Study Group - for Life (CELL) and by the educational grant MUNI/A/0723/2012.

B1366

CONTRIBUTION OF THE EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL REGISTRIES TO XXI CENTURY MEDICINE. RESULTS FROM THE ANDALUSIAN REGISTRY OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (RALMC)

J Puerta^{1,2}, E Arbelo³, A Fernández⁴, P Garrido², J Molina⁵, C Ruiz⁶, M Portero³, A Velasco⁶, R Sola⁷, A Rosell⁴, M Ramírez⁸, M Moreno⁹, M Mata¹⁰, I Montero¹¹, M Durán¹², M García¹³, I Simón¹⁴, E Clavero¹⁵, C Avellaneda¹⁶, M Silva¹⁷, R Franco¹⁸, I Ballesteros¹⁹, M Jiménez²⁰, M Fernández²¹, A Paz²², I Jara²³, P González²⁴, M Fernández²⁵, J Oliveros²⁶, J Berruga²⁷, F López²⁸, J Ruiz²⁹, F Jiménez³⁰

¹Hematology, Andalusian CML Group, ²Hematology, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, ³Hematology, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, ⁴Hematology, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, ⁵Hematology, Hospital Reina Sofía, Córdoba, ⁶Hematology, Hospital Carlos Haya, Málaga, ⁷Hematology, Hospital Clínico San Cecilio, Granada, ⁸Hematology, Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, ⁹Hematology, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, ¹⁰Hematology, Hospital Costa del Sol, Marbella, ¹¹Hematology, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, ¹²Hematology, Hospital Ciudad de Jaén, Jaén, ¹³Hematology, Hospital Torrecárdenas, Almería, ¹⁴Hematology, Hospital Virgen de Valme, Sevilla, ¹⁵Hematology, Hospital Santa Ana, Motril, ¹⁶Hematology, Hospital San Agustín, Linares, ¹⁷Hematology, Hospital de la Línea, La Línea de la Concepción, ¹⁸Hematology, Hospital Punta de Europa, Algeciras, ¹⁹Hematology, Hospital de la Axarquía, Vélez-Málaga, ²⁰Hematology, Hospital de Riotinto, Riotinto, ²¹Hematology, Hospital Infanta Margarita, Cabra, ²²Hematology, Hospital Puerto Real, Puerto Real, ²³Hematology, Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, Bormujos, ²⁴Hematology, Hospital Ntra Sra de la Salud, Granada, ²⁵Hematology, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, ²⁶Hematology, Hospital La Inmaculada, Huelva, ²⁷Hematology, Hospital San de la Cruz, Úbeda, ²⁸Hematology, Hospital de Baza, Baza, ²⁹Hematology, Hospital de Antequera, Antequera, ³⁰Hematology, Hospital La Merced, Osuna, Spain

Background: Hospital or clinical registry is defined as a DATASET regarding all cases of a particular disease or other relevant health conditions, restricted to the scope of one or more hospitals or clinical care system within a defined population. Andalusia is a big region in the south of Spain with over than 8.5 million inhabitants in 2012, where the Andalusian Registry of CML (RALMC) was created in 2005 within the Andalusian CML working group. In 2012, the RALMC was remodeled with a new version of the website www.registroandaluzlmc.es which contains an updated CRF according to the current guidelines for CML treatment and monitoring from the ELN group published in 2009.

Aims: 1) To know about the CML burden in Andalusia: incidence, prevalence, mortality, overall survival, event-free survival and disease progression survival by age and sex. 2) To describe the characteristics of epidemiological, clinical, diagnostic and treatment of CML patients in the RALMC.

Methods: Autonomous, multicentric, epidemiological and observational registry for the study of more than 14 years old patients diagnosed of CML Ph+ in Andalusia, prior signed of the mandatory informed consent. The study complies with the Declaration of Helsinki and was approved by the Andalusian Ethics Committee. The BCR-ABL results are expressed in international scale. The patient visits are completed every 3 or 6 months according to each internal protocol. Patients are cataloged and monitored according to ELN guidelines, 2009. In February 2012, a cross-descriptive study was performed to analyze the current status of 165 patients treated with Imatinib in front line in terms of optimal response, suboptimal response, failure and intolerance to Imatinib.

Results: 467 patients from 35 hospitals. By the end of 2013 the registry is expected to collect data from 650 patients. Median age is 54 (19-86), gender distribution: 54% male and 46% female, distribution by Sokal groups: low-risk 43%, intermediate-risk 37% and high-risk 20%. Only 10 cases were diagnosed in AP. 2GTKIs were used as first-line therapy in 30 patients outside of clinical

trials. We performed a subanalysis on data from 165 patients classified following the 2009 ELN guidelines.

165 patients were treated in first line on Imatinib 400mg QD: 121 (73.4%) had optimal response [54 (44.6%) MR^{5.0}; 35 (29%) MR^{4.5}; 16 (13.2%) MR^{4.0}; 12 (10%) MMR; 3 (2.4%) CCyR; 1 (0.8%) CHR]. 19 (11.6%) had suboptimal response; 10 (6%) were failures and 15 (9%) intolerant.

43 patients were on 2nd line therapies: 27 on Dasatinib 100mg QD: 18 (66.7%) had optimal response (7 MR^{5.0}; 7 MR^{4.5}; 1 MR^{4.0}; 3 MMR); 2 had suboptimal response, 4 were failures and 3 intolerant. 16 on Nilotinib 400mg BID: 11 (68.7%) had optimal response (6 MR^{5.0}; 2 MR^{4.5}; 3 MMR); 2 had suboptimal response and 3 were intolerant.

On third-line, 2 patients were on Dasatinib (MR^{4.5}) and 3 on Nilotinib (MR^{4.0}). **Summary / Conclusion:** The usefulness of the registries has been widely demonstrated in different matters such as health planning, analysis of the technology used, evaluation of the quality of health services in clinical research as well as in epidemiological studies and strong arguments to request its implementation. Clinical registries show a real overview of CML patients. They allow to be aware of the real incidence and prevalence of the disease in a determined area, without for example underestimating the true average age at diagnosis and controlling elderly patients which are excluded from clinical trials.

CURRENT STATUS OF 165 Ph+ CML PATIENTS OF THE RALMC ACCORDING 2009-ELN GUIDELINES			
IMATINIB 400 QD ON FIRST LINE THERAPY: n = 165			
OPTIMAL	54 MRS.0 (44.6%)	35 MRS.5 (29%)	
RESP:	16 MR4.0 (13.2%)	12 MMR (10%)	
121 (73.4%)	3 CCyR (2.4%)	1 CHR (0.8%)	
SUBOPTIMAL RESPONSE: 19 (11.6%)			
FAILURES: 10 (6%)			
INTOLERANT: 15 (9%)			
SECOND LINE THERAPY: n = 43			
DASATINIB 100 QD: n = 27		NILOTINIB 400 BID: n = 16	
OPTIMAL	7 MRS.0 (38.9%)	OPTIMAL	6 MRS.0 (54.5%)
RESP:	7 MR4.5 (38.9%)	RESP:	2 MR4.5 (18.2%)
18	1 MR4.0 (5.5%)	11	3 MMR (27.3%)
(66.7%)	3 MMR (16.7%)	(68.7%)	
SUBOPTIMAL RESP: 2 (7.4%)		SUBOPTIMAL RESP: 2 (12.5%)	
FAILURES: 4 (14.8%)		FAILURES: -	
INTOLERANT: 3 (11.1%)		INTOLERANT: 3 (18.8%)	
THIRD LINE THERAPY: n = 5			
DASATINIB 100 QD: n = 2		NILOTINIB 400 BID: n = 3	
2 MR4.5 (100%)		3 MR4.0 (100%)	

B1367

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS IN NEWLY DIAGNOSED CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CML) IN JAPAN

I Matsumura^{1*}, K Shimozuma²

¹Department of Hematology and Rheumatology, Kinki University, Osaka-Sayama, ²Department of Biomedical Sciences, Ritsumeikan University, Kusatsu, Japan

Background: The new tyrosine kinase inhibitors (TKIs), nilotinib and dasatinib, have been approved to treat newly diagnosed chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) in Japan since 2010. In addition to efficacy and safety, comparative cost-effectiveness may be considered when selecting medication.

Aims: This experimental analysis aimed to evaluate the cost-effectiveness of nilotinib versus dasatinib as a frontline therapy in newly diagnosed CML in Japan.

Methods: This cost-effectiveness analysis was performed from the perspective of the healthcare payer, and considered only direct Japanese drug costs as of 2013. The daily dose of each drug was based on the indicated dose in the package insert. A Markov model was used to estimate the risk of disease progression to accelerated phase (AP)/blast phase (BP) or death for newly diagnosed CML patients taking either dasatinib or nilotinib. Since there are no published head-to-head comparative clinical studies between the two drugs, rates of progression for the model were acquired from a published indirect comparison (Signorovitch et al. 2011). The cost per life-year gained (LYG) was derived from the Markov model and incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) were calculated for 1 year, 10 years and 30 years.

Results: The model predicted the incremental effectiveness of the nilotinib treatment arm at 1 year to be 0.022 LYG with an incremental cost of -11,439.21€ and at 10 years, 1.0997 LYG with an incremental cost of -62,663.95€. For patients with newly diagnosed CML, the model predicted that treatment with nilotinib was more effective and less costly than treatment with dasatinib at the point of 1 year and 10 years. At the point of 30 years, treatment with nilotinib extended 7,504 years of life compared with that of dasatinib, and the incremental cost was 57,773.75€, resulting in an ICER of 698.81€/per LYG for nilotinib.

Summary / Conclusion: Based on this experimental analysis, treatment of newly diagnosed CML patients with nilotinib is a cost-effective treatment option relative to dasatinib in Japan. Although limitations of this analysis include a lack of direct comparative data and considers only direct drug costs, this analysis suggests further investigation of the relative cost-effectiveness of these two treatment options is warranted. (exchange rate; 1Euro =124JPY)

results obtained by both techniques and ($P < 0.2871$). The comparable results of both techniques in group 1, 2 and 3 were noted in 42%, 68% and 100% respectively. The differences were not statistically significant in each evaluated group. Samples from 35 patients were analyzed by V1 GeneXpert System (Lot #05001) corrected with IS-correction-tool and the results were compared with standardized RQ-PCR methodology. The comparable results obtained by V1-corrected with IS-correction-tool versus standardized RQ-PCR *BCR-ABL1/ABL1* method were observed in (23/35) 65.7% of samples. The Wilcoxon test did not reveal statistically significant differences between the results of both techniques and ($P < 0.2529$). The comparable results of both techniques in group 1, 2 and 3 were noted in 46%, 50% and 75% respectively. The differences were not statistically significant in each evaluated group.

Summary / Conclusion: The GeneXpert system provides very easy to use and rapid diagnostic platform, which could be very useful in evaluating CML patients' response to TKI therapy. Either V1-improved system cartridges or use of V1 with IS-correction-tool increases the concordance of *BCR-ABL1* expression analysis results by GeneXpert and results of internationally standardized RQ-PCR method in patients with CML monitored for the response to TKI therapy.

B1375 HEALTH-RELATED PROFILES INCLUDING QUALITY OF LIFE AFTER CESSATION OF IMATINIB IN CHRONIC PHASE CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS WITH UNDETECTABLE MOLECULAR RESIDUAL DISEASE

J Park¹, S Lee², S Choi², J Bang², S Kim², E Jang², J Byeon², J Park², H Jeon², Y Oh², H Kim³, Y Kim³, S Jeong¹, S Kim⁴, D Zang⁵, S Oh⁶, D Koo⁶, H Kim⁷, Y Do⁸, J Kwak⁹, J Kim¹⁰, D Kim¹¹, Y Mun¹², M Mauro¹³, D Kim¹⁴
¹Hematology-Oncology, Ajou University School of Medicine, Suwon, ²cancer research institute, Catholic University St Mary hospital, Seoul, ³Hematology-Oncology, Chonnam National University Hwasun Hospital, Hwasun, ⁴Internal Medicine, Dong-A University Hospital, Busan, ⁵Internal Medicine, Hallym University Hospital, Anyang, ⁶Internal Medicine, Sungkyunkwan University kangbuk Samsung Hospital, Seoul, ⁷Hematology-Oncology, Ulsan University Hospital, Ulsan, ⁸Hematology-Oncology, Keimyung University Hospital, Daegu, ⁹Hematology-Oncology, Chonbuk National University Hospital, Jeonju, ¹⁰Hematology, Catholic University St Vincent hospital, Suwon, ¹¹Hematology, Ulsan University Asan Medical Center, ¹²Hematology, Ewha Womans University Hospital, Seoul, Korea, Republic Of, ¹³Center of Hematologic Malignancies, Knight Cancer Institute, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, United States, ¹⁴Hematology, Catholic University St Mary hospital, Seoul, Korea, Republic Of

Background: As the number of studies of imatinib discontinuation is increasing, the information on post-discontinuation quality of life is becoming of considerable important for patients with CML and physicians.

Aims: The purpose of this study was to investigate whether chronic myeloid leukemia (CML) patients who maintained undetectable molecular residual disease (UMRD) with long-term imatinib therapy show different health-related profiles after cessation of imatinib.

Methods: Thirty four patients with UMRD (> 2 yrs) discontinued imatinib and were given questionnaire for 3 times (before discontinuation, at 1 month and at 6 month post-discontinuation). The health surveys were modified SF-36 + FACT.leu composed of imatinib-related adverse events, laboratories, physical and mental health parameters.

Results: All blood forming cells, serum electrolytes, cholesterol, triglyceride, lipase, and lactate dehydrogenase returned to normal ranges quickly but fasting blood sugar, total bilirubin, arginine aminotransferase, amylase, and g-GT did not change after cessation. The changes were remarkable within 2 months. Anorexia, abdominal discomfort, skin and hair whitening, and muscle cramp constantly improved. Night sweat, skin rash showed delayed improvement whereas nausea, vomiting, indigestion, skin fragility, edema, sore throat, night spasm, cold intolerance, easy bruise, easy bleeding, and easy fatigue improved promptly. Enjoy life, well-being sense, vulnerable to illness, hope in the fight against the illness constantly improved. Satisfy to good QoL or treatment, limited daily and social activity, healthy as anyone I know, sleep well, do for fun, satisfaction with family communication, and worry about getting worse improved immediately and deteriorated late. Feel achievement and worry about dying improved early whereas sadness, accept the illness, and emotional instability improved slowly. Sense of isolation and nervousness deteriorated constantly after cessation.

Summary / Conclusion: Late disappearances of early improvements (sleep well, do for fun, satisfy to good QoL, satisfy to treatment, and worry about getting worse and so on) may be due to apprehension about healthy future. Patients who are planned to stop imatinib should be carefully monitored their emotional stresses at least for 6 months as well as immediate after cessation.

B1376 IDENTIFICATION AND CHARACTERISTICS OF CANDIDATES FOR CESSATION OF TYROSINE KINASE INHIBITORS AMONG PATIENTS WITH CHRONIC PHASE CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA SHOWING DURABLE COMPLETE MOLECULAR RESPONSE

V Papadopoulou¹, T Iliakis¹, P Diamantopoulos¹, K Zervakis¹, G Tsiimidis¹, F Kalala¹, M Siakantaris¹, N Giannakopoulou¹, G Pangalis², M Angelopoulou³, K Peste⁴, P Panayiotidis⁵, E Variami¹, N Viniou¹

¹1st Department of Internal Medicine, Hematology Unit, University of Athens, ²Hematology Clinic, Iatriko Kentro Psychikou, ³Hematology Clinic, University of Athens, ⁴Cord Blood Bank, Stem Health Hellas, ⁵1st Propaedeutic Department of Internal Medicine, Hematology Unit, University of Athens, Athens, Greece

Background: Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are currently the standard of care in the front-line treatment of chronic phase chronic myelogenous leukemia (CP-CML). Side effects and cost of TKI compounds, along with some patients' complete molecular response (disappearance of *BCR-ABL* transcripts) have raised the question whether TKIs can be safely withdrawn from these patients. Results from relevant clinical trials, such as the STIM study, are encouraging, showing that among patients with a complete molecular response (CMR) maintained for at least two years, CMR was sustained in 39% of them after 24 months of discontinuation of the drug, while 83% of those who relapsed upon withdrawal managed to re-gain CMR upon re-introduction of the drug.

Aims: We sought to identify candidates for TKI cessation according to the criteria of the currently recruiting EURO-SKI trial (EUROpean Stop TKI). We studied their clinical characteristics and will follow their outcome after TKI discontinuation in the context of this trial.

Methods: The archived data of our alive CP-CML patients were examined. We identified non-transplanted patients with CP-CML having received TKI therapy for at least 3 years and demonstrating sustained CMR for a continuum of at least 12 months, with at least three PCR results with CMR4 within the last year (± 2 months) before study entry and no results $> 0.01\%$ during the same period. CMR4 was defined as either (i) detectable disease $< 0.01\%$ *BCR-ABL* (IS) or (ii) undetectable disease in cDNA with $\geq 10,000$ *ABL* or $\geq 24,000$ GUS transcripts).

Results: A total of eight patients that fulfilled criteria for getting off TKIs were identified out of our fifty-numbered CP-CML patient pool. All patients currently receive IM, except one being on nilotinib on grounds of imatinib and dasatinib toxicity. All of the patients achieved their CMR being initially on imatinib. Median age of these patients at diagnosis was 54.5 years (range: 27 - 73 years) and sex ratio was M:F 0.6. Sokal score at diagnosis was low in 4 patients, intermediate in 3 patients, and high in 1 patient, while the relevant Hasford score ratio was 4:4:0. The median interval from start of treatment to CMR was 20 months (range, 6-40 months), while the median interval to CCyR and MMR was 9 and 14 months, respectively. The median duration of detected CMR was 67.2 months (range 27- 101 months), which corresponds to a median of 84.7 months (range, 66 - 121 months) of total TKI treatment. Interestingly those who demonstrated more rapid CMR where the ones with low Sokal score at diagnosis (median time 11 months), while the ones with intermediate/ high score took longer (26.4 months) to reach this goal.

Summary / Conclusion: Durable complete molecular response is frequent among CP-CML patients. In our centre it was identified at a percentage of 16%. Achievement of CMR is feasible even with adverse prognostic factors at diagnosis, although it may require a longer treatment duration in this case, as far as our sample permits us a conclusion. Trials of discontinuation of TKIs could well identify a subgroup of patients who could transiently or permanently stay off therapy, changing the landscape of treatment in CML.

B1377 EVALUATION OF SECOND-GENERATION TYROSINE KINASE INHIBITORS EFFICACY AND SAFETY IN NOVO CML-CP THERAPY. RESULTS OF 29 PATIENTS OUTSIDE OF CLINICAL TRIALS FROM THE CML ANDALUSIAN GROUP

J Puerta^{1,2*}, J Molina³, C Ruiz⁴, P Garrido², A Velasco⁴, R Sola⁵, M Portero⁶, A Rosell⁷, E Arbelo⁸, A Fernández⁷, E Clavero⁸, I Simón⁹, I Ballesteros¹⁰, C Avellaneda¹¹, M Silva¹², R Franco¹³, M Jiménez¹⁴, M Moreno¹⁵, M Durán¹⁶, M García¹⁷, M Fernández¹⁸

¹Hematology, Andalusian CML Group, ²Hematology, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, ³Hematology, Hospital Reina Sofía, Córdoba, ⁴Hematology, Hospital Carlos Haya, Málaga, ⁵Hematology, Hospital Clínico San Cecilio, Granada, ⁶Hematology, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, ⁷Hematology, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, ⁸Hematology, Hospital Santa Ana, Motril, ⁹Hematology, Hospital Virgen de Valme, Sevilla, ¹⁰Hematology, Hospital de la Axarquía, Vélez-Málaga, ¹¹Hematology, Hospital San Agustín, Linares, ¹²Hematology, Hospital de la Línea, La Línea de la Concepción, ¹³Hematology, Hospital Punta de Europa, Algeciras, ¹⁴Hematology, Hospital de Riotinto, Riotinto, ¹⁵Hematology, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, ¹⁶Hematology, Hospital Ciudad de Jaén, Jaén, ¹⁷Hematology, Hospital Torrecárdenas, Almería, ¹⁸Hematology, Hospital Infanta Margarita, Cabra, Spain

Background: Results of clinical trials ENESTnd and DASISION have shown

more efficacy and safety of Nilotinib and Dasatinib, respectively, compared to Imatinib. This allowed their authorization as first-line treatment in patients diagnosed with chronic myeloid leukemia (CML) in 2011. Patients treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors (2GTKIs) achieve faster and deeper responses and a smaller amount of progressions to accelerated phase (AP) and blast crisis (BC), with a good profile of safety and tolerability. A recent paper by Marin *et al* (JCO, 2012) indicates that a single measurement of BCR-ABL transcript at 3 months is the most accurate way to identify the risk of progression and overall survival in patients with chronic-phase (CP) CML treated with TKIs. In this sense we have analyzed the efficacy and safety of the 2GTKIs on first-line treatment in patients with CP-CML focused the attention on the molecular response (MR) at the third month of treatment in CML Andalusian Group Registry (RALMCO).

Aims: To evaluate the 2GTKIs efficacy and safety in first-line treatment and the MR at 3 and 12 months.

Methods: We have analyzed retrospectively 29 adult patients diagnosed with CP-CML. They started with Nilotinib or Dasatinib in first-line treatment in Andalusia between July 2011 and November 2012 outside of clinical trials. Clinical and analytical data were obtained from the CML Andalusian Registry. BCR-ABL values are expressed in international scale and patients have been cataloged and monitored according to the ESMO 2012-guidelines.

Results: 16 males and 13 females have been included in the study. Median age is 45 years (19-78), distributed by Sokal score in: 14 (48.3%) low risk, 7 (24.1%) intermediate risk and 8 (27.6%) high risk. Eutos score: low 23 (79.3%) and high 6 (20.7%). All patients were diagnosed in CP. 18 (62%) were treated with Nilotinib 300mg BID and 11 (38%) with Dasatinib 100mg QD. Median follow-up is 12 months (3-20). At month 3, 29 (100%) patients evaluated for MR had BCR-ABL transcript less than 10% and 24 (82.7%) less than 1%. Cytogenetic response was evaluated at 3 months in 21 patients: CCyR 18 (85.7%) and PCyR 3 (14.3%) while at months, 22 (100%) achieved CCyR, 6 (27%) MMR, 3 (13.6%) MR^{4.0}, 3 (13.6%) MR^{4.5} and 5 (22.8%) MR^{5.0} and 5 did not achieve MMR. 3 (23%) out of 13 patients evaluated in the year achieved MMR, 1 (7.7%) MR^{4.0}, 2 (15.4%) MR^{4.5} and 5 (38.5%) MR^{5.0}. 1 patient without MMR had BCR-ABL > 1% at month 3 and other patient that lost MMR and CCyR due to T3151 mutation, the only treatment failure of the entire series. All patients in MR^{4.0}, MR^{4.5} and MR^{5.0} at month 12 had BCR-ABL ≤ 0.1% at month 3. Patients in MMR at month 12, had BCR-ABL > 0.1% at month 3. There has not been any AP/BC progression, as well as any death, and there has been only an interruption of Dasatinib for pleural effusion and congestive heart failure.

Summary / Conclusion: Despite the small number of patients treated with 2GTKIs in first-line, all patients, regardless their prognosis stadium and age, achieved a rate of BCR-ABL < 10% at month 3 and 83% achieved BCR-ABL transcript < 1%. According to other investigations, it shows the effectiveness of Nilotinib and Dasatinib in our patients. We have observed in our data that patients who achieve MMR at month 3 of treatment, they achieve MR^{4.0}, MR^{4.5} or MR^{5.0} at month 12. In this way, safety of the 2GTKIs in our series is reflected. There have not been hematological alterations grade 3/4 and only one patient with Dasatinib has withdrawn treatment due to adverse events.

B1378 TYROSINE KINASE DOMAIN MUTATIONS AND CYP3A4-CYP3A5 GENE POLYMORPHISMS IN IMATINIB RESISTANT CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

S Vaidya¹

¹Department of cytogenetics, National Institute of Immunohaematology, ICMR, Mumbai, India

Background: Imatinib Mesylate (IM) resistance in CML patients is most frequently associated with point mutations in tyrosine kinase domain (TKD), whereas metabolism of IM by isoenzymes CYP3A4 and CYP3A5 is also one of the important BCR/ABL independent mechanisms of resistance. We have recently designed a detailed study to determine mutations in TKD and regulatory regions of BCR/ABL and also CYP3A4-CYP3A5 polymorphisms, and correlate it with drug resistance and disease progression in Indian CML patients. Understanding the mechanism of drug resistance is important, as the therapy protocols can be modified.

Aims: To identify tyrosine kinase domain mutations and CYP3A4-CYP3A5 gene polymorphisms in imatinib resistant chronic myeloid leukemia patients.

Methods: 75 IM resistant CML patients were screened for mutations in TKD and regulatory regions of BCR/ABL gene by direct sequencing, for BCR/ABL gene amplification by FISH and for CYP3A4*1B and CYP3A5*3 polymorphism.

Results: Among 75 IM resistant patients, 41.33% of patients showed mutations in the TKD while 8% of patients had mutations in the regulatory region (SH3-SH2). Three novel mutations were detected, 185bp ΔD363-W423, Y167 and K84E. Y253F/H mutation was predicted to be possibly most damaging with a score of 1, according to Polymorphism Phenotyping v2. 42 IM resistant patients not harboring mutations were screened for BCR/ABL gene amplification and for CYP3A4*1B and CYP3A5*3 polymorphism. 23 long term IM responders were considered as controls. None of the patients showed BCR/ABL gene amplification. Of 42 IM resistant patients, only two patients (4.7%) showed CYP3A4*1B polymorphism, one heterozygote and other mutant homozygote, as compared to control population (17.4%). The occurrence frequency of

CYP3A5*3 (non-expressor) and CYP2A5*1 (expressor) in 42 IM resistant patients was 20% and 80% respectively, whereas the frequency in case of controls was 37% in non-expressor and 63% in expressor group.

Summary / Conclusion: Our study identified three novel mutations. Also, suggested that CYP3A4*1B and CYP3A5*3 polymorphisms are not associated with IM response

B1379 APPLICATION OF D-FISH ON BONE MARROW AND PERIPHERAL BLOOD SAMPLES FOR THE EVALUATION OF CYTOGENETIC RESPONSE TO TKIS THERAPY IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

L Luciano^{1,2}, I Pisano², V Cacciapuoti², E Seneca¹, L Marano¹, F Pane¹

¹Hematology, Federico II University, ²Ceinge-BiotecnologieAvanzate, ³Ceinge-BiotecnologieAvanzate, Naples, Italy

Background: Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal hematopoietic stem cell disorder induced by the fusion of the ABL gene with the BCR gene. The hallmark of CML is the translocation (9;22)(q34;q11). The translocation is observed in up to 100% of metaphase cells at diagnosis. After the introduction of the tyrosin kinase inhibitors (TKIs), it has become more relevant to monitor cytogenetically the response to treatment. The achievement and the maintenance of a complete cytogenetic response (CCgR) is of particular importance because it is the most solid marker of progression-free survival and overall survival. The cytogenetic response by CBA requires marrow cells, which cannot be always sampled, and an adequate number of banded metaphases, which cannot be always obtained. Finally, cytogenetic analysis requires bone marrow harvesting, which prevents repetitive analyses. Fluorescence in situ hybridization (FISH) enables a rapid detection of chromosomal rearrangements, even on interphase cells, and thus, avoids the requirement of metaphase obtention and is applicable to a variety of cytological samples, including peripheral-blood samples (PB). Thus, FISH is used, with increasing frequency, as a substitute for CBA. Given the need for frequent monitoring in patients with CML, interest in non-invasive methods has increased over years.

Aims: In this study, we investigated the usefulness and accuracy of dual color or double fusion FISH (D-FISH) on bone marrow and peripheral-blood specimens to evaluate the cytogenetic response in CML patients treated by TKIs.

Methods: We performed the comparison of cytogenetic analysis by CBA and D-FISH on bone marrow specimens and by D-FISH on peripheral blood samples, simultaneously collected paired sets, from this set of patients. The analysis was performed on 62 samples obtained from 44 patients with BCR-ABL positive CML, representative of the different cytogenetic response groups.

There were 62 triplicate patient collection: 4 samples were selected at diagnosis and prior of treatment, while all others were collected at the follow-up visit during the treatment. We performed cytogenetic analysis (20 metaphase for sample) and FISH analysis (330 nuclei counted for sample) on bone marrow samples, while only FISH analysis (330 nuclei counted for sample) on peripheral blood samples. To attempt the accuracy and the utility of FISH analysis, we have correlate the data obtained by the software Graph Pad Prism 4.

Results: In our series, we demonstrate a tight correlation in quantifying BCR-ABL burden between bone marrow cytogenetic, bone marrow D-FISH and peripheral blood D-FISH. In all three paired studies analyzed, the strength correlation between the variables is reflected in a p value of <0.0001 in all cases and a correlation coefficient of $r^2 = 0.8749$ at worst (fig1, 2 and 3). Moreover, the D-FISH results on BM and PB samples are in agreement with the results of CBA on BM samples, classifying the patients rightly on the basis of the different cytogenetic response classification. By D-FISH it was possible quantify the percentage of Ph+ cells too in 7 patients with uninformative BM cytogenetic analysis. These results indicate that peripheral blood D-FISH yields a clinically equivalent detection of BCR-ABL fusion to CBA, especially in long term management of CML patients. Thus, cytogenetic response might reliably be monitored by analyzing interphase peripheral-blood cells in MRD.

Summary / Conclusion: This study confirms the results of other reports that suggested the feasibility of D-FISH on peripheral blood specimens to monitor cytogenetic response.

B1380 SIGNIFICANCE OF EUTOS AND HAMMERSMITH SCORE IN SECOND LINE TYROSINE KINASE INHIBITORS

A Zaritskey^{1,2}, E Lomaia¹, E Sbitiakova¹, E Romanova¹, N Ilna¹, T Silina¹, O Kulemina¹, A Abdulkadyrova³, V Udalieva³, E Usacheva³, I Zotova³, R Golovchenko³, L Martynenko³, M Ivanova³, N Cybakova³, E Petrova³, M Kozlovskaya³, M Fominykh³, E Machiulaytene², V Shuvaev³, I Martynkevich³ Abdulkadyrov³

¹Almazov federal centre for Heart, Blood and Endocrinology, ²Pavlov State medical university, ³Russian research institute hematology and transfusiology, Saint Petersburg, Russian Federation

Background: Although Imatinib is very effective for CML CP patients but CCyR are not reachable for whole patients. Second line tyrosine kinase inhibitors could provide to achieve CCyR nearly in half of patients, who resistant or intolerant to Imatinib. But in cases of ineffectiveness of 2nd line TKI this patients

meses de derivación desde el diagnóstico fue de 29,8 meses (0-154). En la mayoría de los casos 87% (13), derivados con diagnóstico de U.P realizados en biopsia cutánea (Tabla 1). De todos los pacientes, 9 referían crisis en relación con calor, ejercicio, alimentos, alcohol y medicación, precisando corticoides y en algún momento adrenalina. Entre las pruebas realizadas, destacar la triptasa sérica >15 ug/L en 6 pacientes. Biopsia de médula ósea en 7 pacientes con MS en 6 ellos. Una de las pacientes pediátricas presentó crisis rebeldes con tratamiento habitual. Tras 4 dosis de omalizumab, mantuvo excelente respuesta y sin necesidad de terapia posterior. Destacar un éxito en el único caso de mastocitosis sistémica agresiva (Tablas 2 y 3).

Conclusiones

1. La derivación de estos pacientes por los distintos servicios ha aumentado la incidencia de mastocitosis en nuestra Unidad.

Tabla 1.

VARIANTES	NÚMERO DE PACIENTES
MASTOCITOSIS CUTÁNEA (MC) Variedad: Urticaria Pigmentosa (U.P)	9
MASTOCITOSIS SISTÉMICA INDOLENTE (MSI)	4
MASTOCITOSIS SISTÉMICAS ASOCIADAS A OTRAS ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS	1
MASTOCITOSIS SISTÉMICA AGRESIVA	1
MASTOCITOSIS CUTÁNEA Y SISTÉMICA	4

2. La mastocitosis es una patología rara y grave que supone grandes riesgos para el paciente afectando a su calidad de vida. La colaboración con la Unidad de Mastocitosis de Toledo ha sido fundamental para el manejo de estos pacientes.

Tabla 2.

SINTOMAS	PRURITO	CRISIS ASMÁTICA	CEFALEAS	ANGIOEDEMA	C.DIGESTIVA	DOLORES ÓSEOS	IRRITABILIDAD	SHOCK ANAFILACTICO	ASINTOMATICO
PORCENTAJES	54%	14%	14%	6%	33%	14%	6%	14%	14%

Tabla 3.

TRATAMIENTO	CROMOGLICATO DISÓDICO	ANTIHISTAMÍNICOS	OMALIZUMAB	SIN TRATAMIENTO
Nº PACIENTES	10	4	1	3

PO-138 ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN ANDALUCÍA. TASA DE INCIDENCIA ACUMULADA EN EL PERIODO 2005-2011 DEL REGISTRO ANDALUZ DE LMC

J.M. Puerta Puerta¹, J.R. Molina², E. Arbelo³, P. López⁴, A. Jiménez Velasco⁵, C. Ruiz⁶, M.A. Portero⁷, M.J. Ramírez⁸, M.I. Mata⁹, A. Rosell¹⁰, M.J. García¹¹, M.S. Durán¹², M.V. Moreno¹³, R. Sola¹⁴, A. Paz¹⁵, I. Montero¹⁶, C. Ferrer¹⁷, R. Franco¹⁸, M. González Silva¹⁹, I. Simón²⁰, J. Ruiz²¹, E. Clavero²², M. Jiménez²³, C. Avellaneda²⁴, M. Fernández²⁵, M.C. Fernández²⁶, I. Ballesteros²⁷, P. González²⁸, J. Oliveros²⁹, F.J. Jiménez²⁷, I. Jara²⁸, F. López²⁹

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. ²Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ³Hospital Virgen Macarena. Sevilla. ⁴Hospital Regional Carlos Haya. Málaga. ⁵Hospital de Jerez. ⁶Hospital Costa del Sol. Marbella. ⁷Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. ⁸Hospital Torrecárdenas. Almería. ⁹Hospital Ciudad de Jaén. Jaén. ¹⁰Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. ¹¹Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada. ¹²Hospital de Puerto Real. Cádiz. ¹³Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. ¹⁴Hospital San Juan de la Cruz. Madrid. ¹⁵Hospital Punta de Europa. Algeciras. ¹⁶Hospital de la Línea. Cádiz. ¹⁷Hospital Virgen de Valme. Sevilla. ¹⁸Hospital de Antequera. Málaga. ¹⁹Hospital Santa Ana. Granada. ²⁰Hospital de Riotinto. Huelva. ²¹Hospital San Agustín. Dos Hermanas. ²²Hospital Infanta Margarita. Córdoba. ²³Hospital Puerta del Mar. Cádiz. Hospital de la Axarquía. Málaga. ²⁴Hospital Ntra. Sra. de la Salud. Granada. ²⁵Hospital La Inmaculada. Almería. ²⁶Hospital de La Merced. Madrid. ²⁷Hospital San Juan de Dios del Aljarafe. Sevilla. ²⁸Hospital de Baza. Granada

Fundamento: A pesar de haber sufrido una gran evolución terapéutica con la introducción de los ITKs, la epidemiología de la LMC no ha sido estudiada con gran detalle. Se establece una mediana al diagnóstico de 50 años, una ratio de 1.5/1 en varones sobre mujeres y una incidencia de 0,6 a 2 casos/100.000 habitantes/año según datos reportados por diversos registros sanitarios.

Objetivo: Estimar la tasa de incidencia de la LMC en Andalucía y su ajuste a población mundial y europea estandarizada que permita comparar los resultados con otros registros de LMC, y entre las 8 provincias que constituyen la comunidad autónoma andaluza.

Metodología: El RALMC, de base poblacional y multicéntrico, abarca toda la región sanitaria andaluza de pacientes mayores de 14 años (7.160.083 habitantes a 1 de Enero de 2012). Las fuentes de información son las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de LMC en Andalucía, tanto del sistema sanitario público andaluz (SSPA) como del ámbito privado, que autorizan su participación con firma del consentimiento informado. El RALMC y sus proyectos asociados se llevan a cabo de acuerdo con las recomendaciones para Proyectos de Investigación y la Declaración de Helsinki, siendo aprobado por el CEIC de Andalucía en el 2006.

VOLVER AL SUMARIO

TASA DE INCIDENCIA ACUMULADA LMC ANDALUCÍA Y PROVINCIAS. 2005-2011 CASOS POR 100.000 HABITANTES/AÑO				
	Nº Pacientes	T. I. Bruta	T. I. WSP*	T. I. EU**
ALMERÍA	31	0.78	0.73	0.83
CÁDIZ	43	0.63	0.76	0.77
CÓRDOBA	38	0.80	0.72	0.76
GRANADA	56	1.04	0.91	0.99
HUELVA	27	0.89	0.77	0.88
JAÉN	37	0.94	0.83	0.91
MÁLAGA	79	0.84	0.72	0.83
SEVILLA	85	0.77	0.65	0.76
ANDALUCÍA	398	0.82	0.77	0.87

*T. I. WSP: tasa de incidencia ajustada a población mundial estandarizada.

**T. I. EU: tasa de incidencia ajustada a población europea estandarizada.

Para el cálculo de la tasa de incidencia acumulada, ajustada a poblaciones mundial y europea estandarizada, se recogen todos los casos del SSPA y de 2 centros privados diagnosticados entre 1 de Enero de 2005 y 31 de diciembre de 2011.

Resultados: 535 pacientes de los cuales 398 han sido diagnosticados entre 2005-2011, con una mediana de edad de 56 años (16-92), 57.5% varones, 42.5% mujeres. Ratio varón/mujer de 1.3/1. La tasa de incidencia bruta es de 0.82 casos/100.000 habitantes/año, siendo las tasas ajustadas a poblaciones mundial y europea estandarizadas de 0.77 y 0.87 respectivamente. Por provincias, Sevilla y Córdoba presentan la tasa de incidencia de LMC más baja de la comunidad: 0.76. Granada con una tasa de 0.99 es la provincia con mayor incidencia en el periodo 2005-2011.

Conclusiones: Andalucía tiene una tasa de incidencia de LMC similar a los datos reportados por distintos registros sanitarios como el registro del cáncer de Suecia, el de Saarland (Alemania), el registro francés o el de Castilla y León. La aparición de nuevos casos se comporta como en las sociedades occidentales. Se asume el sesgo de no contar con todos los casos diagnosticados en centros privados, pero se conoce el muy bajo número de pacientes en este ámbito. El conocimiento de la epidemiología, tasas de incidencia y prevalencia de la LMC en nuestra comunidad será de franca utilidad en la planificación sanitaria y gestión de recursos.

PO-139 ESTANDARIZACIÓN DE LA SECUENCIACIÓN MASIVA PARALELA EN LA DETECCIÓN DE MUTACIONES EN ABL KINASA

S. Barrio, I. Rapado, R. Ayala, J. Martínez-López
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Objetivos: Analizar las mutaciones en el dominio ABL kinasa (ABLK) en muestras de pacientes diagnosticados con Leucemia Mielóide Crónica (LMC) mediante secuenciación masiva paralela. Comparar las dinámicas de expresión de los clones mutados bajo tratamiento con Imatinib frente a inhibidores de tirosina kinasa (inhTKs) de 2ª generación. Determinar si una mayor sensibilidad tiene influencia predictiva. Definir los umbrales de detección que permiten discriminar entre un subclon

emergente que puede provocar una resistencia inminente y un subclon mutante transitorio que no la causará.

Pacientes y métodos: Se estudiaron 10 pacientes con LMC previamente analizados por secuenciación capilar Sanger. Seis de los casos presentaban mutaciones en ABLK. Otros dos pacientes, a pesar de no tener mutaciones en dicho dominio, no presentaban respuesta a los inhTKs.

El RNA obtenido tras trizol de muestras de medula ósea y sangre periférica fue retrotranscrito con MMLV-modificada (Life Technologies). En una primera PCR se amplificó BCRABL con primers p190 y p210. La segunda PCR se realizó en un panel específico de ABLK diseñado para el proyecto de IRON II. La emPCR y la secuenciación masiva se llevó a cabo en un secuenciador JUNIOR de Roche y los datos se analizaron con el Software AVA.

Resultados: Todas las mutaciones descritas mediante secuenciación Sanger se detectaron también con secuenciación masiva paralela. Mediante esta técnica fue posible cuantificar el porcentaje de mutación de las mismas, en todos los casos con valores superiores al 70%.

Además se encontró que estas muestras contaban con de 1 a 3 mutaciones alternativas en el dominio kinasa no identificadas mediante Sanger, con cuantificaciones del 10-20%. Los dos casos sin mutaciones en el dominio kinasa de ABL, pese a no presentar cuantificaciones de la mutación superiores al 10%, presentaban variantes del 0,1-5% que en total representaban un 17-20% de las secuencias.

Conclusiones: La tecnología de secuenciación masiva presenta mayor sensibilidad que la secuenciación Sanger para la caracterización de mutaciones en ABLK. Esta mayor sensibilidad puede ser utilizada al diagnóstico para predecir la línea de tratamiento más óptima.

PO-140 EXPERIENCIA CON INHIBIDORES DE TIROSÍN KINASA DE SEGUNDA GENERACIÓN EN PACIENTES INTOLERANTES-RESISTENTES A IMATINIB. USO DEL ANÁLISIS DE RESPUESTA A LOS 3 MESES

M.M. Andrade Campos, A.E. Montes Limón,
E. Colorado Ledesma, I. Murillo Florez, G. Caballero Navarro,
A. Rubio Martínez, J.M. Grasa, P. Giraldo
Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: Alrededor del 30% de los pacientes con LMC en fase crónica que reciben tratamiento con imatinib (IMA) desarrollarán resistencia o intolerancia al mismo en los primeros 5 años de tratamiento. Dasatinib y nilotinib son ITKs de segunda generación (2ITKs) que permiten alcanzar una respuesta citogenética completa (RCC) en el 41%-75% de estos pacientes. Recientes publicaciones avalan el uso de una adecuada monitorización citogenética y molecular a los 3 meses (3-mo) de iniciar / cambiar de ITK con el fin de predecir los pacientes en riesgo de resistencia y priorizar una nueva terapia.

Objetivos: Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con LMC que han recibido tratamien-

Tabla 1.

Caso	Edad	Sexo	Diagnóstico	SETBP1	CSF3R	Cariotipo	Evolución
1	80	Hombre	LMC	MUTADO	MUTADO	46,XY	LAM. Exitus
2	76	Hombre	NPM-I	MUTADO	NO MUTADO	46,XY	Vivo, +163 días
3	85	Hombre	NPM-I	MUTADO	NO MUTADO	46,XY	AREB. Exitus
4	75	Hombre	NPM-I	NO MUTADO	NO MUTADO	46,XY	LAM. Exitus
5	64	Mujer	LMCa	NO MUTADO	NO MUTADO	46,XX	Vivo, +65 días
6	86	Hombre	LMCa	NO MUTADO	NO MUTADO	46,XY	Vivo, +21 días
7	84	Mujer	LMCa	NO MUTADO	NO MUTADO	46,XX	Vivo, +315 días

Caso	Hemoglobina d/dL	Plaquetas x10 ³ /uL	Leucocitos x10 ³ /uL	% Neut	Granulocitos inmaduros	Blastos SP %	Disgranulopoyesis
1	9	174	19,26	73	<10%	1	NO
2	13,6	71	11,49	46	>10%	1	NO
3	13,7	246	14,3	58	<10%	1	NO
4	11	173	26,59	67	>10%	0	NO
5	7,9	41	14,93	50	>10%	10	Clumping
6	8,9	67	82,86	69	>10%	3	Clumping
7	9,2	45	72	17	>10%	0	Clumping

tan mal pronóstico y una alta frecuencia de transformación. Ninguno de los pacientes diagnosticados de LMCa presentó la mutación de *SETBP1*.

PC-146 LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN EL PACIENTE ANCIANO. ESTUDIO CLÍNICO-EPIDEMIOLOGICO DE 149 PACIENTES DEL GRUPO ANDALUZ DE LMC ENTRE 2005 Y 2011

J.M. Puerta Puerta¹, J.R. Molina², A. Jiménez Velasco³, F. López¹, E. Arbelo⁴, C. Ruiz⁵, M.A. Portero⁶, M.J. Ramírez⁵, M.I. Mata⁶, A. Rosell⁷, M.J. García⁸, M.S. Durán⁹, M.V. Moreno¹⁰, R. Sola¹¹, A. Faz¹², I. Montero¹³, C. Ferrer¹⁴, R. Franco¹⁵, M. González Silva¹⁶, I. Simón¹⁷, J. Ruiz¹⁸, E. Clavero¹⁹, M. Jiménez²⁰, C. Avellaneda²¹, M. Fernández²², M.C. Fernández²³, I. Ballesteros²⁴, P. González²⁵, J. Oliveros²⁶, F.J. Jiménez²⁷, I. Jara²⁸, F. López²

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. ²Hospital Reina Sofía. Córdoba. ³Hospital Regional Carlos Haya. Málaga. ⁴Hospital Virgen Macarena. Sevilla. ⁵Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera, Cádiz. ⁶Hospital Costa del Sol. Marbella. ⁷Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. ⁸Hospital Torrecárdenas. Almería. ⁹Hospital Ciudad de Jaén. Jaén. ¹⁰Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. ¹¹Hospital Clínico San Cecilio. Granada. ¹²Hospital de Puerto Real. Cádiz. ¹³Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. ¹⁴Hospital San Juan de la Cruz. Madrid. ¹⁵Hospital Punía de Europa. Algeciras. ¹⁶Hospital de la Línea. Cádiz. ¹⁷Hospital Virgen de Valme. Sevilla. ¹⁸Hospital de Antequera. Málaga. ¹⁹Hospital Santa Ana. Granada. ²⁰Hospital de Riotinto. Huelva. ²¹Hospital San Agustín. Dos Hermanas, Sevilla. ²²Hospital Infanta Margarita. Córdoba. ²³Hospital Puerta del Mar. Cádiz. ²⁴Hospital de la Axarquía. Málaga. ²⁵Hospital Nuestra Señora de la Salud. Granada. ²⁶Hospital La Inmaculada. Almería. ²⁷Hospital de La Merced. Madrid. ²⁸Hospital de San Juan de Dios del Aljarafe. Sevilla. ²⁹Hospital de Baza. Granada

Fundamento: Aunque se establece una mediana de edad al diagnóstico en la LMC de 50 años, Rousselot *et al.*, sugieren que esta edad puede aumentar de 10 a 15 años en los pacientes que conforman la práctica clínica habitual fuera de ensayos clínicos. La incidencia de casos en mayores de 70 años es alrededor de un 5% del total de diagnosticados. Los ensayos clínicos ENESTnd y DASISION ponen de manifiesto la efectividad del tratamiento con ITKs en todos los rangos de edad, incluido el paciente anciano que aunque normalmente polimedica, también presenta buena tolerancia al mismo.

Objetivo: Estudio clínico y epidemiológico de los pacientes diagnosticados de LMC en Andalucía mayores de 65 años.

Metodología: Se toman todos los casos de pacientes mayores de 65 años diagnosticados de LMC en Andalucía en el periodo 2005-2011. Los pacientes son catalogados según respuesta clínica al tratamiento con ITKs en función de las guías de monitorización del grupo ELN 2009, si son tratados con imatinib en 1ª línea y ESMO 2012, en los tratados de inicio con ITKs de 2ª generación (ITK2G).

Resultados: Del total de 398 pacientes diagnosticados en Andalucía entre 2005 y 2011, 149 (37%) son mayores de 65 años. 55% varones y 45% mujeres. Mediana de edad al diagnóstico de 72 años (65-92) y distribución por rangos de edad en 63.7% entre 65-74 años, 32.3% entre 75-84 años y 4% ≥ 85 años. Con 70 pacientes se hace un subestudio clínico: 4 diagnósticos en FA, distribución por Sokal bajo 52.8%, intermedio 20% y alto 27.2%. Mediana de seguimiento de 45 meses. Inicio de tratamiento con imatinib en 64 pacientes, nilotinib en 4 y dasatinib en 2 casos. 6 pacientes (8.5%) fueron intolerantes a imatinib, consiguiendo respuesta molecular (RM) tras el cambio a un ITK2G. 2 casos de respuesta subóptima, que cambian a un ITK2G alcanzando RM tempranamente. 1 fracaso terapéutico a 3 ITKs, y en tratamiento paliativo con Hydrea. Los pacientes tratados con nilotinib y dasatinib en primera línea están en RM 5.0. Los 55 pacientes restantes tratados con imatinib en 1ª línea (78.5%) alcanzan RM: 17 (31%) en RM 5.0, 11 (20%) en RM 4.5, 15 (27.2%) en RM 4.0, 9 (16.3%) en RMM y 3 (5.5%) en RCC.

Conclusiones: Tras el análisis de los resultados de nuestra serie, confirmamos la efectividad del tratamiento con ITKs en pacientes ancianos. No se trataron pacientes mayores de 80 años con ITK2G, aunque los tratamientos iniciados con nilotinib y dasatinib alcanzan RM rápidas y profundas en nuestros pacientes. La buena tolerancia al tratamiento, con menos de un 10% de intolerantes, indica que por lo general, los pacientes ancianos pluripatológicos y polimedicaos son buenos candidatos al tratamiento con ITKs.

Do chronic myeloid leukemia patients with late “warning” responses benefit from “watch and wait” or switching therapy to a second generation tyrosine kinase inhibitor?

Valentín García-Gutiérrez,¹ Jose Manuel Puerta,² Begoña Maestro,³ Luis Felipe Casado Montero,⁴ Alfonso Muriel,⁵ Jose Ramon Molina Hurtado,⁶ Manuel Perez-Encinas,⁷ Maria Victoria Moreno Romero,⁸ Pere Barba Suñol,⁹ Ricardo Sola Garcia,¹⁰ Raquel De Paz,¹¹ Maria Jose Ramirez Sanchez,¹² Santiago Osorio,¹³ Maria Isabel Mata Vazquez,¹⁴ Joaquin Martinez López,¹⁵ Jose Luis Sastre,¹⁶ Maria de los Angeles Portero,¹⁷ Guiomar Bautista,¹⁸ Maria Soledad Duran Nieto,¹⁹ Pilar Giraldo,²⁰ Margarita Jimenez Jambrina,²¹ Carmen Burgaleta,²² Joaquin Ruiz Arellano,²³ Maria Jesús Peñarubia,²⁴ Maria José Requena,²⁵ Mariá del Carmen Fernández Valle,²⁶ Carmen Calle,²⁷ Antonio Paz Coll,²⁸ Jose Ángel Hernández-Rivas,²⁹ Rafael Franco Osorio,³⁰ Pilar Cano,³¹ David Tallón Pérez,³² Margarita Fernández de la Mata,³³ Pilar López Garrido,² and Juan Luis Steegmann^{34*}



In the latest recommendations for the management of chronic-phase chronic myeloid leukemia suboptimal responses have been reclassified as “warning responses.” In contrast to previous recommendations current guidance advises close monitoring without changing therapy. We have identified 198 patients treated with first-line imatinib, with a warning response after 12 months of treatment (patients with a complete cytogenetic response but no major molecular response [MMR]). One hundred and forty-six patients remained on imatinib, while 52 patients changed treatment to a second generation tyrosine kinase inhibitor (2GTKI). Changing therapy did not correlate with an increase in overall survival or progression-free survival. Nevertheless, a significant improvement was observed in the probability of a MMR: 24% vs. 42% by 12 months and 43% vs. 64% by 24 months ($P = 0.002$); as well as the probability of achieving a deep molecular responses (MR^{4.3}): 1% vs. 17% and 7% vs. 23% by 12 and 24 months, respectively ($P < 0.001$). The treatment change to 2GTKI remained safe; however, we have observed a 19% of treatment discontinuation due to side effects. We have observed an improvement of molecular responses after changing treatment to 2GTKI in patients with late suboptimal response treated with imatinib first line. However, these benefits were not correlated with an improvement of progression free survival or overall survival.

Am. J. Hematol. 89:E206–E211, 2014. © 2014 Wiley Periodicals, Inc.

¹Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain; ²Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain; ³Registro Español de Investigación y Tratamiento de Leucemia Mieloide Crónica (RELMC), Madrid, Spain; ⁴Hematology Department, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, Spain; ⁵Unidad de Bioestadística Clínica Hospital Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigaciones Sanitarias (IRYCIS) & Centro de Investigación en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain; ⁶Hematology Department, Hospital Reina Sofía, Córdoba, Spain; ⁷Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico U. de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain; ⁸Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, Spain; ⁹Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Vall de Hebron, Barcelona, Spain; ¹⁰Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico San Cecilio, Granada, Spain; ¹¹Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain; ¹²Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital de Jerez, Jerez, Spain; ¹³Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain; ¹⁴Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Costa del Sol, Málaga, Spain; ¹⁵Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ¹⁶Hematology Department, Complejo Hospitalario de Orense, Orense, Spain; ¹⁷Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla, Spain; ¹⁸Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain; ¹⁹Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital de Jaen, Jaen, Spain; ²⁰Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain; ²¹Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital de Riotinto, Huelva, Spain; ²²Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, Spain; ²³Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital de Antequera, Málaga, Spain; ²⁴Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain; ²⁵Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Severo Ochoa, Madrid, Spain; ²⁶Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, Spain; ²⁷Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real, Spain; ²⁸Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital de Puerto Real, Cádiz, Spain; ²⁹Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Infanta Leonor, Madrid, Spain; ³⁰Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Punta de Europa, Cádiz, Spain; ³¹Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital La Mancha Centro, Ciudad Real, Spain; ³²Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital San Agustín, Jaén, Spain; ³³Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Infanta Margarita, Córdoba, Spain; ³⁴Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain; Grupo Español de Leucemia Mieloide Crónica (GELMC); Registro Español de Investigación y Tratamiento de Leucemia Mieloide Crónica (RELMC); Registro Andaluz de Leucemia Mieloide Crónica (RALMC).

Conflict of interest: VGG: Novartis: Membership on an entity's Board of Directors or advisory committees; BMS: Membership on an entity's Board of Directors or advisory committees; Pfizer: Membership on an entity's Board of Directors or advisory committees. LFC: Novartis: Consultancy, Speakers Bureau; BMS: Consultancy, Speakers Bureau; Pfizer: Consultancy, Speakers Bureau. JML: Celgene: Honoraria. JLS: Novartis: Consultancy, Membership on an entity's Board of Directors or advisory committees, Speakers Bureau; BMS: Consultancy, Membership on an entity's Board of Directors or advisory committees, Speakers Bureau; Pfizer: Consultancy, Speakers Bureau. JMH, MPE, MMR, IM, RSG, RP, MRS, MMV, JS, MP, GB, MDN, PG, MJJ, CB, JRA, MP, MR, MFV, CC, APC, RFO, PC, DTP, MFM, and PLG declare no conflict of interest.

*Correspondence to: Juan Luis Steegmann, Group 44 of the “Instituto de Investigación del Hospital de la Princesa (IIS-IP),” Hematología, Diego de León 62, 28006 Madrid, Spain. E-mail: jlsteegmann.hlpr@salud.madrid.org

Contract grant sponsor: Spanish “Instituto de Salud Carlos III; Contract grant number: PI07/91015.

Received for publication: 16 July 2014; Accepted: 22 July 2014

Am. J. Hematol. 89:E206–E211, 2014.

Published online: 24 July 2014 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

DOI: 10.1002/ajh.23816

■ Introduction

Since the introduction of imatinib and subsequent second generation tyrosine kinase inhibitors (2GTKIs), the prognosis of chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) has improved greatly. Initially considered to be a lethal disease with a median estimated overall survival (OS) of 3.2 years, CP-CML is now regarded as a chronic disease with a life expectancy similar to that of the healthy population [1]. In order to optimally manage and follow CML patients a panel of experts at the European LeukemiaNet (ELN) has issued recommendations that classify patients into three subgroups based on treatment response. In previous years a subgroup of responses between the best "optimal" and worst "failure" responses was termed "suboptimal responses" in which the prognosis and best therapeutic approach was not clear. Patients within this group could benefit from continuing imatinib at the same dose, increasing the dose, or switching to a 2GTKI [2,3]. The 2013 update of these recommendations designated this intermediate group with "warning" response whereby patients should maintain therapy and undergo mandatory close monitoring due to a high probability of becoming treatment failures in the future [4]. Consequently, responses are categorized as warning if certain predetermined cytogenetic or molecular milestones are not reached during treatment, or alternatively when cytogenetic warning signs are present (Table I). The outcomes for patients categorized as warning differ according to time point. Several groups have shown how patients categorized as suboptimal responders at 3, 6, and 12 month time points have significantly poorer long-term outcomes compared to optimal responders [5–9]. In contrast, studies investigating the prognoses of patients categorized as warning after 12 months (the so-called late warning response) or later (previously classified as late suboptimal responses) found an improvement in terms of progression free survival (PFS) without a benefit in OS [5–9].

There is little literature available regarding the potential benefit of changing treatment of patients categorized as late warning responders and, even more importantly, most of the published data focuses on patients classified according to previous editions of ELN recommendations (patients with complete cytogenetic response [CCyR] without major molecular response [MMR] after 18 months of treatment). Two studies have shown how patients may achieve MMR after treatment change to nilotinib [10,11]. The randomized, multicenter, phase III study ENESTcmr compared the kinetic and molecular responses of patients with detectable disease after 24 months of treatment. They found that 22 patients in the nilotinib arm and 24 in the imatinib arm had not reached MMR after 24 months and the probability to observe MMR and MR^{4.5} was 83% vs. 53% and 29% vs. 3%, respectively [12].

The aim of this study was to describe outcomes of late warning patients, classified by the latest ELN recommendations, in order to explore the potential benefit of treatment switching in these patients.

■ Subjects and Methods

Patients and treatment. For the present study, we have retrospectively analyzed a total of 945 patients not involved in clinical trials yet are treated with first-line imatinib. Patients were selected from two Spanish Registries of Chronic Myeloid Leukemia (RELMC and RALMC) that included a total of 28 centers and identified 198 patients with late warning response. Baseline characteristics of the population are presented in Table II. Both registries were approved by the corresponding Ethical

committees, and all the procedures were performed in accordance with international legislation.

The monitoring and treatment strategies were chosen at the hematologist's discretion and thus reflect the actual treatment of CML patients outside clinical trials. All data was recorded by data managers that operated independently from the physicians taking care of the patients.

These patients were classified according to the treatment strategy undertaken by their physician. Imatinib group consisted of 146 patients (73%) that continued with imatinib; 2GTKI group consisted of 52 patients (27%) that changed treatment to a 2GTKI (dasatinib or nilotinib) (Fig. 1).

■ Methods

Evaluations of responses. Cytogenetic and molecular responses were defined according to ELN definitions [13]. In particular, CCyR: absence of detectable Philadelphia chromosome in 20 mitosis and /or <1% BCR-ABL 1 cells by interphase FISH analysis of 300 cells.

MMR was defined as a BCR-ABL1/ABL transcript levels $\leq 0.1\%$ whereas MR^{4.5} was defined as a BCR-ABL1/ABL ratio $\leq 0.0032\%$. Samples were not collected centrally; however, all RQ-PCRs for each patient were performed in the same laboratory. The absence of molecular response for those patients in group 2GTKI that changed treatment had to be confirmed within the 3 previous months.

Statistical methods. Data on continuous variables are presented as medians and quartiles. Categorical variables were analyzed by absolute and relative frequencies. Chi-square tests were used to analyze categorical variables. Probabilities of OS were calculated using the Kaplan-Meier method and assessed by the log-rank test. PFS was defined as survival without evidence of accelerated or blastic phase disease.

The effect of treatment change in terms of achieving no improved response, MMR, and MR^{4.5}, were analyzed by competing risk regression (whereby molecular response was the event of interest and therapy discontinuation due to adverse effects or death were the competing events). For identifying potential covariates a multivariate analysis was performed. Contrasts were bilateral and *P*-value < 0.05 was considered significant. Proportional hazard assumptions were checked by Schoenfeld residual plots.

Stata 13.1 was used for analysis.

■ Results

Outcome and responses

One hundred and ninety-eight patients identified as late warning responders were followed with a median follow-up period of 40 months. The overall probabilities of obtaining MMR and MR^{4.5} by 24 months on an intention-to-treat basis were 10% vs. 21%, respectively, whereas by 48 months the corresponding probabilities were 21% vs. 44%. OS was 97% vs. 92% by 24 and 48 months, respectively, whereas PFS was 98% vs. 96% for the same periods of time.

For the purpose of this analysis, data from patient group imatinib began to be recorded after the first 12 months of imatinib treatment, whereas for group 2GTKI it began when patients started treatment with a 2GTKI. For patients included in group 2GTKI, confirmation of CCyR without MMR at the moment of treatment change was confirmed with a molecular test in the 3 months previous to treatment changed. For most of the patients in group 2GTKI data recording began several months after being listed as late warning (median time to treatment change 18 months [range, 0–64]). Median follow up was 24 months for group imatinib and 48 months for patients followed in group 2GTKI.

In the registry, patients who underwent treatment change due to intolerance were identified but not categorized as late warning responders. Patients of group imatinib who lost CCyR and received 2GTKIs as treatment continued being analyzed as group imatinib for PFS and OS but were censored for probabilities of obtaining MMR or MR^{4.5} at the time when CCyR was lost. Time to treatment change in

TABLE I. ELN Definitions of Warning Response

Baseline	3 months	6 months	12 months	Then, and at any time
- High risk, or CCA/Ph+, route	BCR-ABL1 > 10%, and/or Ph+ 36–95%	BCR-ABL1 1–10%, and/or Ph+ 1–35%	BCR-ABL1 0.1–1%	CCA/Ph- (-7, or 7q)

CCA Ph+ = clonal chromosome abnormalities in Ph+ cells. CCA/Ph- = clonal chromosome abnormalities in Ph- cells.

group 2GTKI was heterogeneous, with a median of 18 months [range, 0–64] after warning response was identified.

Switching to 2GTKI significantly improved molecular responses

Changing treatment led to a significant improvement in the probability of achieving MMR compared to “wait and see,” with 24% vs.

TABLE II. Baseline Characteristics of Patients Identified as Late Warning Responders

	Group 1	Group 2
Sex (Male/female)	57/43	61/39
Age (years)		
Median	51	54
Q1	39	38
Q3	65	67
Hemoglobin level (gr/dl)		
Median	12.2	12.4
Q1	11.2	11
Q3	13.9	13.5
Platelet count ($\times 10^9/l$)		
Median	375	397
Q1	277	235
Q3	562	543
Basophils in peripheral blood (%)		
Median	3	3
Q1	1.4	1.3
Q3	6	6.6
Blasts in peripheral blood (%)		
Median	1.08	1.02
Q1	0	0
Q3	2.06	1
Median spleen size below costal margin (cm)		
Median	2.4	2.1
Q1	0	1
Q3	3	2.8
Sokal score, n (%)		
Low risk	71 (48)	28 (54)
Intermediate risk	53 (37)	15 (29)
High risk	13 (9)	5 (10)
Missing	9 (6)	4 (7)
Hasford score, n (%)		
Low risk	63 (43)	27 (51)
Intermediate risk	57 (38)	13 (25)
High risk	6 (4)	3 (5)
Missing	22 (15)	10 (19)

42% of patients achieving MMR by 12 months and 43% vs. 64% by 24 months (SHR = 2.2 (1.4; 3.6); $P = 0.001$) (Fig. 2). In order to determine whether these results were influenced by the different times at which the 2GTKI was initiated we analyzed the probabilities of achieving MMR from the time of treatment change and when the late warning responses were detected (≤ 12 months, > 12 months and ≤ 24 months, and > 24 months). We found that the time to treatment change did not influence the probability of obtaining MMR ($P = 0.72$).

By using MMR as an endpoint, we performed a survival regression model that included the appropriate variables listed in Table II with the variable treatment change. Treatment change effect in MMR was not confounded by others variables: MMR (crude HR 2.3(1.5; 3.7)) vs. adjusted HR 2.3(1.4; 3.6)). Median time to reach the best molecular response (in patients who improved responses) was significantly shorter in group 2: 12 months vs. 28 months ($P = 0.002$).

Treatment change was also associated with an increased stability of cytogenetic responses, reflected by the observation that 17 patients (11%) in group imatinib lost CCyR, compared to 3 patients (5%) in group 2GTKI ($P = 0.021$). Furthermore, outcomes of patients who lost CCyR were heterogeneous. Thirteen out of the 17 patients in group imatinib changed to 2GTKI and 10 of these patients (76%) achieved a second CCyR. The other four patients who lost CCyR remained on imatinib (including higher doses). Two of the three patients who lost CCyR while undergoing 2GTKI treatment were changed to the other 2GTKI available with one patient achieving CCyR while the other remained on treatment with no CCyR. The third patient progressed from chronic phase to accelerated phase (see outcomes flow in Fig. 3).

Switching treatment also led to higher probabilities of achieving deeper responses: at 12 and 24 months the probabilities of achieving MR^{4.5} were 1% vs. 17% and 7% vs. 23% for groups imatinib and 2GTKI, respectively (Fig. 4)(SHR = 3.5 (1.7; 7.2), $P < 0.001$).

Similarly, treatment change significantly influenced the probability of remaining in MMR and MR^{4.5} at the last follow-up: 36% vs. 49% and 14% vs. 25%, implying a relative risk of 1.5 (1.2; 1.9) for MMR and a relative risk of 1.8 (1.0; 3.3) for MR^{4.5} in the group of patients who changed treatment vs. patients continuing imatinib.

PFS and OS

Despite the benefit of treatment change in terms of improved molecular response and cytogenetic response stability, switching TKI

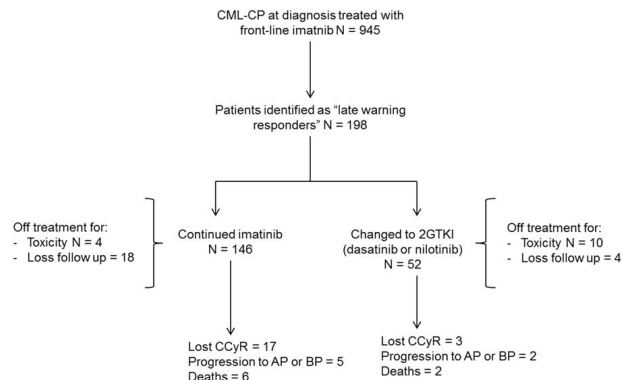


Figure 1. Patient flow of the series.

RESEARCH ARTICLE

Therapy options for warning response CML patients

was found not to result in differences in PFS or OS. The probability of PFS was 92.6% vs. 95.6%, whereas the probability of OS was 94% vs. 97% for groups imatinib and 2GTKI, respectively ($P = 0.8$) (Fig. 5).

Safety profile

Treatment change was generally well tolerated. However, 10 patients in Group 2GTKI (19%) discontinued treatment due to side effects with long-term side effects leading to four patients (2%) discontinuing imatinib. Reasons for discontinuation as well as the corollary strategy taken are shown in Table III.

Discussion

Patients categorized under the new ELN recommendations as having a warning response at 3 and 6 months seem to have a prognosis more closely resembling a failure rather than an optimal response [13–17]. After 12 months, this prognosis becomes much more unpredictable and resembles late suboptimal responders after 18 months in the 2009 recommendations.

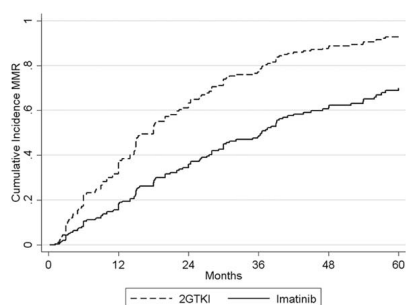


Figure 2. Probabilities of obtaining MMR during follow up. Intention-to-treat analysis.

To our knowledge our study represents the largest study of late warning patients treated with imatinib (including the published data regarding outcomes of late suboptimal responders under the old classification scheme). We already know from previous studies how the achievement of MMR usually leads to better outcomes compared with patients who do not achieve such a response, however, this difference has been controversial in patients who had already achieved prior CCyR.

In this study the most significant difference between patients who changed TKI and those who maintained therapy was the probability of achieving MMR and, therefore, of patients entering the group of patients classified as optimal responders. Additionally, we also observed patients with CCyR without MMR who continued with imatinib and, with a longer period of follow-up, could achieve MMR. Unfortunately, the likelihood of achieving MMR diminishes considerably by 24 months; however, in this study we have shown how treatment change may be effective even after a long period of time in the warning group. Our results validate the observations of a small subset of 52 patients in the ENESTcmr study [12] in which patients with late warning response who were randomized to nilotinib achieved a higher incidence of MMR and MR^{4.5} compared to patients who remained on imatinib. As observed in our patients, the achieving of deeper molecular responses did not translate in benefits regarding to EFS or OS.

Recently, a German group has published a sub-analysis of the CML IV study [18] and it was shown that over a long follow-up period (similar to that presented here) patients who achieve MR^{4.5} may benefit from an increased PFS compared to patients who do not achieve MR^{4.5}. However, this data has not been verified by the MDACC institution who, in another long study of patients treated with different inhibitors, did not observe such a benefit in patients with MR^{4.5} [19]. Finally, a French group has recently published how patients with MMR seem to suffer less events and treatment failure compared with patients who achieve CCyR without MMR [20]. That being said, to be sure about the implications regarding potential transformation and loss of response derived from these studies we may have to wait for a longer follow-up period or other larger studies of patients. What has been shown so far is that achieving a deep molecular response is an indispensable requirement in order to be a

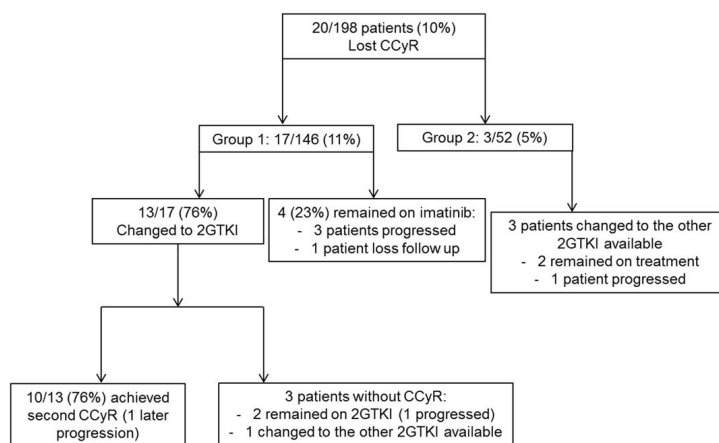


Figure 3. Patient flow of patients who lost CCyR.

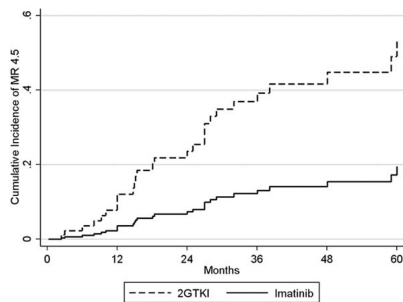


Figure 4. Probabilities to reach MR4.5 in patients with imatinib vs. switching 2GTKI therapy.

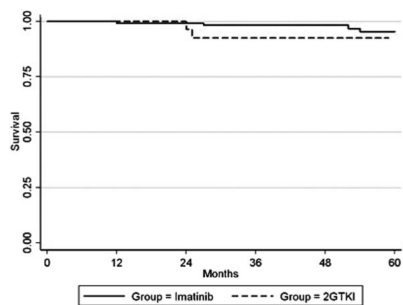


Figure 5. Overall survival.

candidate for discontinuation studies. However, the actual proportion of patients in stable CMR and suitable for discontinuation strategies is currently unknown. Our study illustrates how the probability of a patient with warning criteria achieving MR^{4.5} is unlikely if they remain on their current therapy whereas a considerable number of patients would be able to achieve deep molecular responses by changing therapy, but we do not know the probability of sustained deep response in this specific population.

In our study, 11% of patients who continued imatinib lost CCyR (a failure criterion), compared to only 5% of patients who switched to a 2GTKI. Nevertheless, we also observed that a treatment change did not lead to improved PFS or OS outcomes, with the most likely explanations being the good prognosis of these patients combined with the potential effective rescue of a number of patients who lost response to imatinib. These findings support the excellent prognostic of late warning responses, demonstrating how continuing imatinib same dose with a close monitoring is a sensible strategy if the goal of therapy is OS or PFS. We have shown how despite an improvement

TABLE III. TKIs Toxicities that Led to Treatment Discontinuation and Ulterior Treatment Decision

Treatment	Reasons for treatment discontinuation	Second/third line therapy
Imatinib	Hematological toxicity grade 3 (anemia)	Nilotinib
Imatinib	Hematological toxicity grade 3 (anemia)	Dasatinib
Imatinib	Hematological toxicity grade 3 (anemia)	Nilotinib
Imatinib	Gastrointestinal intolerance	Nilotinib
Imatinib	Hepatotoxicity	Dasatinib
Dasatinib	Pleural effusions	Nilotinib
Dasatinib	Pleural effusions	Nilotinib
Dasatinib	Pleural effusions	Nilotinib
Dasatinib	Pleural effusions	Nilotinib
Dasatinib	Pleural effusions	Nilotinib
Dasatinib	Hematological toxicity grade 3 (thrombocytopenia)	Nilotinib
Nilotinib	PAD	Dasatinib
Nilotinib	Hepatotoxicity	Dasatinib
Nilotinib	Hepatotoxicity	Dasatinib
Nilotinib	IHD	Imatinib

IHD: ischemic heart disease, PAD: peripheral arterial disease.

of the molecular response, changing to 2GTKI will not modify the excellent prognostic of this group of patients and could induce major side effects that lead to treatment interruption in approximately one fifth of the patients.

We are aware of some significant limitations in this study. In the first instance, this study was a retrospective study of registry data and consequently this is open to potential analysis bias. To mitigate potential biases all the data presented herein was entered by data managers who operated independently from the data collection center, thus we are assuring the integrity and quality of the data.

Another potential bias was the variation in the starting time for analyzing response: for the group who maintained imatinib therapy this occurred after 12 months, however, for those who switched therapy, this usually occurred several months later. As we have shown, the probability of obtaining MMR only diminished with time for the imatinib-maintained patients (and not for the TKI-switched patients); therefore, we believe that this actually reinforces our view in favor of switching TKI.

Finally, the nature of our study prevented a more central, and, therefore, more uniform, evaluation of molecular response as the testing was performed in 15 laboratories. Despite this, the fact that each patient's follow-up was always carried out in the same laboratory offers sufficient guarantee to assign the improvement in treatment to the therapeutic intervention.

In summary, our study shows that treatment change to 2GTKI resulted in higher probabilities to improve molecular responses. However, this benefit has not been correlated with an advantage in survival outcomes, showing that continuing with imatinib with a close monitoring is an adequate strategy once the CCyR has been achieved.

References

- Björkholm M, Ohm L, Eloranta S, et al. The success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: A population based study of 3173 patients diagnosed in Sweden 1973–2008. *J Clin Oncol* 2011;28:2514–2525.
- 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.
- Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: An update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009;27:6041–6051.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872–884.
- 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;112:4437–4444.
- Alvarado Y, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Significance of suboptimal response to imatinib, as defined by the European LeukemiaNet, in the long-term outcome of patients with early chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer* 2009;115:3709–3718.
- Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, et al. Chronic myeloid leukemia (CML) patients with "suboptimal" response to imatinib (IM) accord-

RESEARCH ARTICLE

Therapy options for warning response CML patients

- ing to European LeukemiaNet criteria have a poorer outcome with respect to "optimal" responders: A GIMEMA CML Working Party analysis. *Blood* 2009;114 (ASH abstract no. 2196).
8. Breccia M, Orlandi SM, Latagliata R, et al. Sub-optimal response to imatinib according to 2006-2009 European LeukemiaNet criteria: A 'grey zone' at 3, 6 and 12 months identifies chronic myeloid leukemia patients who need early intervention. *Br J Haematol* 2011;152:119-121.
 9. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-years follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009;355:2408-2417.
 10. Ailawadhi S, Miller CB, Jilella AP, et al. Effect of nilotinib on molecular response in chronic myelogenous leukemia-chronic phase (CML-CP) patients with suboptimal molecular response to imatinib-ENABL study update. *Blood* 2011;118 (ASH abstract no. 2771).
 11. Goh HG, Jootar S, Kim HJ, et al. Efficacy of nilotinib versus high dose imatinib in early chronic phase CML patients who have suboptimal molecular responses to standard-dose imatinib (RE-NICE multi center study). *Blood* 2011; 118 (ASH abstract no. 2765).
 12. Hughes TP, Lipton H, Spector N, et al. Switching to nilotinib is associated with continued deeper molecular responses in CML-CP patients with minimal residual disease after ≥ 2 years on imatinib: Enestcmr 2-Year Follow-up results. *Blood* 2012;120 (ASH abstract no. 694).
 13. 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.
 14. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: An analysis from the International Randomized Study of Interferon and ST1571 (IRIS). *Blood* 2010;116:3758-3765.
 15. Marin D, Ibrahim AR, Lucas CM, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30:232-238.
 16. Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive of long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2012;26:2096-2102.
 17. Marin D, Hedgley C, Clark RE, et al. Predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with first-line dasatinib. *Blood* 2012;120:291-294.
 18. Hehlmann R, Müller MC, Lausker M, et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: Results from the randomized CML-Study IV. *J Clin Oncol* 2014; 32:415-423.
 19. Falchi L, Kantarjian HM, Wang X, et al. Significance of deeper molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase treated with tyrosin kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2013;88:1024-1029.
 20. Etienne G, Dulucq S, Nicolini FE, et al. Achieving deeper molecular response is associated with a better clinical outcome in chronic myeloid leukemia patients on imatinib frontline therapy. *Haematologica* 2014;99:458-464.



Results: Our results show that Everolimus induced a reduction in cell lines viability, with an IC50 of 20µM for sensitive cells and 25µM for imatinib resistant cell lines. The cell death was induced by apoptosis and this drug has also an antiproliferative effect through an arrest in cell cycle progression in G₀/G₁. In *ex-vivo* studies, Everolimus reduced cell viability by increasing apoptosis of hematopoietic stem cells (CD34⁺ cells) without cytotoxicity to lymphocytes. In the dose of 25 µM this mTOR inhibitor induced in CD34 cells an increase of 19% of these cells positive to annexin V compared with control, and only 8% of lymphocytes are in apoptosis. Comparing the response to TKI treatment with sensitivity to Everolimus, we observed a tendency to higher efficacy in patients with cytogenetic response (CR) comparing with patients under molecular response (MR) (24.5% vs 18.7% of CD34 cells positive to annexin V). When compared patients under imatinib treatment versus patients treated with 2nd or 3rd generation TKI, we observed a better response to Everolimus in the second group, also associated with lower toxicity to lymphocytes.

Summary/Conclusions: Our results reveal the efficacy of Everolimus in inducing cell death in CML cells, without cytotoxicity to normal cells, suggesting that Everolimus could be an alternative targeted therapeutic approach in CML patients. However, it is important to increase the number of patients in the study to confirm our results.

This work was supported by CIMAGO (Project 18/12) and R.A. was supported by FCT with a PhD grant (SFRH/BD/51994/2012).

PB1820

EFFICACY AND SAFETY EVALUATION OF NILOTINIB AND DASATINIB (2G-TKI) ON FIRST LINE TREATMENT IN 73 PATIENTS WITH CML-CP OUTSIDE OF CLINICAL TRIALS. ANDALUSIAN CML REGISTRY (RALMC)

JM Puerta¹, A Jiménez Velasco², MJ García³, JR Molina⁴, C Ruiz², C Ferrer⁵, MS Durán⁶, I Simón⁷, E Clavero⁸, MC Avellaneda⁹, A Rosell¹⁰, I Ballesteros¹¹, S Ramírez¹², MA Portero¹³, MJ Ramírez¹⁴, M Fernández¹⁵, M Jiménez¹⁶, R Fe¹⁷, N Mulero¹⁸, P López¹⁹
¹Hematology, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada, ²Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, ³Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, ⁴Hospital Reina Sofía, Córdoba, ⁵Hospital Comarcal San Juan de la Cruz, Ubeda, ⁶Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, ⁷Hospital Nuestra Señora de Valme, Sevilla, ⁸Hospital Comarcal Santa Ana, Motril, ⁹Hospital Comarcal San Agustín, Linares, ¹⁰Hematology, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, ¹¹Hospital Comarcal de la Axarquía, Vélez-Málaga, ¹²Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, ¹³Hematology, Hospital Universitario Virgen de Macarena, Sevilla, ¹⁴Hospital de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, ¹⁵Hospital Infanta Margarita, Cabra, ¹⁶Hospital General de Riotinto, Riotinto, ¹⁷Hospital Punta de Europa, Algeciras, ¹⁸Hospital de la Línea, La Línea de la Concepción, ¹⁹Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada, Spain

Background: Even though they were approved last June 2011 to be used on first line, it is not a common procedure to begin treatment of CML-CP with 2G-TKI, despite it has been demonstrated its efficacy and safety against imatinib on ENESTnd and Dasision clinical trials.

Aims: To describe the RALMC experience in terms of efficacy and safety of 2G-TKI on first line of treatment in CML-CP in real life evidence.

Methods: Descriptive analysis of 73 RALMC patients, treated from the outset in 18 hospitals of Andalusia (Spain) with nilotinib and dasatinib from June 2011 out of clinical trials. Results of BCR ABL are expressed in IS by means of GenXpert system. Responses are cataloged according to the 2013 ELN group guidelines. Toxicity of each treatment, overall survival (OS), failure free survival (FFS), event free survival (EFS) and progression free survival (PFS) were evaluated. Event was defined as death from any cause, progression to accelerated phase (AP) or blast crisis (BC), loss of CCgR or MMR and change of treatment for any reason.

Results: Median of 49 years of age (18-78) and median of follow-up of 38 months (3-56). 59% male, 41% female. 54% low, 26% intermediate, 20% high Sokal index, 79% low, 21% high Eutos score (n 63). Treatment of first line: nilotinib 46 (63%), dasatinib 27 (37%). Probability of achieving CCgR at 6 months was 100% (54 of 54 evaluated patients). Probability of achieving MMR at 12 months was 85.7% (54 of 63 evaluated patients) and MMR at 18 months 93.4% (57 of 61 evaluated patients). Depth of the responses are detailed in the Table 1. No statistically significant differences are found between both treatments as they achieve MMR in months 12 and 18. In our patients treated with 2G-TKI in first line, probability to obtain BCR ABL ≤10% in month 3 (65 evaluated patients) was 100% and ≤1% of 77% (50 of 65 evaluated patients). In both branches of treatment, 77% of patients obtained rates of BCR ABL ≤1% (30 patients of 39 evaluated with nilotinib and 20 of 26 with dasatinib). Overall median value of BCR-ABL at 3 months was 0.16% (0.22% nilotinib, 0.15% dasatinib). Probability to achieve MMR in month 12 if BCR ABL in month 3 was <1.5% is of 94% as opposed to BCR ABL ≥1.5% which is 55% (p-value 0.001). Only one death is reported on the dasatinib branch (death related with CML). EFS with nilotinib was 85.5%, and 74.4% with dasatinib. FFS with nilotinib was 89.9% and 86.1% with dasatinib; there is no statistically significant differences between both treatments in terms of EFS and FFS (p-value 0.28 and 0.73 respectively). No patient of the series progresses to AP or BC. 12 treatment changes are carried out; 5

due to toxicity (7%): 2 with nilotinib (1 neutropenia, 1 dermatological toxicity) and 3 with dasatinib (1 pleural effusion, 1 thrombocytopenia, 1 ocular thrombosis). 7 treatment changes due to lack of efficacy (9.5%): 4 failures due to CCgR loss, 2 dasatinib and 2 nilotinib (mutational study was positive with nilotinib: 1 E308V and 1 T315I mutation), 2 fails due to MMR loss (1 dasatinib, 1 nilotinib) and 1 change from nilotinib to dasatinib in month 9 due to warning.

Table 1.

TKI	Evaluated responses at 12 month (n 63)				
	CCgR	MMR	MR 4.0	MR 4.5	MR 5.0
Nilotinib	7 (18.4%)	8 (21.1%)	7 (18.4%)	11 (28.9%)	5 (13.2%)
Dasatinib	2 (8%)	6 (24%)	6 (24%)	7 (28%)	4 (16%)
MR at 12 month according BCR ABL at month 3, n 59 (p-value 0.001)					
BCR ABL ratio		No MR		MMR	
< 1.5%		3 (6.25%)		45 (93.75%)	
≥ 1.5%		5 (45.45%)		6 (54.54%)	

Summary/Conclusions: The use of nilotinib and dasatinib as first-line treatment is consolidated as an excellent therapeutic alternative to CML-CP. Showing with our series the efficacy and safety of 2G-TKI, with high rates of cytogenetic and molecular responses, deep and early, and low rates of toxicity carrying over treatment changes. The cutoff point of BCR ABL in month 3 of 1.5% could determine the optimal response in month 12 as soon as they achieve MMR.

PB1821

OPTIMIZATION OF RADOTINIB DOSES BASED ON DOSE-EFFICACY AS WELL AS DOSE-SAFETY RELATIONSHIP ANALYSES FOR NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH CHRONIC PHASE CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

H Noh¹, SY Jung^{2,3}, JY Kwak⁴, SH Kim⁵, SJ Oh⁶, DY Zang⁷, HL Park⁸, DJ Cho⁹, DW Kim⁹, J Lee^{2,3}
¹Department of Pharmacy, College of Pharmacy, Yonsei University, Incheon, ²Department of Pharmacy, College of Pharmacy, Seoul National University, ³Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Seoul National University, Seoul, ⁴Chonbuk National University Medical School & Hospital, Jeonju, ⁵Department of Internal Medicine, Dong-A University College of Medicine, Busan, ⁶Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, ⁷Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang, ⁸Central Research Institute, IL-YANG Pharm. Co., Ltd., Yongin, ⁹Seoul St. Mary's Hospital, Leukemia Research Institute, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea, Republic Of

Background: Radotinib is a selective second generation BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor approved for the treatment of chronic myeloid leukemia (CML). In the previous dose-safety relationship analyses (Leuk Lymphoma. DOI 10.3109/10428194.2015.1113278), a positive association was found between the radotinib dose adjusted for the patient's body weight (Dose/BW) and the risk of dose-limiting toxicity (DLT). Hence, a weight-based dosing method was suggested to improve the safety outcomes of radotinib.

Aims: To explore an optimal radotinib dosing regimen for the treatment of chronic phase (CP) CML based on the dose-efficacy as well as dose-safety relationship analyses of Phase 3 study data

Methods: The Phase 3 data were derived from a total of 160 newly diagnosed patients with CP CML treated with radotinib 300 mg BID or 400 mg BID (fixed dose regardless of BW). A logistic regression analysis was conducted to assess the impact of Dose/BW of radotinib on the achievement of major molecular response (MMR) (dose-efficacy relationship) or occurrence of DLT (dose-safety relationship) within 48 weeks of treatment. Subsequently, an optimal Dose/BW cut-off was selected based on chi-square tests and Kaplan-Meier analyses with log-rank test.

Results: **Efficacy:** A statistically significant inverse relationship was found between Dose/BW and the probability of achieving MMR when gender was controlled for (p=0.033). A significantly higher rate of MMR was achieved in patients who received <6.5 mg/kg than ≥6.5 mg/kg (56% vs 34%; chi-square test, p=0.045). **Safety:** A statistically significant positive relationship was found between Dose/BW and the probability of DLT occurrence (p=0.003). Among various Dose/BW cut-offs, the greatest difference in the rate of DLT occurrence was observed between patients who received <6.5 mg/kg and ≥6.5 mg/kg (57% vs 91%; chi-square test, p<0.001) with the median time to first DLT being 194 days and 83 days, respectively (log-rank test, p<0.001). Therefore, Dose/BW of 6.5 mg/kg BID appears to be a threshold dose of radotinib below which the efficacy is improved as well as the risk of toxicity is reduced.

Summary/Conclusions: The results indicate the need for dose adjustment of radotinib according to the patients' individual BW. Based on the proposed cut-off of Dose/BW 6.5 mg/kg BID, the radotinib doses for patients weighing ≤60 kg and >60 kg are suggested to be 300 mg BID and 400 mg BID, respectively. A randomized well-controlled clinical trial would be needed to confirm the efficacy and safety of this weight-based dosing strategy.

Póster

los pacientes tratados con Imatinib no alcanzaron RM entre los 6 y 12 primeros meses y 1 paciente presentó toxicidad cutánea. Los dos casos tratados con Nilotinib presentaron intolerancia digestiva e hipertransaminemia respectivamente. Por ello 6 pacientes iniciaron tratamiento de segunda línea con Dasatinib a 100mg/día excepto 1 paciente de 84 años que recibió dosis reducidas. La mediana de tiempo en alcanzar la respuesta molecular mayor (RMM) fue de 4.5 meses. El efecto adverso más frecuente fue el derrame pleural, objetivado en el 85,7% (n=6), con una mediana de aparición de 22 meses, que motivó el ajuste de dosis. Tras la reducción de dosis, 5 pacientes (83,3%) presentaron mejoría del derrame pleural sin pérdida de la RMM. 1 paciente perdió la RMM, con persistencia del derrame pleural.

Conclusiones: Dasatinib es una opción válida de tratamiento en paciente con LMC, como se ha demostrado en estudios previos. El derrame pleural fue el efecto secundario más frecuente en nuestros pacientes. Los pacientes tratados con Dasatinib a dosis reducidas presentaron mejoría de efectos adversos con mantenimiento de RMM. La disminución de dosis de Dasatinib podría ser una estrategia terapéutica útil en pacientes en RMM hasta que la suspensión del tratamiento forme parte de la práctica habitual. Son necesarios estudios prospectivos randomizados que permitan confirmar estos resultados.

PC-162

PERCEPCIÓN SOBRE LA ENFERMEDAD Y DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO ITK EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA DEL GRUPO ANDALUZ DE LMC

Puerta Puerta Jose Manuel¹, De Linares Fernandez Soledad¹, Ferrer Chaves Carmen², García Pérez María José³, Avellaneda Molina Carmen⁴, Portero Frías María Ángeles⁵, Perez Marfil Nieves⁶, Lopez Garrido Pilar¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Granada, ²Hospital San Juan de la Cruz de Úbeda, ³Complejo Hospitalario Torrecárdenas de Almería, ⁴Hospital San Agustín de Linares, ⁵Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, ⁶Facultad de Psicología. Universidad de Granada

Introducción: Los esperanzadores resultados de los primeros ensayos clínicos de evaluación de la discontinuación del tratamiento ITK en pacientes con LMC, ha puesto en debate el enfoque terapéutico de esta hemopatía. Muchos pacientes que hoy por hoy no pueden beneficiarse de participar en estudios de discontinuación expresan su verdadero deseo de interrupción de la terapia crónica.

Objetivos: Conocer la opinión de los pacientes sobre la posibilidad de discontinuación del tratamiento ITK y analizar otros factores relacionados, como la convivencia con la enfermedad y el tratamiento, así como sus preocupaciones y dificultades percibidas.

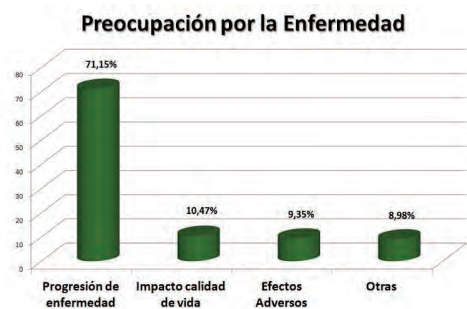


Figura 1.

Métodos: Se ha creado una encuesta específica conformada por ítems de múltiples respuestas y de Escala Lickert (0 a 5), que recoge la percepción de los pacientes sobre el impacto de la enfermedad en su vida diaria, la adherencia y tolerancia al tratamiento e información sobre la posibilidad de discontinuación. 89 pacientes con LMC y tratamiento ITK de 5 hospitales del GALMC. Mediana de edad 55 años (26-87). 55 varones (61,8%) y 34 mujeres (38,2%). Tratamiento actual: imatinib 51,7%, ni-

lotinib 27%, dasatinib 21,3%. Primera línea: imatinib 43,8% (mediana de seguimiento 96 meses), nilotinib 14,6% (39 meses), dasatinib 11,2% (29 meses). 2ª línea: 9 nilotinib (10%), 9 dasatinib (10%), 6 imatinib (6,7%). 3 nilotinib en tercera línea y 1 imatinib en cuarta.



Figura 2.

Resultados: Los pacientes expresan muy buena convivencia con la enfermedad (ME=4.10, DT=1.02), apoyada por una escasa frecuencia de efectos adversos (36% muy de vez en cuando y 32,6% nunca). El principal motivo de preocupación sobre la enfermedad es la posibilidad de progresión de la misma (71%) y en cuanto al tratamiento crónico, los posibles eventos adversos no conocidos hasta ahora (32,6%). Los pacientes muestran muy buena adherencia al tratamiento (ME=4.57, DT=0.84) señalando el 71% que nunca olvidan tomar la medicación. Esta adherencia es consolidada por el profesional en todas las visitas (76%) y por la consulta de los problemas de los pacientes a su médico referente (78%). Un 74% de los pacientes estarían dispuestos a discontinuar el tratamiento siempre bajo control de su equipo médico habitual, posibilidad de discontinuación que conocen por su hematólogo en el 78% de los casos. En cuanto al beneficio de la interrupción del tratamiento, la sensación de sentirse curados (45,3%) junto con la mejora global de la calidad de vida (20,6%) y evitar los efectos adversos (19,4%) serían las principales ventajas expresadas por nuestros pacientes.

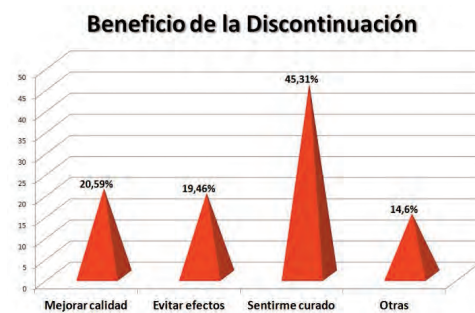


Figura 3.

Conclusiones: Los pacientes con LMC presentan en general una buena convivencia con la enfermedad y su tratamiento, a pesar del temor a la progresión de la misma y a los eventos secundarios desconocidos. La escasa frecuencia de efectos adversos percibidos, la consulta ante cualquier problema del paciente y el fomento de la adherencia por parte de los profesionales, está ayudando a que los pacientes se adapten mejor a las consecuencias de padecer una enfermedad crónica y de largo tratamiento. A pesar de ello, una amplia mayoría de nuestros pacientes (74%) estarían dispuestos a interrumpir su tratamiento con el objetivo de alcanzar la curación de su hemopatía.

RESEARCH ARTICLE

A *BCR-ABL1* cutoff of 1.5% at 3 months, determined by the GeneXpert system, predicts an optimal response in patients with chronic myeloid leukemia

Valentín García-Gutiérrez¹, María T. Gómez-Casares², José M. Puerta³, Juan M. Alonso-Domínguez⁴, Santiago Osorio⁵, Juan C. Hernández-Boluda⁶, Rosa Collado⁷, María J. Ramírez⁸, Fátima Ibáñez⁹, María L. Martín¹⁰, Juan D. Rodríguez-Gambarte¹, Carolina Martínez-Laperche⁵, Montse Gómez⁵, Dolly V. Fiallo², Sara Redondo⁵, Alicia Rodríguez¹⁰, Concepción Ruiz-Nuño¹¹, Juan L. Steegmann¹², Antonio Jiménez-Velasco^{11*}, Spanish Group of Chronic Myeloid Leukemia (GELMC)[†]



OPEN ACCESS

Citation: García-Gutiérrez V, Gómez-Casares MT, Puerta JM, Alonso-Domínguez JM, Osorio S, Hernández-Boluda JC, et al. (2017) A *BCR-ABL1* cutoff of 1.5% at 3 months, determined by the GeneXpert system, predicts an optimal response in patients with chronic myeloid leukemia. PLoS ONE 12(3): e0173532. doi:10.1371/journal.pone.0173532

Editor: Matthaios Speletas, University of Thessaly Faculty of Medicine, GREECE

Received: November 13, 2016

Accepted: February 21, 2017

Published: March 9, 2017

Copyright: © 2017 García-Gutiérrez et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper.

Funding: This work was partially supported by grants from the Asociación Malagueña para la Investigación en Leucemia (AMPILE). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

1 Hematology Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain, **2** Hematology Department, Hospital Universitario Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain, **3** Unidad de Gestión Clínica Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain, **4** Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain, **5** Hematology Department, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain, **6** Hematology Department, Hospital Clínico, Valencia, Spain, **7** Genetic Laboratory, Hematology Department, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia, Spain, **8** Hematology Department, Hospital de Jerez de la Frontera, Cádiz, Spain, **9** Hematology Department, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, Spain, **10** Hematology Department, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain, **11** Hematology Department, Hospital Regional Universitario de Málaga, IBIMA, Málaga, Spain, **12** Hematology Department & IIS-IP, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain

† Membership of the Spanish Group of Chronic Myeloid Leukemia (GELMC) is provided in the Acknowledgments.

* a.jimenez.velasco@gmail.com

Abstract

In chronic myeloid leukemia (CML) patients, 3-month *BCR-ABL1* levels have consistently been correlated with further outcomes. Monitoring molecular responses in CML using the GeneXpert (Cepheid) platform has shown an optimal correlation with standardized RQ-PCR (IS) when measuring *BCR-ABL1* levels lower than 10%, as it is not accurate for values over 10%. The aim of the present study was to determine the predictive molecular value at three months on different outcome variables using the Xpert *BCR-ABL1* Monitor™ assay (Xpert *BCR-ABL1*). We monitored 125 newly diagnosed consecutive CML patients in the chronic phase (CML-CP) using an automated method: Xpert *BCR-ABL1*. Only 5% of patients did not achieve an optimal response at 3 months, and the 10% *BCR-ABL1* cutoff defined by RQ-PCR (IS) methods was unable to identify significant differences in the probabilities of achieving a complete cytogenetic response (CCyR) (50% vs. 87%, $p = 0.1$) or a major molecular response (MMR) (60% vs. 80%, $p = 0.29$) by 12 months. In contrast, a cutoff of 1.5% more accurately identified differences in the probabilities of achieving CCyR (98% vs. 54%, $p < 0.001$) and MMR (88% vs. 56%, $p < 0.001$) by 12 months, as well as probabilities of treatment changes ($p = 0.005$). Therefore, when using the Xpert *BCR-ABL1* assay, a cutoff of 1.5% at 3 months could with high probability identify patients able to achieve an optimal response at 12 months.

Competing interests: Dr. García-Gutiérrez has received a consultancy fee and research funding and has served as a member on the board of directors or advisory committees for Novartis, Bristol-Myers Squibb, Pfizer and Ariad. Dr. Steegmann has received a consultancy fee and honoraria and has received research funding and participated on the Speaker's bureau for Novartis, Bristol-Myers Squibb, Pfizer and Ariad. The remaining authors have no conflicts of interest to disclose. This does not alter our adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

Introduction

Over the last decade, with the incorporation of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for the treatment of chronic myeloid leukemia (CML), the expected overall survival of these patients has reached that of the general population at the same age interval [1]. However, some patients do not respond favorably to TKIs, and the probabilities of progression and death remain high in this patient subset [2]. Thus, the early identification of this group of patients is crucial for determining treatment changes [3]. Real-time quantitative PCR (RQ-PCR) is the molecular procedure recommended by a panel of experts for monitoring CML patients [4]. Nevertheless, conventional RQ-PCR analysis of *BCR-ABL1* transcripts is a labor-intensive procedure, incorporating numerous pre- and post-analytical phases, all of which are potential sources of variation and require rigorous technical attention [5]. In recent years, there has been increased effort concerning the standardization of molecular monitoring, and the International Scale (IS) for *BCR-ABL1* RQ-PCR quantification has been widely adopted to mitigate the effects of variability between laboratories.

Unfortunately, these initiatives do not address all aspects of the testing process, leading to variable results [6]. Thus, new automated procedures have been incorporated to simplify the process and time spent on molecular monitoring. The Xpert *BCR-ABL1* PCR system, performed using a GeneXpert automated analyzer, is a cartridge-based assay with minimal pre-analytical and analytical states enabling faster and easier *BCR-ABL1* monitoring than RQ-PCR [7]. Our previous studies, as well as those of other groups, have shown a good correlation between Xpert *BCR-ABL1* and conventional RQ-PCR for values under 10% [8–10]. Similar results were observed by Enjeti et al. [11] and O'Dwyer et al. [12] in prospective studies comparing these two methods.

A cutoff of 10% at 3 months using conventional RQ-PCR (IS) has consistently been correlated with clinically relevant outcomes, including the probabilities of achieving a complete cytogenetic response (CCyR), major molecular response (MMR), progression-free survival (PFS) and OS, in patients treated with frontline imatinib and a second-generation TKI (2GTKI) [13–18]. Thus, NCCN and ESMO guidelines have recommended changes for the treatment of patients who do not achieve this milestone at 3 months [3,19]. Conversely, ELN recommendations do not consider this group of patients as failures but as patients that should be closely monitored, reflecting the high risk of subsequently fulfilling failure criteria during follow-up [20].

The aim of the present study was to validate the predictive value on different outcome variables of molecular responses at 3 months using the Xpert *BCR-ABL1* assay, including outcomes defined as “optimal” by ELN recommendations such as achieving MMR and CCyR at 12 months [20].

Methods

Patients and methods

We examined 125 new consecutive CML chronic phase (CML-CP) patients diagnosed and followed up in 13 Spanish centers between 2010 and 2013. All patients were Philadelphia chromosome-positive with confirmed *BCR-ABL1* rearrangement (e13a2 or e14a2 transcripts) based on qualitative PCR at presentation. The baseline characteristics of the patients are shown in Table 1. The present study was approved by the Hospital Universitario Ramón y Cajal Research ethics committee. All clinic hematologic data from each patient was collected after written informed consent, approved by the ethic committee, was obtained. Signed informed consents were recorded within patient's clinical history.

Table 1. Baseline characteristics.

Sex (male/female)	75/50
Age (years)	
Median	51
Q1	44
Q3	67
Hemoglobin level (gr/dl)	
Median	12.7
Q1	11.55
Q3	14.05
Platelet count (x 10⁹/L)	
Median	496
Q1	259
Q3	562
Basophils in peripheral blood (%)	
Median	3
Q1	0.7
Q3	5.8
Blasts in peripheral blood (%)	
Median	0.9
Q1	0
Q3	1.2
Median spleen size below the costal margin (cm)	
Median	3
Q1	0
Q3	10
Sokal score, n (%)	
Low risk	53 (43)
Intermediate risk	50 (40)
High risk	21 (17)
Missing	1
Hasford score, n (%)	
Low risk	60 (50)
Intermediate risk	56 (47)
High risk	4 (3)
Missing	5
Eutos score, n (%)	
Low risk	100 (82)
High risk	21 (18)
Missing	4

doi:10.1371/journal.pone.0173532.t001

The monitoring and treatment strategies were selected at the discretion of the hematologist, thereby reflecting the actual treatment of CML patients in clinical practice. The first-line treatments consisted of imatinib (IM), nilotinib (NI), dasatinib (DA) and bosutinib (BO) in 58% (73), 28% (34), 13% (17), and 1% (1) of the patients, respectively.

BCR-ABL1 transcript quantification was performed using the automated method Xpert *BCR-ABL1* Monitor™, Cepheid, aligned to the 0.1% *BCR-ABL1* ratio according to the standards of the World Health Organization [7]. The samples were analyzed according to the manufacturer's recommendations.

Evaluation of the responses

Cytogenetic responses were defined according to ELN definitions. Particularly, CCyR was defined as the absence of detectable Philadelphia chromosome in 20 mitotic cells and/or $\leq 1\%$ *BCR-ABL1* cells based on the interphase FISH analysis of 200 nucleated cells.

A molecular response was described as MMR when *BCR-ABL1/ABL1* transcript levels were $\leq 0.1\%$ (IS), whereas MR4.0 was defined as either detectable disease $\leq 0.01\%$ *BCR-ABL1* (IS) or undetectable *BCR-ABL1* with a detection limit of 0.01%. MR4.5 was defined as either detectable disease $\leq 0.0032\%$ *BCR-ABL1* (IS) or undetectable *BCR-ABL1* with a detection limit of 0.0032%, and MR5.0 was defined as either detectable disease $\leq 0.001\%$ *BCR-ABL1* (IS) or undetectable *BCR-ABL1* with a detection limit of 0.001%.

An event was defined as the loss of CCyR or complete hematological response (CHR), progression to accelerated or blastic phase, need for treatment change or death for any reason.

Statistical methods

Data on continuous variables are presented as medians and quartiles. Categorical variables were analyzed based on absolute and relative frequencies.

The proportions of patients who achieved MMR and CCyR after first-line treatment for 1 year and the response at 3 months were compared by applying Pearson's chi-square test or Fisher's exact test, depending on the expected frequency counts of the cells. All analyses were performed on an intention-to-treat basis unless otherwise stated. A p-value < 0.05 was considered significant, and the contrasts were bilateral.

To determine the best cutoff for the *BCR-ABL1/ABL1* level using Xpert *BCR-ABL1* at 3 months to predict CCyR and MMR at one year, a receiver-operating characteristic (ROC) curve was generated. The same methodology was followed as previously described but applying the newly obtained threshold.

To identify potential covariates, multivariate analyses were performed using logistic regression to predict CCyR and MMR after 1 year, introducing the classification of the patients according to the new threshold at 3 months together with age, gender and Sokal score.

Results

Outcomes and responses

The median follow-up for the entire cohort was 43 months (range: 14–61). The overall probability of achieving CCyR and MMR at 12 months was 84% (106/125) and 68% (86/125), respectively. Table 2 shows the CCyR and MMR probabilities for each specific TKI used in first-line therapy. Twenty-nine patients (23%) required treatment changes, reflecting resistance ($n = 12$) or intolerance ($n = 17$). Among all patients receiving frontline treatment with imatinib, 23 of 73 patients received 2GTKI (dasatinib or nilotinib) as second-line treatment. Six of the 52 patients treated with 2GTKI (nilotinib, dasatinib or bosutinib) frontline therapy required treatment changes: 3 patients were changed to imatinib (2 patients showed intolerance and 1 patient showed primary resistance), 1 patient received ponatinib (reflecting primary resistance), and 1 patient received stem cell transplantation. Mutational analysis was performed in patients with failure criteria by ELN recommendations at any time point, nevertheless it was not performed in neither of the six patients who did not achieve a *BCR-ABL1* levels below 10% at 3 months. Twenty-nine percent (37/125) of the patients suffered an event during follow-up, but only 2 patients progressed to blast crisis (1.6%). Eight (6.4%) patients died (6 patients died of causes not related to CML) during the follow-up period. The two patients who progressed to blast crisis died, both patients were treated with imatinib first line

Table 2. Complete cytogenetic responses and major molecular response probabilities for each specific TKI used in first-line therapy.

12-month responses	Imatinib (n = 73)	Nilotinib (n = 34)	Dasatinib (n = 17)	Bosutinib (n = 1)	Total (n = 125)
CCyR					
Yes	78% ^a (57/73)	91% ^b (31/34)	100% ^c (17/17)	100% ^d (17/17)	84% ^e (106/125)
No	22% (16/73)	9% (3/34)	0% (0/17)	0% (1/1)	16% (19/125)
MMR					
Yes	63% ^f (46/73)	84% ^g (28/34)	64% ^h (11/17)	100% ⁱ (1/1)	68% ^j (86/125)
No	37% (27/73)	16% (6/34)	36% (9/17)	0% (0/1)	32% (39/125)

^a 72/73 patients (98%) treated with imatinib were evaluated.

^b 31/34 patients (93%) treated with nilotinib were evaluated.

^c 100% of patients treated with dasatinib were evaluated.

^d 100% of patients treated with bosutinib were evaluated.

^e In total, 122/125 (97%) patients were evaluated.

^f 62/73 (84%) patients treated with imatinib were evaluated.

^g 100% of patients treated with nilotinib were evaluated.

^h 12/17 (70%) of patients treated with dasatinib were evaluated.

ⁱ 100% of patients treated with bosutinib were evaluated.

^j In total, 109/125 (87%) patients were evaluated.

doi:10.1371/journal.pone.0173532.t002

and none of them achieved an optimal response by 3 months. All of the six patients who died of causes not related to CML achieved an optimal response by 6 months.

Three-month response and its correlation with subsequent outcomes

At 3 months, molecular assessments were performed in 112 patients. No patients died or progressed during the first 3 months of follow-up.

We attempted to validate the 10% cutoff using the Xpert *BCR-ABL1* method as a surrogate endpoint to predict subsequent outcomes. Only 6/112 (5%) patients had *BCR-ABL1* levels >10% at 3 months, a value significantly lower than historical series when using standardized RQ-PCR. All patients treated with 2GTKI achieved *BCR-ABL1* levels ≤10% at 3 months. The molecular responses at 3 months after specific TKI therapy are shown in Table 3.

We observed that when using the Xpert *BCR-ABL1* assay, the 10% cutoff at 3 months was not associated with the probability of achieving CCyR (50% vs. 87%, $p = 0.1$) or MMR (60% vs. 80%, $p = 0.29$) by 12 months (Table 4). To identify a *BCR-ABL1* level correlated with the achievement of MMR and CCyR at 12 months, we used an ROC curve to identify the optimal cutoff that would facilitate the classification of patients as high or low risk with maximal

Table 3. Molecular responses for each specific TKI at 3 months.

<i>BCR-ABL1</i> level at 3 months: % (n)	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib
>10%	9% (6/67)	0% (0/34)	0% (0/10)	0% (0/1)
≤10%	91% (61/67)	100% (34/34)	100% (10/10)	100% (1/1)
Not evaluated (n)	6	0	7	0

doi:10.1371/journal.pone.0173532.t003

Table 4. Probabilities of complete cytogenetic response and major molecular response at 12 months according to the molecular response ($\leq 10\%$) at 3 months.

	CCyR ($p = 0.1$)		MMR ($p = 0.29$)	
	No	Yes	No	Yes
$>10\%$	2 (50%)	2 (50%)	2 (40%)	3 (60%)
$\leq 10\%$	14 (13%)	92 (87%)	20 (20%)	78 (80%)

doi:10.1371/journal.pone.0173532.t004

sensitivity and specificity. The area under the curve (AUC) of the ROC curve was 0.88. At 3 months, patients with transcript levels below 1.5% showed significantly better probabilities of CCyR response at 12 months, with 81% and 94% sensitivity and specificity, respectively, for CCyR. With this new cutoff, the probabilities for CCyR and MMR at 12 months were 98% vs. 54% ($p < 0.001$) and 88% vs. 56% ($p < 0.001$), respectively (Table 5). These results were also corroborated in the group of patients treated exclusively with imatinib after excluding those treated with frontline 2GTKI ($p = 0.003$). The probability of treatment changes was also greater for patients with a molecular response $> 1.5\%$ at 3 months (42.9% vs. 16.9%, $p = 0.005$), and this cutoff also identified the probability of achieving MMR or stronger responses at any time (100% vs. 85%, $p = 0.002$).

Using MMR with a 12-month endpoint, we generated a multivariate regression model that included the variables listed in Table 1 together with the molecular response at 3 months (cutoff of $> 1.5\%$). The effect of the molecular response at 3 months on MMR at 12 months was not affected through other variables (OR = 68.9; 95% confidence interval: 8.4–568.3, $p < 0.001$).

Validation of the 1.5% cutoff in an independent cohort of CML patients treated with frontline 2GTKI

Because most of the patients in the study cohort were treated with frontline imatinib, we validated the observed results in a cohort of CML patients treated with 2GTKI as first-line therapy. A total of 57 consecutive patients from *Andalusian CML Group Registry* were examined with a median follow-up of 38 months (3–56). All patients were monitored using the Xpert *BCR-ABL1* assay. The median age was 48 years (18–74). The ratio of men to women was 59/41, and the risk groups according to Sokal Score were 48%, 30% and 22% for low, intermediate and high risk, respectively. First-line treatment consisted of nilotinib and dasatinib in 58% and 42% of patients, respectively. Overall, the probability of achieving CCyR and MMR at 12 months was 92% (48/52) and 82% (39/47), respectively. Ten patients (17%) required treatment changes as a result of resistance ($n = 3$), not achieving MMR ($n = 3$) or intolerance ($n = 4$). No patients progressed to advanced phases, and only 1 patient died during follow-up (not CML related). The overall median value of *BCR-ABL1* at 3 months was 0.16%.

Consistent with the original cohort of patients treated with first-line 2GTKI, all patients achieved a *BCR-ABL1* level $\leq 10\%$ at 3 months; therefore, this threshold did not predict further evolution of the disease. We classified this new cohort based on the new cutoff observed in the primary population (*BCR-ABL1* level at 3 months $\leq 1.5\%$); 77% of patients achieved *BCR-ABL1*

Table 5. Probabilities of complete cytogenetic responses and major molecular responses at 12 months according to the molecular response ($\leq 1.5\%$) at 3 months.

	CCyR ($p = < 0.001$)		MMR ($p = < 0.001$)	
	No	Yes	No	Yes
$>1.5\%$	15 (46%)	18 (54%)	14 (44%)	18 (56%)
$\leq 1.5\%$	1 (2%)	76 (98%)	8 (12%)	63 (88%)

doi:10.1371/journal.pone.0173532.t005

levels $\leq 1.5\%$, whereas 23% of patients did not. This cutoff also predicted the probability to obtain MMR by 12 months (91% vs. 44% ($p = 0.025$)).

Discussion

The degree of molecular response before reaching CCyR was not relevant until some years ago, when several groups showed that a new threshold of 10% at 3 months identified a group of patients with different probabilities of achieving CCyR, MMR, and MR4.5 as well as PFS and OS [13–17]. Therefore, achieving a molecular response $\leq 10\%$ at 3 months has been included in the guidelines as a new surrogate endpoint that should be reached to maximize favorable outcomes [3,19,20]. Nonetheless, this study is the first to examine the association between molecular responses at 3 months using the Xpert *BCR-ABL1* assay.

Automated molecular platforms, such as GeneXpert, are currently used in many centers as the only molecular procedure for monitoring CML patients. This increased use primarily reflects the simplicity and rapidity of the automated procedure compared with standardized RQ-PCR. As previously described, our studies and those of others have reported a good correlation between automated procedures and standardized RQ-PCR for monitoring patients once CCyR has been achieved. Regardless, a good correlation has not been observed in patients with *BCR-ABL1* levels $> 10\%$ [8–12].

In our study, we showed how a 10% *BCR-ABL1* threshold at 3 months, measured using the Xpert *BCR-ABL1* method, does not predict CCyR or MMR. We propose that this discrepancy is due to the low number of patients with *BCR-ABL1* levels above 10% and likely reflects the overestimation of molecular responses in patients without CCyR using the Xpert assay. We observed that nearly 94% of the patients treated with imatinib obtained an optimal response ($\leq 10\%$) at 3 months. Moreover, all patients treated with 2GTKI in the original and validation cohorts achieved *BCR-ABL1* levels of $\leq 10\%$ at 3 months.

We determined a new cutoff using an ROC curve; this new cutoff of 1.5% predicted the probabilities of achieving MMR and CCyR at 12 months and also the probabilities for treatment changes and deep molecular responses when *BCR-ABL1* levels are measured using the Xpert method. Moreover, this new threshold was observed as the only factor for predicting responses at 12 months compared with classical risk factors, including sex, age and even the Sokal risk index.

The significantly lower rate of MMR at 12 months for patients with *BCR-ABL1* values $> 1.5\%$ at 3 months is consistent with the reports by Branford et al. [15] and Hughes et al. [18]. In these studies, the predictive threshold at 3 months, by RQ-PCR (IS), was found at 1.45% and 1%, respectively, values that are very similar to those obtained in the present study using the Xpert *BCR-ABL1* assay.

There were no differences in progressions or OS, likely reflecting the low number of events. In the cohort examined in the present study, most of the patients (58%) were treated with imatinib first-line therapy, and the results were similar when considering only this subgroup of patients.

Currently, a significant percentage of patients are treated with first-line 2GTKI; therefore, we validated the value of the new cutoff using the Xpert system in an independent cohort of patients treated with frontline 2GTKI therapy.

The main limitation of this study was the lack of simultaneous monitoring with a *BCR-ABL1* (IS) EUTOS method, which should be addressed in a future study.

In conclusion, we do not question the 10% cutoff at three months analyzed by the standard RQ-PCR method. However, we did show that when using the current version of Xpert *BCR-ABL1*, a cutoff of 1.5% at 3 months can better identify patients with different probabilities of

achieving an optimal response at 12 months. This threshold was validated in an independent sample, and the finding provides a basis for future, larger studies of the use of this practical and widespread method.

Acknowledgments

This work was partially supported by grants from the Asociación Malagueña para la Investigación en Leucemia (AMPILÉ).

Contributors

Members of the Spanish Group of Chronic Myeloid Leukemia (GELMC) are: Valentín García-Gutiérrez (Hematology Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain). María T. Gómez-Casares (Hematology Department, Hospital Universitario Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain). José M. Puerta (Unidad de Gestión Clínica Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain). Juan M. Alonso-Domínguez (Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain). Santiago Osorio (Hematology Department, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain). Juan C. Hernández-Boluda (Hematology Department, Hospital Clínico, Valencia, Spain). Rosa Collado (Genetic Laboratory, Hematology Department, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia, Spain). María J. Ramírez (Hematology Department, Hospital de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, Cádiz, Spain). Fátima Ibáñez (Hematology Department, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, Spain). Alicia Rodríguez (Hematology Department, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain). Concepción Ruiz-Nuño and Antonio Jiménez-Velasco (Hematology Department, Hospital Regional Universitario de Málaga, IBIMA, Spain). Juan L. Steegmann (Hematology Department & IIS-IP, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain. Lead author of the GELMC. jsteegmann@gmail.com).

Author Contributions

Conceptualization: VGG MTGC JMP JLS AJV.

Data curation: VGG JMP AJV.

Formal analysis: VGG JMAD AJV.

Funding acquisition: AJV.

Investigation: VGG MTGC JLS AJV.

Methodology: VGG MTGC JMAD AJV.

Project administration: VGG JMP JLS AJV.

Resources: VGG MTGC JMP JMAD SO JCHB RC MJR FI MLM JDRG CML MG DVF SR AR CRN JLS AJV.

Software: VGG JMAD.

Supervision: VGG MTGC JLS AJV.

Validation: VGG JMP AJV.

Visualization: VGG MTGC JLS AJV.

Writing – original draft: VGG MTGC JLS AJV.

Writing – review & editing: VGG MTGC JMP JMAD SO JCHB RC MJR FI MLM JDRG
CML MG DVF SR AR CRN JLS AJV.

References

- Pfirschmann M, Bacarani M, Saussele S, Guilhot J, Cervantes F, Ossenkoppele G, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016; 30(1):48–56. doi: [10.1038/leu.2015.261](https://doi.org/10.1038/leu.2015.261) PMID: [26416462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26416462/)
- Pearson E, McGarry L, Gala S, Nieset C, Nanavaty M, Mwamburi M, et al. Disease-related mortality exceeds treatment-related mortality in patients with chronic myeloid leukemia on second-line or later therapy. *Leuk Res*. 2016; 43:1–8. doi: [10.1016/j.leukres.2016.02.001](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2016.02.001) PMID: [26905949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26905949/)
- Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling M. Chronic myeloid leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012; 23(Suppl 7): vii72–7.
- Cross NCP, White HE, Müller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012; 26(10):2172–5. doi: [10.1038/leu.2012.104](https://doi.org/10.1038/leu.2012.104) PMID: [22504141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22504141/)
- Foroni L, Wilson G, Gerrard G, Mason J, Grimwade D, White HE, et al. Guidelines for the measurement of BCR-ABL1 transcripts in chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2011; 153(2):179–90. doi: [10.1111/j.1365-2141.2011.08603.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08603.x) PMID: [21382019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21382019/)
- Branford S, Fletcher L, Cross NCP, Müller MC, Hochhaus A, Kim DW, et al. Desirable performance characteristics for BCR-ABL measurement on an international reporting scale to allow consistent interpretation of individual patient response and comparison of response rates between clinical trials. *Blood*. 2008; 112(6):3330–8. doi: [10.1182/blood-2008-04-150680](https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-150680) PMID: [18684859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18684859/)
- McNiven M, Talaulikar D. Establishment of a conversion factor for the Cepheid GeneXpert BCR-ABL assay. *Pathology*. 2012; 44(1):55–7. doi: [10.1097/PAT.0b013e32834e4203](https://doi.org/10.1097/PAT.0b013e32834e4203) PMID: [22157695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22157695/)
- Dufresne SD, Belloni DR, Levy NB, Tsongalis GJ. Quantitative assessment of the BCR-ABL transcript using the cepheid Xpert BCR-ABL Monitor assay. *Arch Pathol Lab Med*. 2007; 131(6):947–50. doi: [10.1043/1543-2165\(2007\)131\[947:QAOTBT\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2007)131[947:QAOTBT]2.0.CO;2) PMID: [17550324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17550324/)
- Cayuela JM, Macintyre E, Darlington M, Abdelali R Ben, Fund X, Villarese P, et al. Cartridge-based automated BCR-ABL1 mRNA quantification: Solving the issues of standardization, at what cost? *Hematologica*. 2011; 96(5):664–71. doi: [10.3324/haematol.2010.034389](https://doi.org/10.3324/haematol.2010.034389) PMID: [21330326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21330326/)
- López-Jorge CE, Gómez-Casares MT, Jiménez-Velasco A, García-Bello MA, Barrios M, Lopez J, et al. Comparative study of BCR-ABL1 quantification: Xpert assay, a feasible solution to standardization concerns. *Ann Hematol*. 2012; 91(8):1245–50. doi: [10.1007/s00277-012-1468-4](https://doi.org/10.1007/s00277-012-1468-4) PMID: [22526369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22526369/)
- Enjeti A, Granter N, Ashraf A, Fletcher L, Branford S, Rowlings P, et al. A longitudinal evaluation of performance of automated BCR-ABL1 quantitation using cartridge-based detection system. *Pathology*. 2015; 47(6):570–4. doi: [10.1097/PAT.0000000000000293](https://doi.org/10.1097/PAT.0000000000000293) PMID: [26166664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26166664/)
- O'Dwyer ME, Swords R, Nagler A, McMullin MF, le Coutre PD, Langabeer SE, et al. Nilotinib 300mg BID as frontline treatment of CML: Prospective analysis of the Xpert BCR-ABL Monitor system and significance of 3-month molecular response. *Leuk Res*. 2014; 38(3):310–5. doi: [10.1016/j.leukres.2013.11.016](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2013.11.016) PMID: [24333114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24333114/)
- Hanfstain B, Muller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia*. 2012; 26(9):2096–102. doi: [10.1038/leu.2012.85](https://doi.org/10.1038/leu.2012.85) PMID: [22446502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22446502/)
- Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, Steegmann JL, Shah NP, Boqué C, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2014; 123(4):494–500. doi: [10.1182/blood-2013-06-511592](https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-511592) PMID: [24311723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24311723/)
- Branford S, Kim DW, Soverini S et al. Initial molecular response at 3 months may predict both response and event-free survival at 24 months in imatinib-resistant or -intolerant patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with nilotinib. *J Clin Oncol*. 2012; 30(35):4323–4329. doi: [10.1200/JCO.2011.40.5217](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.5217) PMID: [23109697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23109697/)
- Brümmendorf TH, Cortes JE, de Souza CA, Guilhot F, Duvill?? L, Pavlov D, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: Results from the 24-month follow-up of the BELA trial. *Br J Haematol*. 2015; 168(1):69–81. doi: [10.1111/bjh.13108](https://doi.org/10.1111/bjh.13108) PMID: [25196702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25196702/)
- Jain P, Kantarjian H, Nazha A, O'Brien S, Jabbour E, Romo CG, et al. Early responses predict better outcomes in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results with four tyrosine kinase inhibitor modalities. *Blood*. 2013; 121(24):4867–74. doi: [10.1182/blood-2013-03-490128](https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-490128) PMID: [23620574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23620574/)

18. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, Guilhot F, Niederwieser D, Rosti G, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood*. 2014; 123(9):1353–60. doi: [10.1182/blood-2013-06-510396](https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-510396) PMID: [24335106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24335106/)
19. O'Brien S, Radich JP, Abboud CN, Akhtari M, Altman JK, Berman E, et al. Chronic Myelogenous Leukemia, Version 1.2014. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2013; 11(11):1327–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225967> PMID: [24225967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24225967/)
20. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European Leukemia-Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Vol. 122, *Blood*. 2013. p. 872–84. doi: [10.1182/blood-2013-05-501569](https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569) PMID: [23803709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23803709/)

11. Bibliografía

11. Bibliografía

11. BIBLIOGRAFÍA.

1. Sociedad Española de Oncología Médica SEOM. Las cifras del cáncer en España 2016. Disponible en <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-en-espana-2016?showall=1>
2. Cancer Research UK, CancerStats, Cancer Worldwide. 2011. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats>.
3. Goldman J. ABC of clinical haematology. Chronic myeloid leukaemia. *Br Med J*. 1997;314(7081):657-660.
4. Rector JT, Veillon DM, Schumacher HR, Cotelingam JD. The chronic leukemias of myeloid origin. *Med Lab Observer*. 1998;30(12):28.
5. Sawyers CL. Chronic myeloid leukaemia. *N Engl J Med*. 1999;340(17):1330-1340.
6. Cervantes F. Leucemia mieloide crónica. En: Sanz MA, Carreras E. Manual práctico de hematología clínica. Molins de Rei: Editorial Antares;2008.p163-173.
7. Bennett JH. Case of hypertrophy of the spleen and liver, in which death took place from suppuration of the blood. *Edinburgh Med Surg J*. 1845;64:313.
8. Virchow R. Weisses blut. *Froieps Notizen*. 1845;36:151.
9. Virchow R. Die leukaemie in gesammelte abhandlungen zur wissenschaftlichen medizin. Meidinger, Frankfort. 1865.
10. Neumann E. Ueber myelogene leukaemie. *Berl Klin Wochenschr*. 1878; 15:69.
11. Baikal AG, Court Brown WM, Buckton KE, Harnden DG, Jacobs PA, Tough IM. A possible specific chromosome abnormality in human chronic myeloid leukaemia. *Nature*. 1960;188:1165-1166.
12. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*. 1973;243(5405):290-293.
13. De Klein A, Van Kessel AG, Grosveld G, Bartram CR, Hagemeijer A, Bootsma D et al. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature*. 1982; 300(5894):765-767.
14. Bartram CR, de Klein A, Hagemeijer A, Van Agthoven T, Geurts van Kessel A, Bootsma D et al. Translocation of c-ab1 oncogene correlates with the presence of a Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature*. 1983;306(5940):277-280
15. Ichimaru M, Tomonaga M, Amenomori T, Matsuo T. Atomic bomb and leukemia. *J Radiat Res*. 1991;32 Suppl 2:14-9.
16. Wakeford R, Little MP, Kendall GM. Risk of childhood leukemia after low-level exposure to ionizing radiation. *Expert Rev Hematol*.2010;3(3):251-254.
17. Vlaanderen J, Lan Q, Kromhout H, Rothman N, Vermeulen R. Occupational benzene exposure and the risk of chronic myeloid leukemia: A meta-analysis of cohort studies incorporating study quality dimensions. *Am J Ind Med*. 2012;55(9):779-785.
18. Qin L, Deng HY, Chen SJ, Wei W. Relationship between cigarette smoking and risk of chronic myeloid leukaemia: a meta-analysis of epidemiological studies. *Hematology*. 2017;22(4):193-200
19. Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukemia (CML). *Best practice and Research Clinical Haematology*. 2009;22(3):295-302.
20. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlader N, Horner MJ et al. SEER cancer statistics review. Available from: Bethesda: U.S. National Cancer Institute. Disponible en: http://www.seer.cancer.gov/csr/1975_2005;1975-2005.
21. Corm S, Micol J, Leroyer A, Daudigno A, Preudhomme C, Poulain S et al. Kinetic of chronic myeloid leukaemia (CML) prevalence in Northern France since the introduction of imatinib. *J Clin Oncol* 2008;26:[Abstract 7088].

22. Swedish Cancer Registry. Annual report publications of the centre of epidemiology at the National Board of Health and Welfare. Disponible en:
http://www.socialstyrelsen.se/Statistik/statistik_amne/Cancer;1998-2006.
23. Harrison SJ, Johnson PRE, Holyoake TL. The Scotland leukaemia registry audit of incidence, diagnosis and clinical management of new patients with chronic myeloid leukaemia in 1999 and 2000. *Scott Med J* 2004;49(3):87-90.
24. Phekoo KJ, Richards MA, Moller H, Schey SA. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2112 adult patients in southeast-England. *Haematologica-Hematol J* 2006;91(10):1400-1404.
25. McNally RJ, Rowland D, Roman E, Cartwright RA. Age and sex distributions of hematological malignancies in the U.K. *Hematol Oncol* 1997;15(4):173-189.
26. Krebsregister Saarland, Germany. Disponible en: <http://www.krebsregister.saarland.de>.
27. Rohrbacher M, Berger U, Hochhaus A, Metzgeroth G, Adam K, Lahaye T et al. Clinical trials underestimate age of chronic myeloid leukemia (CML) Patients. Incidence and median age of Ph/BCR-ABL positive CML and other chronic myeloproliferative disorders in a representative area in Germany. *Leukemia* 2008;23(3):602-604.
28. Hasford J, Tauscher M, Hochhaus A. Incidence, co-morbidity and treatment survey of chronic myeloid leukemia in Germany (ASH Annual Meeting Abstracts). *Blood* 2007;110 [Abstract 2964].
29. Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer*. 2012;15:118(12):3123-3127.
30. Visser O, Trama A, Maynadié M, Stiller C, Marcos-Gragera R, De Angelis R et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer*;2012;48(17):3257-3266.
31. Incidencia de las neoplasias hematopoyéticas en Castilla y León. Periodo 2004-2007. Registro de Enfermedades Hematológicas de Castilla y León (REHCL). Acceso on-line disponible en: <http://www.sclhh.org/docs/pdf/REHCL%202004-2007.pdf>
32. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, Lindoerfer D, Burgstaller S, Sertic D et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia*. 2015 Jun;29(6):1336-43. DOI: 10.1038/leu.2015.73.
33. Björkholm M, Ohm L, Eloranta S, Derolf A, Hultcrantz M, Sjöberg J et al. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2514-2520.
34. Storey S. Chronic myelogenous leukaemia market. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8(6):447-448.
35. Corm S, Micol J, Leroyer A, Daudigno A, Preudhomme C, Poulain S et al. Kinetic of chronic myeloid leukaemia (CML) prevalence in Northern France since the introduction of imatinib. *J Clin Oncol* 2008;26:[Abstract 7088].
36. Baccarani M, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group. Chronic myelogenous leukemia: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20 Suppl 4:105-107.
37. Rousselot P, Cony-Makhoul P, Nicolini F, Mahon FX, Berthou C, Réa D et al. Long-term safety and efficacy of imatinib mesylate (Gleevec®) in elderly patients with chronic phase chronic myelogenous leukemia: Results of the AFR04 study. *Am J Hematol*. 2013;88(1):1-4.

11. Bibliografía

38. Rajesh P. D, Rajini N, Balkrishna Y, Shravani K, Shripad B. Changing trends of chronic myeloid leukemia in greater Mumbai, India over a period of 30 years. *Indian J Med Paediatric Oncol*;2011;32(2):96-100.
39. Phekoo KJ, Richards MA, Moller H, Schey SA. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2112 adult patients in southeast-England. *Haematologica-Hematol J* 2006;91(10):1400-1404.
40. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader Net al. SEER cancer statistics review. Available from: Bethesda: U.S. National Cancer Institute; http://www.seer.cancer.gov/csr/1975_2005;1975-2005.
41. Cortes J, Pasquini R, Kantarjian H, Joske D, Meillon LA, Shen Z et al. First-Line Treatment and Management of Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Clinical Practice: Update of > 1800 Patients in the WORLD CML Registry. *Blood*. 2012;120(21):[abstract 3782].
42. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1994;330(12):820-825.
43. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. *Blood*, 1994;84(12):4064-4077.
44. Allan NC, Richards SM, Shepherd PC. UK Medical Research Council randomised, multicentre trial of interferon-alpha n1 for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. The UK Medical Research Council's working parties for therapeutic trials in adult leukaemia. *Lancet*. 1995;345(8962):1392-1397.
45. Guilhot F, Chastang C, Michallet M, Guerci A, Harousseau JL, Maloisel F et al. Interferon alpha2b (IFN) combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*. 1997;337(4):223-229.
46. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC et al. A new prognostic score for the survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(11):850-858.
47. The Benelux CML Study Group. Randomized study on hydroxyurea alone versus hydroxyurea combined with low-dose interferon-a2b for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 1998;91:2713-2721.
48. Bonifazi F, De Vivo A, Rosti G, Guilhot F, Guilhot J, Trabacchi E et al. Chronic myeloid leukemia and interferon-alpha: a study of complete cytogenetic responders. *Blood*. 2001;98(10):3074-3081.
49. Baccarani M, Rosti G, De Vivo A, Bonifazi F, Russo D, Martinelli G et al. A randomized study of interferon-alpha versus interferon-alpha and low- dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2002;99(5):1527-1535.
50. Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M, Hochhaus A, Metzgeroth G, Maywald O et al. Randomized comparison of Interferon-a and Hydroxyurea with Hydroxyurea monotherapy in Chronic Myeloid Leukemia (CML-Study II): prolongation of survival by the combination of Interferona and Hydroxyurea. *Leukemia*. 2003;17(8):1529-1537.
51. Kluin-Nelemans HC, Buck G, Le Cessie S, Richards S, Beverloo HB, Falkenburg JH et al. Randomized comparison of low-dose versus high-dose interferon-alfa in chronic myeloid leukemia: prospective collaboration of 3 joint trials by the MRC and HOVON groups. *Blood*. 2004;103(12):4408-4415.
52. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2408-2417.

53. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, Jones D, Giles F, Garcia-Manero G 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.
54. Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M, Heimpel H, Hochhaus A, Hasford J et al. Drug treatment is superior to allografting as first line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007;109(11):4686-4692.
55. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science*. 1990;247:824-30.
56. Gómez Casares MT, Jiménez-Velasco A, Buño I, Colomer D, Martínez López J. Estudios genéticos en la leucemia mieloide crónica: metodología e interpretación. In: Steegmann JL, Gómez-Casares MT, Pérez-Encinas M, editors. *Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica*. Badalona (Spain): Euromedice; 2014;17-27.
57. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia-advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med*. 2003 Oct 9;349(15):1451-64.
58. Baccarani M, Dreyling M. Chronic myelogenous leukemia: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20(suppl 4):105-107.
59. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F 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(6):1809-1820.
60. Cervantes F, Hernández-Boluda JC, Ferrer A, Cid J, Montserrat E. The changing profile of Ph-positive chronic myeloid leukemia at presentation: possible impact of earlier diagnosis on survival. *Haematologica*. 1999;84(4):324-327.
61. Cortes JE, Talpaz M, Kantarjian H. Chronic myelogenous leukemia: a review. *Am J Med*. 1996;100(5):555-570.
62. Lichtman MA, Liesveld JL. Leucemia mieloide crónica y trastornos relacionados. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kips TJ, Seligson U. *Williams Hematology*. New York: The McGraw-Hill companies, Inc;2005.p1085-1107.
63. Jabbour E, Kantarjian H. Introduction: chronic myelogenous leukemia (CML). *Semin Hematol* 2007;44(Suppl 1):S1-S3.
64. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122(6):872-84.
65. Vardiman JW, Melo JV, Baccarani M, Swerdlow S.H, Campo E, Harris, N.L et al. Chronic myelogenous leukaemia, BCR-ABL1 positive. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008. p. 32-7.
66. Cervantes F, Ballesta F, Milá M, Rozman C. Cytogenetic studies in blast crisis of Ph-positive chronic granulocytic leukemia: results and prognostic evaluation in 52 patients. *Cancer Genet Cytogenet*. 1986;21(3):238-246.
67. Cherif E, Kechaou I, Hassine LB, Boukhris I, Azzabi S, Kaouech Z et al. A leukemoid leucocytosis. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2012;70(3):333-334.
68. Bittencourt RI, Vassallo J, Chauffaille Mde L, Xavier SG, Pagnano KB, Nascimento AC et al. Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(2):140-149.
69. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2012;87(9):903-914.
70. Cervantes F. Modern management of myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2005;128(5):583-592.

11. Bibliografía

71. Emanuel PD. Juvenile myelomonocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia*. 2008;22(7):1335-1342.
72. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*. 2007;110(4):1092-1097.
73. Baccarani M, Dreyling M. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2010;21(supp 5):165-167.
74. Del Cañizo C. Estudio inicial del paciente con leucemia mieloide crónica. En: Cervantes F, Steegmann JL. In: Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica. Barcelona: Grupo Acción Médica, S.A; 2010.p9-p10.
75. Woessner S, Florensa L. Síndromes Mieloproliferativos crónicos. Mastocitosis. En: La citología óptica en el diagnóstico hematológico. Acción médica S.A y Fundación Española de Hematología y Hemoterapia. Inc;2006.p462-82-
76. Vargas de los Monteros MT, Ruiz Nuño C, Jiménez Velasco A. Pruebas especiales de monitorización del paciente con LMC. En: Guía Andaluza de Leucemia Mieloide Crónica. 2012. p 14-26.
77. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytoc leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789-799.
78. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(11):850-858.
79. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011;118(3):686-692.
80. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):6041-6051.
81. Baccarani M, Russo D, Rosti G, Martinelli G. Interferon-alfa for chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol*. 2003;40(1):22-33.
82. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood*. 1994;84(12):4064-4077.
83. Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M, Hochhaus A, Metzgeroth G, Maywald O et al. Randomized comparison of interferon alpha and hydroxyurea with hydroxyurea monotherapy in chronic myeloid leukemia (CML-study II): prolongation of survival by the combination of interferon alpha and hydroxyurea. *Leukemia*. 2003;17(8):1529-1537.
84. Alimena G, Morra E, Lazzarino M, Liberati AM, Montefusco E, Inverardi D et al. Interferon α as therapy for Ph-positive chronic myelogenous leukemia: a study of 82 patients treated with intermittent or daily administration. *Blood*. 1988;72(2):642-647.
85. Talpaz M, Kantarjian HM, McCredie KB, Keating MJ, Trujillo J, Gutterman J. Clinical investigation of human α -interferon in chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 1987;69(5):1280-1288.
86. The Benelux CML Study Group. Low-dose interferon-alpha 2b combined with hydroxyurea versus hydroxyurea alone for chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 1998;91(8):2713-2721.

87. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood*. 1994;84(12):4064-4077.
88. Guilhot F, Chastang C, Michallet M, Guerci A, Harousseau JL, Maloisel F, et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337(4):223-229.
89. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, Appelbaum FR, Anderson J, Bennett C, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood*. 1999;94(5):1517-1536.
90. National Comprehensive Cancer Network. NCCN: Clinical practice guidelines in oncology. Chronic Myelogenous Leukemia. Version 2. 2011.
91. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2408-2417.
92. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood*. 2009;114:462[abstract 1126].
93. O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes T, Radich JP, 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 (CML-CP) treated with imatinib (IM). *Blood*. 2008;112:76.
94. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, Lipton JH, Apperley JF, Druker BJ, 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.
95. Ficha técnica de Imatinib:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf
96. 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.
97. Stone RM. Optimizing treatment of chronic myeloid leukemia: a rational approach. *Oncologist*. 2004;9(3):259-270.
98. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C et al. Hematologic and cytogenetic responses to Imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*. 2002;346(9):645-652.
99. Hochhaus A, Druker B, Sawyers C, Guilhot F, Schiffer CA, Cortes J 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.
100. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *New Engl J Med*. 2003;348(11):994-1004.
101. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N et al. Five-year follow up of patients receiving Imatinib for chronic myeloid leukemia. *New Engl J Med*. 2006;355(23):2408-2417.

11. Bibliografía

102. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, Goldman J, Hochhaus A, Hughes T et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with Imatinib [abstract]. *Blood*. 2009;114:Abstract 1126.
103. Guilhot F, Druker B, Larson RA, Gathmann I, So C, Waltzman R et al. High rates of durable response are achieved with Imatinib after treatment with interferon alpha plus cytarabine: results from the International Randomized Study of interferon and STI571 (IRIS) trial. *Haematologica*. 2009;94(12):1669-1675.
104. Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *New Engl J Med*. 2007;357(3):258-265.
105. Berman E, Nicolaidis M, Maki RG, Fleisher M, Chanel S, Scheu K et al. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving Imatinib mesylate. *New Engl J Med*. 2006;354(19):2006-2013.
106. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent Imatinib mesylate. *Nat Med*. 2006;12(8):908-916.
107. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Garcia-Manero G, Verstovsek S, Giles F et al. High-dose Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2004;103(8):2873-2878.
108. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Jerald PR, Branford S, Hughes T et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017 Mar 9;376(10):917-927.
109. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, Brügger J, Cowan-Jacob SW, Ray A et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell*. 2005;7(2):129-141.
110. Aichberger KJ, Mayerhofer M, Krauth MT, Vales A, Kondo R, Derdak S et al. Low-level expression of proapoptotic Bcl-2-interacting mediator in leukemic cells in patients with chronic myeloid leukemia: role of BCR-ABL, characterization of underlying signaling pathways, and reexpression by novel pharmacologic compounds. *Cancer Res*. 2005;65(20):9436-9444.
111. Tassigna® (Nilotinib) [package insert]. Stein, Switzerland: Novartis Pharma Stein AG; June 2010.
112. Le Coutre PD, Giles FJ, Hochhaus A, Apperley JF, Ossenkoppele GJ, Blakesley R et al. Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following Imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Leukemia*. 2012;26(6):1189-1194.
113. Le Coutre PD, Giles FJ, Hochhaus A, Apperley JF, Ossenkoppele GJ, Blakesley R et al. Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following Imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Leukemia*. 2012;26(6):1189-1194.
114. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2251-9.
115. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(9):841-51
116. Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre PD, Lobo C et al. Efficacy and Safety of Nilotinib vs Imatinib in Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid

- Leukemia in Chronic Phase: 6-Year Follow-Up of ENESTnd. *Haematologica*. 2015;100:[abstract P228].
117. Keam SJ. Dasatinib: in chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Biodrugs*. 2008;22(1):59-69.
 118. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, Jia T, Manley PW, Mestan J et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN 107 and BMS-354825 against clinically relevant Imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res*. 2005;65(11):4500-4505.
 119. Ficha técnica Dasatinib: European Medicines Agency. Sprycel®(Dasatinib): summary of product characteristics.
 120. Condorelli F, Genazzani AA. Dasatinib: is it all in the dose? *Biodrugs*. 2010;24(3):157-163.
 121. Nam S, Williams A, Vultur A, List A, Bhalla K, Smith D et al. Dasatinib (BMS-354825) inhibits Stat5 signaling associated with apoptosis in chronic myelogenous leukemia cells. *Mol Cancer Ther*. 2007;6(4):1400-1405.
 122. Hughes T, Saglio G, Brandford S, Soverini S, Kim DW, Müller MC et al. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to Nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J Clin Oncol*. 2009;27(25):4204-4210.
 123. Soverini S, Gnani A, Colarossi S, Castagnetti F, Abruzzese E, Paolini S et al. Philadelphia-positive patients who already harbor Imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second or third line tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2009;114(10):2168-2171.
 124. Brixey AG, Light RW. Pleural effusions due to Dasatinib. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(4):351-356.
 125. Shah NP, Kim D-W, Kantarjian H, Rousselot P, Llacer PE, Enrico A et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with Dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to Imatinib. *Haematologica*. 2010;95(2):232-240.
 126. Kantarjian H, Pasquini R, Lévy V, Jootar S, Holowiecki J, Hamerschlak N et al. Dasatinib or high dose Imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukaemia resistant to Imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer*. 2009; 115(18):4136-4147.
 127. Hocchaus A, Baccarani M, Deininger M, Apperley JF, Lipton JH, Goldberg SL et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to Imatinib. *Leukemia*. 2008;22(6):1200-1206.
 128. Cervantes F, Baccarani M, Lipton J, Matloub Y, Sinha R, Stone RM et al. Dasatinib long-term efficacy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to Imatinib: a two-year update of the START-C study. [abstract n° 0934]. *Haematologica*. 2008;93(supp 1):372.
 129. Shah N, Kantarjian HM, Hocchaus A, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB et al. Dasatinib versus Imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase in the DASISION trial: 18 month follow-up [abstract n° 206]. 52nd Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology. 2012. Orlando (FL).
 130. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2333-40.
 131. Ficha técnica Bosutinib: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161208136394/anx_136394_es.pdf

11. Bibliografía

132. Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX et al. Safety and efficacy of Bosutinib (SKI- 606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to Imatinib. *Blood*. 2011;118(17):4567-76.
133. Isfort S, Keller-v Amsberg G, Schafhausen P, Koschmieder S, Brümmendorf TH. Bosutinib: a novel second-generation tyrosine kinase inhibitor. *Recent Results Cancer Res*. 2014;201:81-97.
134. Cortes JE, Houry HJ, Kantarjian HM, Lipton JH, Kim DW, Schafhausen P et al. Long-term Bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of Imatinib plus Dasatinib and/or Nilotinib. *Am J Hematol*. 2016;91(12):1206-1214.
135. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Dyagil I, Griskevicius L et al. Bosutinib versus Imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3486-92.
136. Brümmendorf TH, Cortes JE, de Souza CA, Guilhot F, Duvillié L, Pavlov D et al. Bosutinib versus Imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. *Br J Haematol*. 2015;168(1):69-8.
137. Ficha técnica Ponatinib:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002695/WC500145646.pdf
138. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, Paquette R, Le Coutre PD, Chuah C et al. PACE: A pivotal phase II trial of Ponatinib in patients with CML and Ph+ALL resistant or intolerant to Dasatinib or Nilotinib, or with the T315I mutation. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 6503.)
139. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C et al. A phase 2 trial of Ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1783-96.
140. Hochhaus A, Cortes J, Kim D, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, et al. Efficacy and safety of Ponatinib in CP-CML patients by number of prior tyrosine kinase inhibitors: 4-year follow-up of the phase 2 PACE Trial. *Blood* 2015;126:40.
141. Lipton JH, Bryden P, Sidhu MK, Huang H, McGarry LJ, Lustgarten S, et al. Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in the third-line setting, for chronic-phase chronic myelogenous leukemia after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Res*. 2015;39(1):58-64.
142. Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M, Heimpel H, Hochhaus A, Hasford J, et al. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007;109(11):4686-92.
143. Gratwohl A, Pfirrmann M, Zander A, Kroger N, Beelen D, Novotny J, et al. Long-term outcome of patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia-A randomized comparison of stem cell transplantation with drug treatment. *Leukemia*. 2016;30(3):562-9.
144. Olavarría E. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en la leucemia mieloide crónica. In: Steegmann JL, Gómez-Casares MT, Pérez-Encinas M, editors. *Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica*. Badalona (Spain): Euromedice; 2014;99-106.
145. Pasic I, Lipton JH. Current approach to the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Leuk Res*. 2017;55:65-78
146. Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, Garcia-Manero G, Quintas-Cardama A, Shan J, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of Imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood*. 2012;119(9):1981-7.

147. Fast Stats: an interactive tool for access to SEER cancer statistics. Silver Spring, MD: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, September 12, 2016 (<http://seer.cancer.gov/faststats>).
148. Chihara D, Ito H, Matsuda T, Katanoda K, Shibata A, Saika K et al. Decreasing trend in mortality of chronic myelogenous leukemia patients after introduction of imatinib in Japan and the U.S. *Oncologist*. 2012;17(12):1547-50.
149. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2851-7.
150. Saussele S, Krauss MP, Hehlmann R, Lauseker M, Proetel U, Kalmanti L et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML study IV. *Blood*. 2015;126(1):42-9
151. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2381-8.
152. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):232-8.
153. Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M, Hehlmann R, Saussele S, Dietz C et al. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib. *Leukemia*. 2014;28(10):1988-92.
154. Branford S, Yeung DT, Parker WT, Roberts ND, Purins L, Braley JA et al. Prognosis for patients with CML and > 10% BCR-ABL1 after 3 months of imatinib depends on the rate of BCR-ABL1 decline. *Blood*. 2014;124(4):511-8.
155. García-Gutiérrez V, Gómez-Casares MT, Puerta JM, Alonso-Domínguez JM, Osorio S, Hernández-Boluda JC et al. A BCR-ABL1 cutoff of 1.5% at 3 months, determined by the GeneXpert system, predicts an optimal response in patients with chronic myeloid leukemia. *PLoS One*. 2017; 12(3):e0173532. doi: 10.1371/journal.pone.0173532.
156. National Comprehensive Cancer Network. NCCN: Clinical practice guidelines in oncology. Chronic Myelogenous Leukemia. Versión 2. 2017.
157. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling M. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2012;23(suppl 7):72-77.
158. Rosti G, Testoni N, Martinelli G, Baccarani M. The cytogenetic response as a surrogate marker of survival. *Semin Hematol*. 2003;40(Suppl 2):56-61.
159. Baccarani M, Pane F, Saglio G. Monitoring treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2008;93(2):161-169.
160. Testoni N, Marzocchi G, Luatti S, Amabile M, Baldazzi C, Stacchini M et al. Chronic myeloid leukemia: a prospective comparison of interphase fluorescence in situ hybridization and chromosome banding analysis for the definition of complete cytogenetic response: a study of the GIMEMA CML WP. *Blood*. 2009;114(24):4939-43.
161. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML et al. Frequency of major molecular responses to Imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1423-32.
162. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL

11. Bibliografía

- transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*. 2006;108(1):28-37.
163. Radich JP. How I monitor residual disease in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009;114(16):3376-81.
164. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):6041-51
165. Osorio S, García Gutiérrez V. El seguimiento y la evaluación de la respuesta In: Steegmann JL, Gómez-Casares MT, Pérez-Encinas M, editors. Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica. Badalona (Spain): Euromedice; 2014;57-68.
166. García-Gutiérrez V, Puerta JM, Maestro B, Casado Montero LF, Muriel A, Molina Hurtado JR et al. Do chronic myeloid leukemia patients with late "warning" responses benefit from "watch and wait" or switching therapy to a second generation tyrosine kinase inhibitor?. *Am J Hematol* 2014;89(11):206-11
167. Gordon MY, Goldman JM. Cellular and molecular mechanisms in chronic myeloid leukaemia: biology and treatment. *Br J Haematol*. 1996;95(1):10-20.
168. Talpaz M. Interferon-alfa-based treatment of chronic myeloid leukemia and implications of signal transduction inhibition. *Semin Hematol*. 2001;38(3 Suppl. 8):22-7.
169. Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, Stagno F, Iurlo A, Albano F et al. Long-term outcome of chronic myeloid leukemia patients treated frontline with Imatinib. *Leukemia*. 2015;29(9):1823-31.
170. Stagno F, Stella S, Spitaleri A, Pennisi MS, Di Raimondo F, Vigneri P. Imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia: frontline treatment and long-term outcomes. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(3):273-8.
171. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, Huguot F, Nicolini F, Legros L et al. Intergroupe Français des Leucémies Myéloïdes Chroniques. Discontinuation of Imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1029-35.
172. Mahon FX. Is going for cure in chronic myeloid leukemia possible and justifiable? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;122-8.
173. Ross DM, Branford S, Seymour JF, Schwarzer AP, Arthur C, Yeung DT et al. Safety and efficacy of Imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood* 2013;122(4):515-22.
174. Takahashi N, Kyo T, Maeda Y, Sugihara T, Usuki K, Kawaguchi T et al. Discontinuation of Imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2012;97(6):903-6.
175. Sánchez-Guijo Martín F. Discontinuación y perspectivas terapéuticas futuras en la leucemia mieloide crónica. In: Steegmann JL, Gómez-Casares MT, Pérez-Encinas M, editors. Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica. Badalona (Spain): Euromedice; 2014;135-144.
176. Yhim HY, Lee NR, Song EK, Yim CY, Jeon SY, Shin S et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia who have received front-line Imatinib mesylate therapy and achieved complete molecular response. *Leuk Res*. 2012;36(6):689-693
177. Thielen N, Van der Holt B, Cornelissen JJ, Verhoef GE, Gussinklo T, Biemond BJ et al. Imatinib discontinuation in chronic phase myeloid leukaemia patients in sustained complete molecular response: a randomised trial of the Dutch-Belgian Cooperative Trial for Haemato-Oncology (HOVON). *Eur J Cancer*. 2013;49(15):3242-3246.

178. Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, Rousselot P, Guilhot F, Gardembas M et al. Dasatinib or Nilotinib discontinuation in chronic phase (CP)-chronic myeloid leukemia (CML) patients (pts) with durably undetectable BCR- ABL transcripts: interim analysis of the STOP 2G-TKI study with a minimum follow-up of 12 months of the French CML Group Filmc Blood. 2014;124(21):811.
179. Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, Radich JP, Ross DM, Gómez Casares MT et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. *Leukemia*. 2017 Mar 17. doi: 10.1038/leu.2017.63
180. Richter J, Mahon FX, Guilhot J, Hjorth-Hansen H, Almeida A, Janssen JJ et al. Stopping tyrosine kinase inhibitors in a very large cohort of european chronic myeloid leukemia patients: results of the EURO-SKI trial. 21st EHA Congress. Jun 2016. Abstract S145.
181. Instituto de Estadística de Andalucía (IEA). Informe "Un siglo de demografía en Andalucía: la población desde 1900". Acceso libre on-line disponible: <https://www.juntadeandalucia.es/institutodeestadisticaycartografia/sid/pub/UnSigloDeDemografiaAnd.pdf>
182. De Abajo FJ, Feito Grande L, Júdez Gutiérrez J, Martín Arribas MC, Terracini B, Pàmpol Roset T et al. Directrices éticas sobre la creación y uso de registros con fines de investigación biomédica. *Rev Esp Salud Pública*. 2008;82(1):21-42.
183. Last JM. A dictionary of epidemiology. New York: Oxford University Press: 1995.
184. Campillo, C. Registros clínicos: recomendaciones prácticas para su creación. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(4):163-166.
185. Goldberg J, Gelfaud HM, Levy PS. Registry evaluation methods. *Epidemiol Rev*. 1980;2:210-220.
186. Martínez-García C. Registros de enfermedades. Metodología y funcionamiento. *Haematologica* (ed. Esp). 2003;87(sup. 6):204-207.
187. Young JL. El Registro hospitalario de cáncer. En: Jensen OM, Parkin DM, Maclennan R, Muir CS, Skeet RG, (eds). Registros de cáncer. Principios y métodos. IARC Publicaciones científicas N° 95. Lyon. IARC. 1995:173-181.
188. Tu JV, Willison DJ, Silver FL, Fang J, Richards JA, Laupacis A et al. Impracticability of informed consent in the registry of the Canadian Stroke Network. *N Engl J Med*. 2004; 350(14):1414-1421.
189. Roberts L, Wilson S. Using patient identifiable data without consent. Argument for consent may invalidate research and stigmatise some patients. *BMJ*. 2001;322(7290):858; author reply 859
190. Imaz Iglesia I, González Enríquez J, Conde Olasagasti JL. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Directorio de Registros Sanitarios españoles de utilidad en Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Madrid: AETS-ISCI. Dic 2000. Disponible on-líne: https://www.researchgate.net/publication/301647136_Directorio_de_Registros_Sanitarios_Espanoles_de_Utilidad_en_Evaluacion_de_Tecnologias_Sanitarias
191. Amenábar J. Registros sanitarios, una necesidad actual. *Nefrología*. 2002; 22(2): Comentario editorial.
192. Campillo, C. Registros clínicos: recomendaciones prácticas para su creación. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(4):163-166.
193. Campillo C. Proyectos que fracasan en servicios de salud: una aproximación etiológica. *Gestión Clín Sanit*. 2007;9:43-47.
194. Geissler HJ, Hozl P, Marohl S, Kuhn-Régner F, Mehlhorn U, Südkamp M, et al. Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17(4):400-406.

11. Bibliografía

195. Beauchamp TL, Childress JF. Principios de ética biomédica. Barcelona: Masson; 1999.
196. Gracia D. Fundamentos de Bioética. Madrid: Eudema Universidad; 1989.
197. Gracia D. Procedimientos de decisión en ética. Madrid: Eudema Universidad. Textos de apoyo; 1991.
198. Gracia D. La deliberación moral: el método de la ética clínica. Med Clin (Barc). 2001;117:16-17.
199. Escuela Nacional de Sanidad (ENS) Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Ciencia e Innovación. Royo Bordonada MA, Moreno, JD "*Método epidemiológico*". Madrid: ENS - Instituto de Salud Carlos III, Octubre de 2009.
200. Casado Montero LF, Garcia Gutierrez V, Giraldo P, Perez-Encinas M, De Paz R, Martinez-Lopez J et al. Real Life Long-Term Survival Analysis in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Treated with Tkis in Spain. Blood. 2016;128(22):3074
201. Höglund M, Sandin F, Hellström K, Björemán M, Björkholm M, Brune M et al. Tyrosine kinase inhibitor usage, treatment outcome, and prognostic scores in CML: report from the population-based Swedish CML registry. Blood. 2013;122(7):1284-92.
202. Castagnetti F, Di Raimondo F, De Vivo A, Spitaleri A, Gugliotta G, Fabbiano F et al. A population-based study of chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib in first line. Am J Hematol. 2017;92(1):82-87.



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**



AÑO 2017

