



## ÍNDICE

Resumen .....	4
Introducción.....	6
Justificación.....	12
Objetivos.....	13
Material y métodos.....	14
Resultados.....	16
1. Características generales de los pacientes.....	16
2. Análisis de la respuesta molecular obtenida tras iniciar el tratamiento.....	17
3. Análisis de las recaídas moleculares.....	18
4. Análisis de la respuesta molecular tras la reintroducción del tratamiento.....	20
5. Análisis de las características del síndrome de retirada de los ITC.....	21
Discusión.....	22
Conclusiones.....	25
Bibliografía.....	26
Anexos.....	30
1. Anexo 1. Criterios European LeukemiaNet de Respuesta Óptima, Advertencia y Fallo.....	30
2. Anexo 2. Principales características de los ensayos clínicos: STIM1, ENESTfreedom, ENESTop, EURO-SKI y DASFREE.....	31
3. Anexo 3. Características individuales de los pacientes de nuestro estudio.....	34
4. Anexo 4. Criterios de selección de pacientes para la discontinuación del tratamiento con ITC propuestos por Hughes y Ross.....	35
5. Anexo 5. Recomendaciones de discontinuación de terapia con ITC según las guías NCCN (National Comprehensive Cancer Network) versión 3.2020 en Leucemia Mieloide crónica.....	36
6. Anexo 6. Requerimientos para la discontinuación de ITC según European LeukemiaNet.....	37

## Índice de abreviaturas

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
A	Alto
ADNc	ADN complementario
B	Bajo
CML	Chronic myeloid leukemia
Cr. Ph	Cromosoma Filadelfia
Dco	Diagnóstico
Discontinua	Discontinuación
DMR	Deep molecular response
Elect	Electiva
ELN	European LeukemiaNet
Ens	Ensayo clínico
I	Intermedio
ITC	Inhibidores de la tirosina cinasa
LMC	Leucemia mieloide crónica
M	Mujer
MMR	Major molecular response
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OMS	Organización Mundial de la Salud
Ópt	Óptima
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
RCg	Respuesta citogenética
RHC	Respuesta hematológica completa
RLT	Remisión libre de tratamiento
RM	Respuesta molecular
RM 4.0	Respuesta molecular profunda 4.0
RM 4.5	Respuesta molecular profunda 4.5
RM 5.0	Respuesta molecular profunda 5.0
RM 6.0	Respuesta molecular profunda 6.0
RM 3 meses	Respuesta molecular obtenida a los 3 meses
RM 6 meses	Respuesta molecular obtenida a los 6 meses

RM 12 meses	Respuesta molecular obtenida a los 12 meses
RM 24 meses	Respuesta molecular obtenida a los 24 meses
RMM	Respuesta molecular mayor
RMP	Respuesta molecular profunda
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
Subóp	Subóptima
TFG	Trabajo de Fin de Grado
Toxic	Toxicidad
Tto	Tratamiento
TKIs	Tyrosine kinase inhibitors
V	Varón

## RESUMEN

Los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) constituyen el tratamiento de elección para los pacientes diagnosticados de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, y tras su introducción a principios del siglo XXI se consideraba que el tratamiento había de ser indefinido ya que ensayos realizados in vitro indicaban que estos fármacos no inhibían las células “stem” leucémicas más inmaduras. Hasta el año 2010 no se consideró la posibilidad de poder retirar el tratamiento en los pacientes que conseguían mantener respuesta molecular profunda (RMP) durante un intervalo grande de tiempo. A partir de ese año se comunicaron los datos de los primeros ensayos de discontinuación de ITC en los que alrededor del 50% de pacientes que suspendían estos fármacos tras lograr alcanzar RMP eran capaces de mantener dicha respuesta, lo que evitaba la necesidad de reintroducir el tratamiento. Los factores pronósticos que presentan mayor relevancia a la hora de poder predecir el mantenimiento de respuesta molecular libre de tratamiento difieren según los diferentes ensayos clínicos, por ello, en el presente TFG se realiza un análisis observacional retrospectivo de los pacientes con LMC que han discontinuado el tratamiento con ITC en el Hospital Universitario de Salamanca. De los 152 pacientes con esta hemopatía que han recibido tratamiento con ITC, únicamente en 11 de ellos (7,2%) se ha realizado un intento de discontinuación del tratamiento. En la mayoría de los pacientes (n=8) el motivo de discontinuación fue la toxicidad de bajo grado relacionada con el ITC. Seis pacientes (54,5%) mantienen al menos respuesta molecular mayor (RMM) tras un seguimiento medio de 38,4 meses desde la retirada del ITC y 5 (45,5%) han perdido dicha respuesta, considerada el estándar para la reintroducción del ITC. Todos los pacientes que perdieron la RMM toleraron adecuadamente la reintroducción del mismo ITC que tenían previamente a la discontinuación y el 80% consiguen alcanzar al menos una segunda RMM. Los factores que han demostrado tener más importancia en nuestro estudio para predecir el éxito de la discontinuación han sido la duración del tratamiento con ITC previo a la discontinuación y el tiempo transcurrido desde la introducción del ITC hasta conseguir RMP. Dos pacientes (18,2%) presentaron síntomas del síndrome de retirada de los ITC que se resolvió sin necesidad de tratamiento en un intervalo de 4 meses.

*Palabras clave:* leucemia mieloide crónica (LMC), inhibidores de tirosina cinasa (ITC), discontinuación, síndrome de retirada.

## ABSTRACT

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are the treatment of choice for patients diagnosed with chronic myeloid leukemia (CML), and after their introduction in the early 21<sup>st</sup> century, treatment was considered to be indefinite because in vitro clinical trials indicated that these drugs did not inhibit the most immature leukemic stem cells. Until 2010, the possibility of withdrawing the treatment in patients who managed to maintain a deep molecular response (DMR) over a long period of time was not considered. From that years onwards, data from the first TKI discontinuation trials reported that around 50% of the patients who discontinued these drugs after achieving DMR were able to maintain this response, thus avoiding the need to reintroduce treatment. The most relevant prognostic factors when it comes to the prediction of the maintenance of treatment-free molecular response differ according to different clinical trials; therefore, in this Final Degree Project, a retrospective observational analysis of patients with CML who have discontinued treatment with TKIs in the University Hospital of Salamanca is performed. Of the 152 patients with this hemopathy who have received TKI treatment, only 11 of them (7,2%) have attempted to discontinue the treatment. In most patients (n=8) the reason for discontinuation was TKI-related low-grade toxicity. Six patients (54,5%) maintain at least major molecular response (MMR) after a medium follow-up of 38,4 months since the withdrawal of the TKI and 5 (45,5%) have lost this response, which is considered the standard for the TKI reintroduction. All patients who lost MMR tolerated adequately the reintroduction of the same TKI that they had before the discontinuation, and 80% of them managed to achieve at least a second MMR. The factors that have shown to be more important in our study when predicting the success of discontinuation are the duration of treatment with TKI prior to discontinuation and the time elapsed from the introduction of TKI until achieving DMR. Two patients (18,2%) presented symptoms of TKI withdrawal syndrome that was resolved without treatment within a 4-month interval.

*Key words:* chronic myeloid leukemia (CML), tyrosine kinase inhibitors (TKIs), discontinuation, withdrawal syndrome.

## INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica Filadelfia positiva (LMC) es una enfermedad de tipo neoplásico que se encuentra englobada dentro de las neoplasias mieloproliferativas (de acuerdo con la clasificación actual de la OMS)<sup>1</sup>. Surge a partir de una célula madre hematopoyética anómala que da lugar a una expansión clonal de células mieloides en distintos estadios de maduración. El rasgo característico de la LMC es la existencia de una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22  $t(9;22)(q34;q11)$  que da lugar a la formación del cromosoma Filadelfia (Cr. Ph) (representado en la figura 1) y a la creación del gen quimérico BCR – ABL<sup>2</sup>, cuyo producto más frecuente es una proteína de fusión de 210 kd con actividad tirosina cinasa que es responsable de la transformación tumoral que caracteriza a la enfermedad<sup>3</sup>.

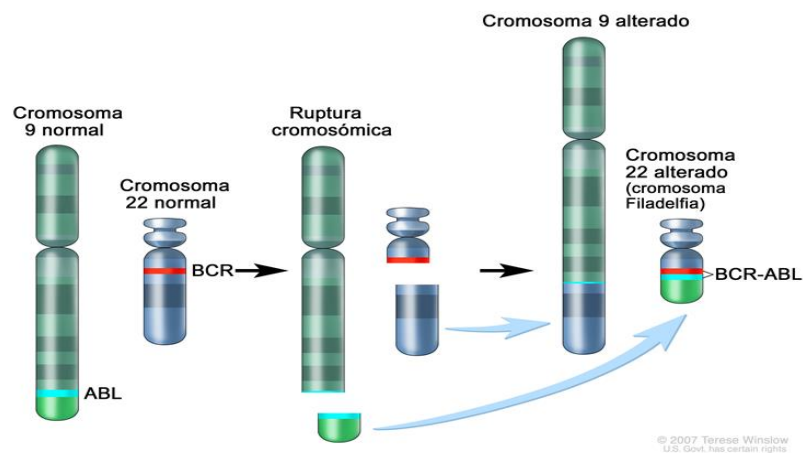


Figura 1. Formación del cromosoma Filadelfia (Cr. Ph).

La enfermedad tiene una historia natural (especialmente antes de la llegada de los inhibidores de tirosina cinasa -ITC- que han modificado este curso natural de la LMC) que constaba de 2 o 3 fases: *a) Fase crónica o fase indolente* que se caracterizaba por tener escasas manifestaciones clínicas o ser asintomática y se solía prologar durante varios años (mediana de duración de 5-6 años); *b) Fase acelerada* (no todos la presentaban) se caracterizaba por la aparición de síntomas sistémicos, de cambios en la proporción de células inmaduras en sangre periférica y aparición de alteraciones citogenéticas complejas; esta fase transitoria solía durar unos meses (mediana de duración de 6-9 meses); *c) Fase blástica* con una duración de semanas o meses en caso de no ser tratada ya que se comporta como una leucemia aguda de pronóstico adverso (mediana de supervivencia sin tratamiento de 3-6 meses y con tratamiento de menos de 12 meses)<sup>4</sup>.

La LMC en España presenta una incidencia poblacional de 1,08 casos por cada 100.000 habitantes por año, la media de edad al diagnóstico es de 54 años, es discretamente más frecuente en varones (58%), únicamente un 4% de los pacientes se diagnostican en estadios avanzados (fase acelerada o fase blástica) y gran parte de casos son asintomáticos al diagnóstico (56%)<sup>5</sup>.

La presentación clínica de la enfermedad es variable ya que, como acabamos de mencionar, más de la mitad de los pacientes están asintomáticos y son diagnosticados de manera casual tras una analítica de rutina. Cuando existen síntomas, generalmente son inespecíficos: astenia, dolor en flanco izquierdo, saciedad precoz, sudores nocturnos, diátesis hemorrágica, manifestaciones derivadas de la hiperleucocitosis (síncopes, priapismo, accidentes cerebrovasculares, cardiopatía isquémica...). En la exploración física el hallazgo más común y que está presente en el 46-76% de los pacientes es la esplenomegalia<sup>6</sup>.

Las pruebas complementarias que suelen realizarse para completar el diagnóstico y establecer los índices pronósticos son: *a) hemograma con frotis* en el que encontraremos una importante leucocitosis, con mielema, basofilia y eosinofilia, también, en principio, se observa una elevación del recuento de las series roja y plaquetaria pero posteriormente disminuye debido a la insuficiencia medular y al hiperesplenismo; *b) biopsia de médula ósea* en la que se observará una médula ósea hiperplásica con todos los estadios madurativos mieloides, habiendo un predominio de mielocitos y neutrófilos, además de basofilia. Aunque puede informar sobre el grado de fibrosis medular, en muchos centros se está dejando de realizar en la práctica clínica habitual por las molestias que puede suponer para el paciente y su poca influencia pronóstica; *c) estudio citogenético* en el que se confirma la existencia de la t(9;22) (aunque en un 5% de los casos puede no detectarse) y pueden observarse anomalías cromosómicas añadidas de mal pronóstico como trisomía del cromosoma 8, trisomía del cromosoma Ph (+der(22)t(9;22)(q34;q11), isocromosoma 17 (i(17)(q10)), trisomía del cromosoma 19 e ider (22)(q10)t(9;22)(q34;q11)<sup>7</sup>; *d) estudio molecular* que se realiza mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa y con el que se detecta la presencia de RNA quimérico del gen BCR-ABL, además, el estudio molecular es positivo en la mitad de los casos en los que no se detectó la t(9;22) en la citogenética<sup>3</sup>.

Una vez realizado el diagnóstico es muy importante clasificar al paciente, según diversas escalas pronósticas, en alto, intermedio o bajo riesgo. Los índices más comúnmente utilizados son<sup>8-10</sup>: el índice de Sokal, el índice de Hasford y la escala EUTOS. Para ellos



se tienen en cuenta parámetros como la edad, el tamaño del bazo y el porcentaje de blastos, eosinófilos y basófilos que circulan en sangre periférica. De ellos, el índice de Sokal es el de uso más extendido a nivel global.

Las opciones de tratamiento de la LMC han ido variando a lo largo del siglo pasado: inicialmente se utilizaron quimioterápicos citorreductores (busulfán, hidroxiurea), posteriormente se introdujo el IFN $\alpha$ , INF $\alpha$  + citarabina y algunos pacientes (aquellos jóvenes que disponían de un donante HLA-compatible) eran sometidos a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos<sup>11</sup>. En 2001, se produce un hito en el tratamiento de esta enfermedad con la introducción de imatinib, el primer ITC desarrollado. Imatinib fue el primer antitumoral dirigido contra una diana molecular específica y consiguió cambiar el curso natural de la enfermedad como se ha indicado anteriormente, además de la obtención de respuestas citogenéticas y moleculares no obtenidas por ninguno de los tratamientos previos -salvo el trasplante alogénico- y con una toxicidad relativamente baja. Hoy día los ITC son el tratamiento estándar y la mayoría de pacientes que alcanzan una respuesta molecular adecuada tienen una esperanza de vida similar a la de la población general. Están disponibles actualmente cinco ITC para el tratamiento de la LMC en España (aunque no todos para pacientes recién diagnosticados): imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib. La respuesta al tratamiento con ITC es uno de los factores pronósticos de mayor importancia y la Red Europea de Leucemia (European LeukemiaNet -ELN-) ha propuesto unos criterios de respuesta, que se acaban de actualizar en el 2020<sup>12</sup> (véase anexo 1): una “*respuesta óptima*” está asociada a una respuesta precoz y mantenida y consecuentemente a un menor riesgo de progresión y una supervivencia mayor y por tanto no es necesario realizar ningún cambio en el tratamiento. En cambio, cuando existen criterios de “*fallo*” se recomienda cambiar el tratamiento para reducir el riesgo de progresión de la enfermedad. Finalmente, entre la respuesta óptima y el fallo, encontramos una zona intermedia y transitoria que se denomina “*advertencia*” en la cual la respuesta al tratamiento debe monitorizarse con mayor frecuencia para que exista la posibilidad de actuar rápidamente y realizar cambios en el tratamiento en el caso que evolucione a criterios de “*fallo*” del mismo<sup>7</sup>.

De acuerdo también con las recomendaciones de ELN<sup>12</sup> se deben conseguir una serie de objetivos de respuesta de forma secuencial. Los tipos de respuesta y el orden de prioridad en el que deben conseguirse<sup>13-14</sup> se encuentran recogidos en la tabla 1. La monitorización de la respuesta molecular es clave pues aporta información pronóstica esencial.

Tabla 1. Respuesta hematológica, citogenética y molecular.

Prioridad	Tipo de respuesta	Subtipo de respuesta	Definición	
1°	Hematológica	Hematológica completa	Normalización de los valores del hemograma y ausencia de esplenomegalia.	
2°	Citogenética	Mínima	66-95% metafases Ph+	
		Menor	36-65% metafases Ph+	
		Parcial	1-35% metafases Ph+	
		Completa	0% metafases Ph+	
3°	Molecular	Mayor (RMM)	Copias normalizadas del gen BCR-ABL <0,1%.	
		Profunda o completa (RMP)	RM 4.0	Enfermedad detectable en $\leq 0,01\%$ BCR-ABL o enfermedad indetectable en ADNc con 10.000-31.999 transcritos de ALB1 analizados.
			RM 4.5	Enfermedad detectable en $\leq 0,0032\%$ BCR-ABL o enfermedad indetectable en ADNc con 32.000-99.999 transcritos de ABL1 analizados.
			RM 5.0	Enfermedad detectable en $\leq 0,001\%$ BCR-ABL o enfermedad indetectable en ADNc con 100.000-1.000.000 transcritos de ABL1 analizados.
			RM 6.0	Enfermedad detectable en $\leq 0,0001\%$ BCR-ABL o enfermedad indetectable en ADNc con $\geq 1.000.000$ de transcritos de ABL1 analizados (hoy en día RM 6.0 todavía no puede ser medida con la tecnología que disponemos).

En ciertas ocasiones, el tratamiento con ITC se suspende en la práctica clínica habitual, ya sea por efectos adversos de los mismos, por situaciones fisiológicas como el embarazo (dado que son teratógenos), por decisión del propio paciente para obtener mejoras en su calidad de vida o en el contexto de ensayos clínicos.

Existe controversia sobre cuándo es seguro suspender el tratamiento ya que bastantes pacientes continúan con una RMP tras la suspensión, pero otro número importante pierden esa respuesta alcanzada (principalmente dentro de los primeros 6 meses tras la retirada) y deben reintroducir el tratamiento con ITC. Afortunadamente, la mayoría de los pacientes que reinician el tratamiento con ITC consiguen alcanzar la respuesta molecular que presentaban con anterioridad. Ha sido demostrado que las células madre leucémicas son poco sensibles a los ITC, lo que favorece la persistencia del clon leucémico y constituye una limitación para la erradicación de la enfermedad<sup>15</sup>. Sin embargo, existen algunos datos que indican que la capacidad replicativa de estas células madre leucémicas podría agotarse con el tratamiento continuado<sup>16</sup>. Además de esto, el sistema inmune podría ser capaz de mantener la RMP en ciertos pacientes, aunque siga persistiendo este clon leucémico, por lo que la suspensión del tratamiento se convertiría en una alternativa viable<sup>17</sup>. Actualmente se está estudiando el papel que tienen las células NK y otras células inmunes en los pacientes que consiguen mantener la respuesta molecular tras la retirada. En este sentido, se ha observado en el estudio IMMUNOSTIM que estos pacientes contaban con mayor número de células NK (CD 56 dim) que aquellos que perdían la respuesta al suspender el fármaco<sup>18</sup>.

Alrededor de un tercio de los pacientes que suspenden el tratamiento con ITC pueden sufrir el denominado “Síndrome de retirada de los ITC”. Éste se atribuye a los efectos de la desinhibición de otras cinasas, diferentes de BCR-ABL que ejercen los ITC, como c-Kit, SRC, PDGFR, BTK, TEC y NFkB lo cual produce efectos antiinflamatorios durante el tratamiento<sup>19</sup>. El Síndrome de retirada de los ITC se reporta principalmente durante las primeras seis semanas tras la discontinuación del tratamiento y puede manifestarse con diversa sintomatología, destacando el dolor en cintura escapular y pelviana, en extremidades, manos y pies, hipersensibilidad muscular o simular la sintomatología de una polimialgia reumática<sup>20</sup>.

Se han realizado varios ensayos clínicos que han analizado la posibilidad de discontinuar el tratamiento en pacientes con LMC que habían conseguido una respuesta molecular profunda mantenida durante un periodo establecido, entre ellos destacan el estudio STIM1<sup>21</sup>, el estudio ENESTfreedom<sup>22</sup>, el estudio ENESTop<sup>23</sup>, el estudio EURO-SKI<sup>24</sup> y

el estudio DASFREE<sup>25</sup>. Las principales características de estos estudios se indican en anexo 2. Parece que los factores pronósticos más relevantes para predecir la remisión libre de tratamiento (RLT) son la duración y profundidad de la respuesta molecular alcanzada durante el tratamiento (generalmente en relación también con el tiempo de tratamiento) y un índice de Sokal bajo<sup>21-25</sup>. En estos ensayos clínicos también se demuestra la alta proporción de pacientes (alrededor del 98%)<sup>22,25</sup> que tras perder la RMM al discontinuar el tratamiento son capaces de recuperarla e incluso conseguir RMP (88,4%)<sup>22</sup> tras el reinicio del tratamiento con ITC en un intervalo de tiempo relativamente corto (2-4 meses)<sup>21,25</sup>. A pesar de que estos estudios hayan obtenido resultados prometedores, aún existen muchas incógnitas por investigar para poder seleccionar con más precisión a los pacientes que podrían optar a la discontinuación exitosa del tratamiento con ITC.

## **JUSTIFICACIÓN**

Debido a que la introducción de los ITC para el tratamiento de la LMC es un hecho relativamente reciente (2001), y los datos obtenidos in vitro inicialmente indicaban que estos fármacos no inhibían a las células “stem” leucémicas más inmaduras, no se consideró inicialmente la posibilidad de suspender estos tratamientos que se consideraban indefinidos hasta entonces. Desde el año 2010 con los primeros ensayos clínicos de discontinuación en los que se ha demostrado que alrededor del 50% de los pacientes con respuestas moleculares profundas y mantenidas en el tiempo son capaces de mantenerlas tras la suspensión del tratamiento mientras que el 50% restante ha de reiniciar el tratamiento. Debido a que no existen apenas datos de discontinuación del tratamiento con ITC en pacientes con LMC en España, nos planteamos en el presente TFG, realizar un estudio observacional retrospectivo de los pacientes diagnosticados de LMC tratados con ITC en el Hospital Universitario de Salamanca que han discontinuado el tratamiento con dichos fármacos y valorar cuál ha sido la evolución de su enfermedad para así determinar qué características presentan aquellos que continúan con la enfermedad en respuesta molecular profunda frente a aquellos que han perdido la respuesta y han reiniciado el fármaco, y compararlos con la literatura disponible.

## OBJETIVOS

El objetivo general del presente TFG es analizar las características clínicas, biológicas y la evolución de los pacientes diagnosticados de LMC que han discontinuado el tratamiento con ITC en el Hospital Universitario de Salamanca.

Los objetivos específicos son:

- Determinar los motivos de la discontinuación: suspensión electiva, toxicidad cumpliendo recomendaciones para la discontinuación, toxicidad sin cumplir recomendaciones para la discontinuación, etc.
- Analizar los datos clínicos diferenciales entre pacientes: sexo, puntuaciones en las escalas pronósticas Sokal, Hasford y EUTOS, duración del tratamiento con ITC, respuesta inicial al ITC (respuesta óptima vs no óptima) y tiempo transcurrido hasta alcanzar respuesta molecular profunda.
- Duración de la RM tras la retirada y el tipo de respuesta mantenida: RMM, RM 4.0, RM 4.5 o RM 5.0
- Analizar aquellos pacientes que tras un periodo de haber discontinuado el tratamiento han perdido la RMM y han tenido que reintroducir el ITC:
  - Determinar el tiempo transcurrido desde la discontinuación del tratamiento hasta la pérdida de respuesta.
  - Analizar si tras la reintroducción del tratamiento mantienen una respuesta molecular profunda, si la han perdido o si presentan oscilaciones.
- Describir la incidencia y las características del “síndrome de retirada de los ITC” en aquellos pacientes que se haya producido.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes del Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario de Salamanca comprendido entre diciembre de 2001 (fecha de comercialización de los ITC) y abril de 2020. Se han cumplido los aspectos éticos requeridos, pues la alumna ha firmado el compromiso de confidencialidad recogido en el Anexo I de la Orden SSI/81/2017, de 19 de enero, por la que se publica el Acuerdo de la Comisión de Recursos Humanos del Sistema Nacional de Salud, por el que se aprueba el protocolo mediante el que se determinan pautas básicas destinadas a asegurar y proteger el derecho a la intimidad del paciente por los alumnos y residentes en Ciencias de la Salud. Además, todos los pacientes han firmado un consentimiento informado para que sus datos clínicos y biológicos estuvieran accesibles para estos fines de acuerdo con un documento aprobado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Área de Salud de Salamanca, siempre bajo la supervisión del tutor del presente TFG.

Tras una búsqueda en la base de datos del Servicio, se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes diagnosticados de LMC en este periodo (152) de tal forma que se incluyó en el estudio a aquellos pacientes que cumplían los siguientes criterios: haber sido diagnosticados en fase crónica y haber suspendido el tratamiento con ITC. De los pacientes que cumplían los criterios de inclusión fueron recogidas las mediciones seriadas de la ratio BCR-ABL desde el momento diagnóstico de la LMC hasta la última revisión utilizando la base de datos de resultados de “Biología Molecular HLA” del Servicio de Hematología y accediendo después a “informe LMC-IS-US” en la intranet del Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

Se recogieron los datos de 11 pacientes en los que estudiamos las siguientes variables: demográficas (sexo y edad al diagnóstico), fecha de diagnóstico, índice pronóstico (Sokal, Harsford y EUTOS), fecha de introducción del ITC, ratio BCR-ABL al diagnóstico, mediciones seriadas ratio BCR-ABL, tiempo transcurrido hasta alcanzar RMM, tiempo transcurrido hasta alcanzar RMP, respuesta al inicio del tratamiento (óptima, subóptima o fallo), duración del tratamiento, motivo de suspensión, cumplimiento de recomendaciones para la suspensión (sí/no), síndrome de retirada de los ITC (sí/no), recaída (sí/no), tiempo transcurrido hasta la recaída, tiempo transcurrido hasta alcanzar RMM tras reintroducción del ITC en los pacientes que habían recaído y tiempo

trascendido hasta alcanzar RMP tras la reintroducción del ITC en los pacientes que habían recaído.

Se definió como “recaída molecular” a la pérdida de la RMM, o lo que es lo mismo, a la detección de  $>0,1\%$  copias normalizadas del gen BCR-ABL mediante la técnica RT-PCR en muestras de sangre periférica o médula ósea indistintamente.

Se definió como “síndrome de retirada” a cualquier evento adverso reportado tras la retirada del tratamiento con ITC y que tuviera relación con el mismo.

Los datos fueron introducidos en Microsoft Excel 2016 con el que se realizaron las tablas y gráficos que se muestran en el apartado “Resultados”. Para el estudio descriptivo se empleó el programa SPSS versión 25.0. Con una muestra tan pequeña y heterogénea de pacientes, no se ha realizado análisis estadístico para evaluar correlaciones ni diferencias estadísticas entre grupos, sino que se ha procedido a realizar un análisis descriptivo de los resultados de los diferentes pacientes.



## RESULTADOS

### 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES:

De los 152 pacientes tratados con ITC únicamente se incluyeron 11 pacientes (7,2%) que habían discontinuado el tratamiento con los criterios expuestos anteriormente en el apartado “Material y métodos”. La mediana de edad de estos pacientes fue de 68 años (rango 27-76 años). De ellos, 6 eran mujeres y 5 eran hombres.

En la tabla 2 se recoge la distribución de estos pacientes en los índices pronósticos de Sokal, Hasford y EUTOS al diagnóstico.

Tabla 2. Índices pronósticos al diagnóstico.

	Riesgo	Nº de pacientes	Porcentaje
Índice de Sokal	Bajo	5	45,5%
	Intermedio	5	45,5%
	Alto	1	9,1%
Índice de Hasford	Bajo	7	63,6%
	Intermedio	4	36,4%
	Alto	0	0%
EUTOS	Bajo	11	100%
	Intermedio	0	0%
	Alto	0	0%

En cuanto a los tratamientos recibidos, todos los pacientes recibieron como tratamiento de primera línea imatinib pero en el periodo previo a la suspensión, 9 (81,8%) pacientes estaban siendo tratados con imatinib y 2 (18,2%) pacientes estaban recibiendo tratamiento con nilotinib. La duración media del tratamiento fue de 97,4 meses previo a la suspensión.

## 2. ANÁLISIS DE LA RESPUESTA MOLECULAR OBTENIDA TRAS INICIAR EL TRATAMIENTO

Con respecto a la respuesta obtenida de acuerdo con las recomendaciones de la European LeukemiaNet<sup>12</sup>, se observa que 10 (90,9 %) de ellos alcanzaron una respuesta “óptima” al inicio del tratamiento mientras que únicamente uno alcanzó una respuesta que se clasificó como “advertencia”.

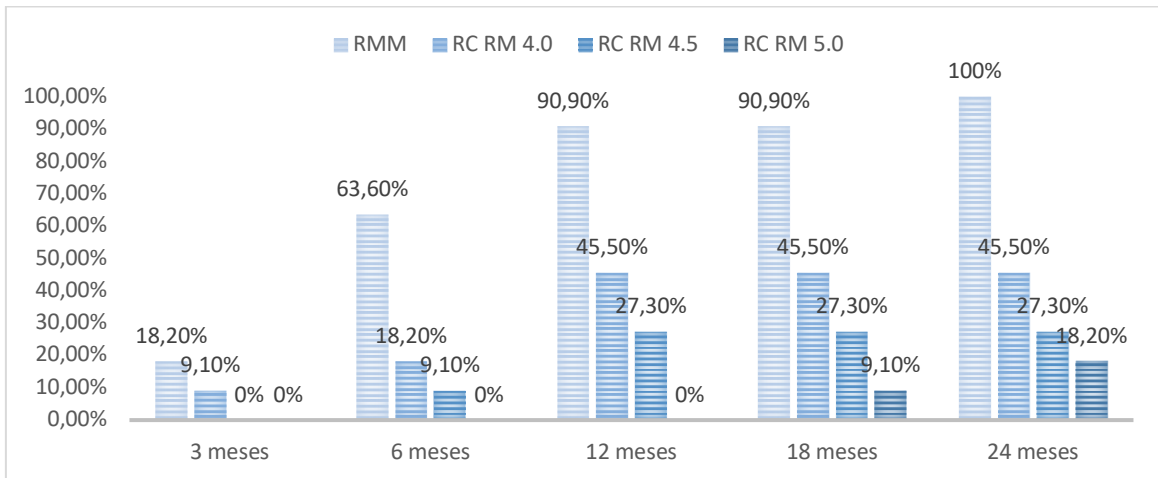
Analizando los periodos de tiempo que los pacientes tardan en alcanzar la RMM y la RMP tras la introducción del tratamiento con ITC se obtienen los resultados que se muestran en la tabla 3 y en el gráfico 1. Las características individuales de cada paciente se encuentran recogidas en el anexo 3.

La mediana de tiempo en la que los pacientes consiguieron RMM fue de 6 meses y para alcanzar RMP fue de 9 meses. A los 12 meses de tratamiento, 10 (90,9%) pacientes ya habían conseguido una RMM y 8 (72,7%) RMP (al menos RM 4.0); a los 24 meses el 100% habían alcanzado RMM y únicamente uno (10%) no había conseguido al menos RM 4.0. Entre los pacientes que consiguieron alcanzar RMP a los 24 meses, 5(45,5%) mantenían RM 4.0, 3(27,3%) RM 4.5 y 2(18,2%) RM 5.0.

Tabla 3. Número de pacientes que consiguen respuesta molecular mayor y profunda conseguida a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses.

	RMM	RMP		
		RM 4.0	RM 4.5	RM 5.0
3 meses	2 (18,2%)	1 (9,1%)	0 (0%)	0 (0%)
6 meses	7 (63,6%)	2 (18,2%)	1(9,1%)	0 (0%)
12 meses	10 (90,9%)	5 (45,5%)	3 (27,3%)	0 (0%)
18 meses	10 (90,9%)	5 (45,5%)	3 (27,3%)	1 (9,1%)
24 meses	11 (100%)	5 (45,5%)	3 (27,3%)	2 (18,2%)

Gráfico 1. Porcentaje de pacientes que obtienen RMM, RM 4.0, RM 4.5 y RM 5.0 a los 3, 6, 12 y 24 meses.



### 3. ANÁLISIS DE LAS RECAÍDAS MOLECULARES.

De los 11 pacientes analizados, 6 (54,5%) permanecen libres de tratamiento y 5 (45,5%) tuvieron que reintroducir el ITC debido a la pérdida de la RMM después de retirar el ITC. A continuación, se analizan y se recogen en la tabla 4 las características de ambos grupos.

- *Características de los pacientes que permanecen libres de tratamiento.*

De los 6 pacientes que permanecen libres de tratamiento, 5 (83,33%) mantienen RMP (3 -50%- mantienen RM 5.0 y 2 -33,33%- mantienen RM 4.5) mientras que 1 (16,6%) la perdió, pero mantiene una RMM.

Tres (50%) presentaban un índice de Sokal bajo, 2 (33,3%) intermedio y 1 (16,6%) alto. Todos los pacientes de este subgrupo consiguieron una respuesta óptima al inicio del tratamiento.

La mediana de tiempo en la que alcanzaron RMM y RMP fue de 5,5 y 7 meses respectivamente.

La duración media del tratamiento con ITC previo a la discontinuación en este grupo fue de 103,2 meses.

- *Características de los pacientes con pérdida de RMM.*

De los 5 pacientes que perdieron la RMM, 2 (40%) presentaban un índice de Sokal bajo al diagnóstico y 3 (60%) presentaban un índice de Sokal intermedio.

Cuatro (80%) presentaron una respuesta óptima al inicio del tratamiento y 1 (20%) una respuesta subóptima.

La mediana de tiempo en la que alcanzaron RMM y RMP fue de 6 y 11 meses respectivamente.

La duración media del tratamiento del ITC previo a la discontinuación en este grupo de pacientes fue de 90,4 meses.

Tabla 4. Características diferenciales de los pacientes que mantienen RMM y los que perdieron RMM.

		Pacientes que permanecen libres de tratamiento	Pacientes que perdieron RMM
Número de pacientes (%)		6 (54,5%)	5 (45,5%)
Sexo	Mujeres	4(66,6%)	2 (40%)
	Hombres	2(33,3%)	3 (60%)
Edad media al diagnóstico (años)		56,2	57,8
Índice de Sokal	Bajo	3(50%)	2(40%)
	Intermedio	2(33,3%)	3(60%)
	Alto	1(16,5%)	0(0%)
Índice de Hasford	Bajo	3(50%)	4(80%)
	Intermedio	3(50%)	1(20%)
	Alto	0(0%)	0(0%)
EUTOS	Bajo	6(100%)	5(100%)
	Intermedio	0(0%)	0(0%)
	Alto	0(0%)	0(0%)
Respuesta óptima vs no óptima al inicio del tratamiento	Respuesta óptima	6(100%)	4(80%)
	Respuesta no óptima	0(0%)	1(20%)
Mediana de tiempo hasta alcanzar RMM (meses)		5,5 (rango 3-9)	6 (rango 6-32)
Mediana de tiempo hasta alcanzar RMP (meses)		7 (rango 3-21)	11(rango 6-37)
Duración media del tratamiento con ITC previo a la discontinuación (meses)		103,2	90,4

El número de recaídas atendiendo al motivo de discontinuación varía, los datos se encuentran recogidos en la tabla 5. Las recomendaciones de expertos para la discontinuación en pacientes asintomáticos a las que se hace referencia en el apartado de “toxicidad” fueron propuestas por Hughes y Ross<sup>26</sup> (véase anexo 4).

Tabla 5. Recaídas según motivo de discontinuación.

Motivo de discontinuación		Nº pacientes	Recaída	
			Sí	No
Toxicidad	Cumpliendo criterios estándar de discontinuación en asintomáticos	3(27,3%)	0	3
	Sin cumplir criterios estándar de discontinuación en asintomáticos	5(45,5%)	3	2
Electiva		1(9,1%)	1	0
Entrada en ensayo clínico		2(18,2%)	1	1

#### 4. ANÁLISIS DE LA RESPUESTA MOLECULAR TRAS LA REINTRODUCCIÓN DEL TRATAMIENTO CON ITC

Entre los 5 pacientes que perdieron la respuesta molecular tras la discontinuación del tratamiento, transcurrió una mediana de 4 meses (rango 2-9) hasta la pérdida de respuesta. El 100% de estos pacientes reiniciaron el tratamiento con el ITC con el que estaban siendo tratados previamente a la discontinuación. Cuatro (80%) consiguieron alcanzar RMM de nuevo con una mediana de 4 meses (rango 2-8) y 1 (25%) no ha conseguido alcanzar RMM.

De los 4 pacientes que consiguieron recuperar RMM, 3 (75%) consiguieron alcanzar RMP en algún momento del seguimiento con una mediana de 15 meses (rango 5-17) mientras que 1(33,3%) no ha conseguido alcanzar RMP. De los 3 pacientes que consiguieron alcanzar RMP, 2 han presentado muchas oscilaciones y actualmente han perdido RM 4.0 pero mantienen RMM, únicamente 1 paciente presenta una RMP mantenida, específicamente RM 5.0.

## 5. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME DE RETIRADA DE LOS ITC

En nuestra serie de pacientes, únicamente 2 (18,2%) presentaron síntomas tras la retirada del tratamiento con ITC. La sintomatología que presentaron consistió en mialgias generalizadas en uno de los casos y dolores articulares en el otro caso.

Ambos casos se resolvieron en un intervalo de tiempo de 4 meses sin necesidad de tratamiento con esteroides ni AINE.

## DISCUSIÓN

En el presente TFG se han analizado las características de una serie de 11 pacientes con LMC que han discontinuado el tratamiento con ITC en el Hospital Universitario de Salamanca. En este tema está actualmente focalizado el interés clínico en esta hemopatía maligna y existen muchas dudas sobre cuál es el perfil de paciente apto para optar por la discontinuación. Es importante saber qué ocurre con los datos de vida real derivados de la práctica clínica habitual. Conocerlos en nuestro medio ha sido uno de los motivos fundamentales para llevar a cabo este estudio.

Es importante destacar que existe una gran variabilidad (33-81%)<sup>21-25, 27-32</sup> en la tasa de remisión libre de tratamiento en los diferentes estudios de discontinuación. Esto puede deberse a la heterogeneidad de los pacientes, al tiempo de seguimiento tras la discontinuación y al punto de corte en el que se define la recaída molecular, que difieren en muchos ensayos clínicos. Sin embargo, nuestros datos de proporción de pacientes con respuesta molecular mantenida tras abandonar el tratamiento son similares (54,5%) a los de los principales ensayos clínicos, como ENESTtop<sup>23</sup> (57,9%), ENESTfreedom<sup>22</sup> (51,6%), EURO-SKI<sup>24</sup> (50%) y DASFREE<sup>25</sup> (48%) a pesar de que aproximadamente la mitad de nuestros pacientes discontinuaron por toxicidad sin reunir los criterios de inclusión de muchos de estos ensayos.

Los factores pronósticos identificados en nuestro estudio que han demostrado tener mayor peso a la hora de poder predecir la remisión libre de tratamiento (RLT) han sido el tiempo transcurrido desde la introducción del tratamiento hasta alcanzar RMP y la duración media del tratamiento previo a la discontinuación. La duración del tratamiento como factor pronóstico esencial concuerda con el resultado obtenido en el ensayo clínico EURO-SKI<sup>24</sup> en el que se demostró que este factor pronóstico era el que más peso tuvo a la hora de predecir la RLT; en el ensayo multicéntrico STIM1<sup>21</sup> también se demostró que los pacientes que habían sido tratados más de 50 meses con imatinib tenían más probabilidades de mantener la RLT que aquellos que habían sido tratados durante un periodo de tiempo menor. Este es también un dato que puede justificar nuestros buenos resultados a pesar de que la mitad de los pacientes suspendieran por toxicidad sin reunir los criterios de respuesta necesarios, puesto que el tiempo medio de tratamiento de nuestra serie de enfermos con discontinuación del ITC fue de 97,4 meses, prácticamente el doble que en el estudio STIM1.

En contraposición a los resultados del estudio STIM1<sup>21</sup> en el que se demostró que la presencia de un índice de Sokal bajo o intermedio predecían una alta probabilidad de mantenimiento de la respuesta molecular, en nuestro estudio no ha demostrado ser un factor pronóstico relevante. La influencia de la variable edad en el índice de Sokal en nuestro medio puede hacer que esta variable pierda valor en los pacientes de nuestro centro, puesto que en muchos pacientes que presentan un índice de Sokal intermedio o alto el criterio clave es la edad avanzada de la población en nuestra área de salud.

Debido a que todos nuestros pacientes habían recibido imatinib como tratamiento de primera línea, no se ha podido evaluar el impacto del empleo de ITC de segunda generación en primera línea. Algunos ensayos clínicos como ENESTfreedom<sup>22</sup> y ENESTnd<sup>33</sup> han sugerido que la tasa de respuesta molecular mantenida en pacientes que han conseguido mantener RMP con nilotinib en tratamiento de primera línea podría ser superior a imatinib en primera línea. Dos pacientes de nuestro estudio recibieron nilotinib en segunda línea y 1 (50%) de ellos recajó, pero el otro permanece en RLT, lo cual apoya a la conclusión del estudio ENESTop<sup>23</sup> en el que se demostró que la tasa de pacientes libres de tratamiento a las 48 semanas era de 57,9% en pacientes que habían sido tratados con imatinib en primera línea y posteriormente con nilotinib.

Es importante destacar que ninguno de los pacientes de nuestro estudio que abandonó el tratamiento debido a toxicidad cumpliendo los criterios de selección propuestos por Hughes y Ross<sup>26</sup> ha recaído, en cambio, de los pacientes que abandonaron el tratamiento debido a toxicidad sin cumplir estos criterios, han recaído el 60% por lo que resulta altamente recomendable la utilización de los mismos u otros de índole similar como los de las guías de NCCN (National Comprehensive Cancer Network)<sup>34</sup> o de European LeukemiaNet<sup>12</sup> (véase anexos 5 y 6) para la selección de pacientes candidatos a la discontinuación.

Centrándonos en los pacientes que tuvieron que reintroducir el tratamiento debido a pérdida de la RMM es destacable señalar que el 80% de ellos consiguieron alcanzar una segunda RMM y el 75% de los mismos consiguieron alcanzar RMP en algún momento del seguimiento. Estos resultados son ligeramente menores que los obtenidos en otros estudios como ENESTfreedom<sup>22</sup> en el cual se consiguió alcanzar una segunda RMM en el 98,8% de los pacientes y una RMP en el 88,4% y el estudio DASFREE<sup>25</sup> en el que el 98% y 95,5% consiguieron alcanzar una RMM y RMP respectivamente. Estas diferencias que se observan entre nuestro estudio y los nombrados anteriormente podrían deberse a que nuestro estudio ha contado con una muestra de pacientes pequeña.



Para finalizar, haremos referencia al síndrome de retirada de los ITC que en nuestra serie de pacientes únicamente se ha reportado en el 18,2% de los mismos, cifra intermedia a la obtenida en los distintos ensayos clínicos de mayor relevancia, en el estudio EURO-SKI<sup>24</sup> se describieron síntomas de retirada en el 30% de los pacientes, en el estudio DASFREE<sup>25</sup> únicamente el 11% de pacientes sufrieron algún síntoma relacionado con la finalización del tratamiento y en el estudio STIM1<sup>21</sup> no se describió ningún caso. Estas diferencias pueden deberse a las distintas descripciones que se hacen en cada estudio de síndrome de retirada ya que en algunos estudios como en el nuestro se considera síndrome de retirada a cualquier evento adverso que pueda aparecer tras la retirada del ITC mientras que otros más restrictivos únicamente consideran los dolores osteomusculares. Nuestros pacientes mejoraron sin necesidad de terapia alguna lo cual coincide con la literatura<sup>25</sup>.

## CONCLUSIONES

1. De los 152 pacientes con LMC en fase crónica que han recibido tratamiento con ITC en el Hospital Universitario de Salamanca, 11 han discontinuado el tratamiento.
2. El 72,7% de los pacientes discontinuaron el tratamiento con ITC debido a la toxicidad, 9,1% de manera electiva y 18,2% debido a inclusión en ensayo clínico.
3. Tras un seguimiento medio de 38,4 meses en pacientes que han discontinuado el tratamiento con ITC se ha demostrado que el 54,5% son capaces de mantener RMM o RMP mientras que el 45,5% pierden RMM.
4. Todos los pacientes que suspendieron el tratamiento cumpliendo las recomendaciones para la suspensión electiva en asintomáticos emitidas por diversos grupos de expertos internacionales se mantienen sin tratamiento en la actualidad, por lo que se hace altamente recomendable su utilización.
5. Los factores pronósticos que parecen tener mayor relevancia en nuestro estudio preliminar son la duración del tratamiento con ITC previo a la discontinuación y el tiempo transcurrido desde la introducción del ITC hasta conseguir RMP.
6. En nuestra serie de pacientes no se han encontrado evidencias que indiquen que un índice de Sokal bajo o intermedio sea un factor pronóstico favorable para predecir el mantenimiento de respuesta molecular libre de tratamiento.
7. No se han encontrado diferencias en nuestra serie en la incidencia de recaídas con relación a la edad y sexo de los pacientes.
8. Trascurrió una mediana de 4 meses desde la suspensión del tratamiento hasta la pérdida de respuesta en los pacientes que recayeron. Todos reintrodujeron el tratamiento y el 80% consiguieron alcanzar una segunda RMM y entre estos, el 75% consiguió alcanzar RMP (al menos RM 4.0) en algún momento del seguimiento.
9. Únicamente dos pacientes (18,2%) presentaron el síndrome de retirada de los ITC, y éste se resolvió sin tratamiento en un intervalo de 4 meses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20):2391-2405.
2. Forrest DL, Jiang X, Eaves CJ, Smith CL. An approach to the management of chronic myeloid leukemia in British Columbia. *Curr Oncol*. 2008;15(2):90-97.
3. San Miguel JF, Sánchez-Guijo F. *Hematología. Manual básico razonado*. 4.a ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
4. Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2004; 18(3):569-584.
5. Osorio S, Casado LF, Giraldo P, Maestro B, Andrade M, Redondo S, et al. Chronic myeloid leukemia in Spain: Its presentation characteristics have changed. Spanish section of the EUTOS population-based registry. *Rev Clin Esp*. 2016; 216(6):293-300.
6. Thompson PA, Kantarjian HM, Cortes JE. Diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia in 2015. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(10):1440-1454.
7. 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):872-884.
8. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984; 63(4):789-799.
9. 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 Factor Project Group. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(11):850-858.
10. 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.
11. Pavlovsky C, Kantarjian H, Cortes JE. First-line therapy for chronic myeloid leukemia: Past, present, and future. *Am J Hematol*. 2009;84(5):283-293.

12. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020; 34: 966-984.
13. Chomel JC, Bonnet ML, Sorel N, Bertrand A, Meunier MC, Fichelson S, et al. Leukemic stem cell persistence in chronic myeloid leukemia patients with sustained undetectable molecular residual disease. *Blood*. 2011; 118(13):3657-3660.
14. Cross NCP, White HE, Colomer D, Ehrencrona H, Foroni L, Gottardi E, et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2015;29(5):999-1003.
15. Corbin AS, Agarwal A, Loriaux M, Cortes J, Deininger MW, Druker BJ. Human chronic myeloid leukemia stem cells are insensitive to imatinib despite inhibition of BCR-ABL activity. *J Clin Invest*. 2011;121(1):396-409.
16. Stein AM, Bottino D, Modur V, Branford S, Kaeda J, Goldman JM, et al. BCR-ABL transcript dynamics support the hypothesis that leukemic stem cells are reduced during imatinib treatment. *Clin Cancer Res*. 2011;17(21):6812-6821.
17. Chomel JC, Bonnet ML, Sorel N, Sloma I, Bannaceur-Griscelli A, Rea D, et al. Leukemic stem cell persistence in chronic myeloid leukemia patients in deep molecular response induced by tyrosine kinase inhibitors and the impact of therapy discontinuation. *Oncotarget*. 2016;7(23):35293-35301.
18. Rea D, Henry G, Khaznadar Z, Etienne G, Guilhot F, Nicoli F, et al. Natural killer-cell counts are associated with molecular relapse-free survival after imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia: the IMMUNOSTIM study. *Haematologica*. 2017;102(8):1368-1377.
19. Galimberti S, Fontanelli G, Barsotti S, Ricci F, Guerrini F, Baratè C. Increased values of the circulating PDGF $\beta$  sustains the “withdrawal syndrome” after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients affected by chronic myeloid leukemia. *Blood Cells Mol Dis*. 2015;55(3):211-212.
20. Richter J, Söderlund S, Lübking A, Dreimane A, Lotfi K, Markevörn B, et al. Musculoskeletal pain in patients with chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib: a tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome? *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2821-2823.
21. Etienne G, Guilhot J, Rea D, Rigal-Huguet F, Nicolini F, Charbonnier A, et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(3):298-305.

22. 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;31(7):1525-1531.
23. Hughes TP, Boquimpani CM, Takahashi N, Benyamini N, Clementino C, Shuvaev V, et al. Treatment-Free Remission in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase According to Reason for Switching from Imatinib to Nilotinib: Subgroup Analysis from ENESTop. *Blood*. 2016; 128(22):792.
24. Saussele S, Richter J, Guilhot J, Gruber FX, Hjorth-Hansen H, Almeida A, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicenter, non-randomised, trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):747-757.
25. Shah NP, García-Gutiérrez V, Jiménez-Velasco A, Larson S, Saussele S, Rea D et al. Dasatinib discontinuation in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia and stable deep molecular response: the DASFREE study. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(3):650-659.
26. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream practice in CML. *Blood*. 2016;128(1):17-23.
27. Rousselot P, Huguet F, Rea D, Legros L, Cayuela JM, Maarek O, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood*. 2007;109(1):58-60.
28. Thielen N, van der Holt B, Cornelissen JJ, Verhoef GEG, Gussinklo T, Biemond BJ, et al. Imatinib discontinuation in chronic phase myeloid leukaemia patients in sustained complete molecular response: A randomized trial of the Dutch-Belgian Cooperative Trial for Haemato-Oncology(HOVON). *Eur J Cancer*. 2013;49(15):3242-3246.
29. 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):903-906.
30. 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.

31. Mori S, Vagge E, le Coutre P, Abruzzese E, Martino B, Pungolino E, et al. Age and dPCR can predict relapse in CML patients who discontinued imatinib: the ISAV study. *Am J Hematol.* 2015;90(10):910-914.
32. Lee SE, Choi SY, Bang JH, Kim SH, Jang EJ, Byeun JY, et al. Predictive factors for successful imatinib cessation in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Am J Hematol.* 2013;88(6):449-454.
33. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia.* 2016;30(5):1044-1054.
34. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia (version 3.2020).* 2020. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf) (último acceso 26 mayo 2020).

## ANEXOS

### Anexo 1. Criterios European LeukemiaNet de Respuesta Óptima, Advertencia y Fallo<sup>12</sup>.

Momento	Respuesta óptima	Advertencia	Fallo
Al diagnóstico	-	Alto riesgo o alteraciones citogenéticas en el clon Ph <sup>+</sup> en ruta mayor	-
A los 3 meses	BCR-ABL1 ≤10% y/o al menos respuesta citogenética (RCg) parcial (Ph <sup>+</sup> ≤35%)	BCR-ABL1 >10% y/o Ph <sup>+</sup> 36-95%	Menos de respuesta hematológica completa (RHC) y/o no RCg (Ph <sup>+</sup> ≥95%)
A los 6 meses	BCR-ABL1 ≤10% y/o RCg completa (Ph <sup>+</sup> 0%)	BCR-ABL1 1-10% y/o Ph <sup>+</sup> 1-35%	BCR-ABL1 >10% y/o Ph <sup>+</sup> > 35%
A los 12 meses	BCR-ABL1 ≤0,1%	BCR-ABL1 0,1-1%	BCR-ABL1 >1% y/o Ph <sup>+</sup> >0%
A partir de entonces y en cualquier momento	BCR-ABL1 ≤0,1%	Anomalías cromosómicas en células Ph negativas (-7 o 7q-)	Pérdida de RHC, pérdida de RCg completa, pérdida de RMM confirmada (al menos una muestra de BCR-ABL1 ≥1%), mutaciones, anomalías cromosómicas en células Ph <sup>+</sup>

**Anexo 2.** Principales características de los ensayos clínicos: STIM1<sup>21</sup>, ENESTfreedom<sup>22</sup>, ENESTop<sup>23</sup>, EURO-SKI<sup>24</sup> y DASFREE<sup>25</sup>.

- **Estudio STIM1**

Ensayo clínico que evaluó la respuesta molecular de la LMC en 100 pacientes que discontinuaron el tratamiento con imatinib. En dicho estudio sólo ingresaron pacientes que llevaban siendo tratados con imatinib durante un periodo de al menos 3 años y que habían conseguido mantener enfermedad residual indetectable durante al menos 2 años. De los 100 pacientes que fueron seguidos, 61 pacientes presentaron recurrencia molecular (definida como la presencia de al menos 2 resultados positivos en la RT-PCR que indicasen un incremento significativo del transcrito BCR-ABL -aumento en 10 veces, es decir, un logaritmo- en dos determinaciones consecutivas o pérdida de la respuesta molecular mayor) tras una mediana de 2,5 meses, 38 pacientes mantuvieron enfermedad residual indetectable a los 60 meses y 1 paciente falleció presentando enfermedad residual indetectable a los 10 meses por causas ajenas a la LMC. De los 61 pacientes que presentaron recurrencia molecular, se reintrodujo el tratamiento en 57 y 55 (96,5%) consiguieron de nuevo presentar enfermedad residual indetectable tras una mediana de 4 meses. La supervivencia libre de recurrencia molecular fue del 43% a los 6 meses y del 38% a los 60 meses. El estudio demostró que los pacientes que habían sido tratados durante más de 50 meses con imatinib presentaban un riesgo de recaída molecular significativamente menor que aquellos que habían sido tratados durante un periodo de tiempo menor. También demostró que los pacientes que presentaban un índice de Sokal intermedio o bajo tenían muchas más posibilidades de mantener la respuesta molecular comparados con aquellos que presentaban un índice de Sokal alto.

- **Estudio ENESTfreedom**

Ensayo clínico que evaluó la respuesta molecular de la LMC en 190 pacientes que habían sido tratados con nilotinib en 1ª línea y que posteriormente discontinuaron dicho tratamiento. Los criterios que debían cumplir los pacientes para ingresar en este estudio fueron: LMC filadelfia positiva en fase crónica y mantener RM 4.5 durante al menos dos años. A las 48 semanas de iniciar el estudio, 98 pacientes (51,6%) permanecían en RMM y algunos en respuesta molecular profunda, entre



estos 98 pacientes, 5 habían perdido RM 4.0 pero mantenían RMM, 3 habían perdido RM 4.5 sin confirmación de haber perdido RM 4.0 y 90 continuaban en RM 4.5 o incluso habían alcanzado RM más profundas. 86 pacientes reiniciaron el tratamiento con nilotinib tras haber perdido la RMM tras la discontinuación, 85 (98,8%) y 76 (88,4%) de ellos volvieron a conseguir RMM y RM 4.5 respectivamente. En este estudio no se detectaron factores pronósticos relevantes debido a que la muestra de pacientes era bastante homogénea (p. ej. La mayoría de pacientes habían sido tratados durante un intervalo de tiempo muy similar).

- **Estudio ENESTop**

Ensayo clínico que analizó la respuesta molecular de la LMC tras la discontinuación del tratamiento en 125 pacientes que estaban siendo tratados con nilotinib en 2ª línea tras haber sido tratados con imatinib en 1ª línea. Los criterios requeridos para la suspensión fueron: edad  $\geq 18$  años, LMC en fase crónica, tratamiento con ITC durante al menos 3 años (al menos 4 meses con imatinib seguido de al menos 2 años de tratamiento con nilotinib) y que hubieran conseguido RM 4.5 mantenida con la terapia con nilotinib durante el periodo previo a la discontinuación. Los 125 pacientes estudiados se clasificaron según cuál hubiese sido el motivo para cambiar de imatinib a nilotinib: 51 (40,8%) pacientes debido a intolerancia, 30 (24%) pacientes por resistencia al tratamiento y 44 pacientes (35,2%) por decisión del facultativo. La supervivencia libre de recurrencia molecular a las 48 semanas fue del 57,9%, concretamente, fue del 58,8% (30 de 51) en el grupo de los intolerantes, 53,3% (16 de 30) en el grupo de los resistentes y 61,4% (27 de 44) en el grupo en que el abandono había sido motivado por decisión facultativa. Este estudio demostró que la proporción de pacientes capaces de mantener supervivencia libre de recurrencia molecular tras haber sido tratados con nilotinib en 2ª línea no difería con respecto a otros estudios por lo que la opción de cambiar el tratamiento de imatinib a nilotinib y después poder discontinuar el mismo se convierte en una alternativa viable.

- **Estudio EURO-SKI**

Ensayo clínico que analizó la respuesta molecular de la LMC de 755 pacientes tratados con imatinib, dasatinib o nilotinib en primera línea durante al menos 3 años (sin “fallo” en el tratamiento de acuerdo con las recomendaciones de la

European LeukemiaNet) que mantuvieron una RM 4.0 al menos durante un año previo a la discontinuación. La supervivencia libre de recurrencia molecular a los 6 meses fue del 61% y a los 12 meses del 50%. El análisis demostró que un subgrupo de 405 pacientes se asoció a una mayor probabilidad de mantenimiento de RMM a los 6 meses, este subgrupo presentaba estas características: habían recibido imatinib como tratamiento de primera línea, la duración del tratamiento había sido mayor y la duración de la respuesta molecular profunda había sido mayor.

- **Estudio DASFREE**

Ensayo clínico que evaluó la respuesta molecular de la LMC en 84 pacientes que habían sido tratados con dasatinib ya fuese como tratamiento de primera línea(44%) o en subsecuentes líneas(56%) y que discontinuaron el tratamiento con el mismo. Los pacientes que ingresaron en el estudio debían cumplir las siguientes características: edad  $\geq 18$  años, LMC en fase crónica, haber recibido dasatinib como tratamiento de primera, segunda o tercera línea durante un mínimo de 2 años y haber conseguido mantener una RM 4.5 durante al menos 1 año previo a la discontinuación. La supervivencia libre de recurrencia molecular a los 12 meses fue del 48% (54% entre los pacientes tratados con dasatinib en primera línea y 43% entre los pacientes tratados con dasatinib en subsecuentes líneas) y a los 24 meses fue del 46% (51% entre los pacientes tratados en primera línea y 42% entre los pacientes tratados en subsecuentes líneas). Entre los 46 pacientes que habían perdido la RMM a los 24 meses de haber discontinuado, 45 reiniciaron el tratamiento con dasatinib y 44 (98%) de ellos consiguieron de nuevo una RMM tras una mediana de 2 meses y 43 de ellos alcanzaron una RM 4.5 tras una mediana de tres meses. Este estudio demostró que las variables pronósticas estadísticamente significativas que predecían poder mantener supervivencia libre de recurrencia molecular eran: duración del tratamiento de al menos 55 meses, edad  $\geq 65$  años (llevaban más tiempo en tratamiento) y haber recibido dasatinib como tratamiento de primera línea.

**Anexo 3.** Características individuales de los pacientes de nuestro estudio.

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Sexo	M	V	M	V	M	V	M	M	V	M	V
Edad al dco (años)	68	74	75	45	27	50	71	76	27	45	68
Sokal	A	I	I	I	B	B	I	I	B	B	I
Hasford	I	B	B	B	B	I	B	I	B	B	I
Eutos	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
Respuesta al inicio del tto	Ópt	Ópt	Ópt	Ópt	Subóp	Ópt	Ópt	Ópt	Ópt	Ópt	Ópt
RM 3 meses	No RMM	No RMM	No RMM	No RMM	No RMM	No RMM	No RMM	RMM	No RMM	RM 4.0	No RMM
RM 6 meses	RMM	No RMM	RM 4.0	RMM	No RMM	No RMM	RMM	RM 4.0	No RMM	RMM	RMM
RM 12 meses	RM 4.0	RMM	RM 4.0	RM 4.0	No RMM	RMM	RM 4.0	RM 5.0	RM 4.0	RM 4.5	RM 4.0
RM 18 meses	RM 4.5	RMM	RM 4.0	RM 4.5	No RMM	RMM	RM 5.0	RM 5.0	RMM	RM 4.0	RM 5.0
RM 24 meses	RM 5.0	RM 4.0	RM 4.0	RM 4.5	No RMM	RM 5.0	RM 5.0	RM 4.0	RMM	RMM	RM 5.0
Duración tto(meses)	50	49	73	96	96	108	126	78	122	135	138
Motivo de suspensión	Toxic.	Toxic.	Toxic.	Elect.	Ens.	Toxic.	Toxic.	Toxic.	Ens.	Toxic.	Toxic.
Cumpliendo criterios estándar de discontinuac.	No	No	No	-	-	Sí	Sí	No	-	Sí	No
Síndrome de retirada	No	No	No	No	No	Sí	No	Si	No	No	No
Recaída	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	No	Sí
Tiempo hasta recaída (meses)	-	2	8	3	9	-	-	-	-	-	4
Máxima respuesta obtenida tras reintroducir el ITC	-	RM 4.0	RM 5.0	RM 4.0	RMM		-	-	-	-	Sin RMM
Respuesta molecular actual	RM 5.0	RMM	RM 5.0	RMM	RMM	RM 5.0	RM 5.0	RM 4.5	RMM	RM 4.5	Sin RMM

**Anexo 4.** Criterios de selección de pacientes para la discontinuación del tratamiento con ITC propuestos por Hughes y Ross<sup>26</sup>.

<b>Criterio</b>	<b>Verde</b>	<b>Amarillo</b>	<b>Rojo</b>
Criterio institucional met	Sí	-	-
Puntuación Sokal al diagnóstico	No alto	Alto	-
Transcritos BCR-ABL al diagnóstico	Típico: B2A2 o B3A2 (e13a2 o e14a2)	Atípico pero puede ser cuantificado	No cuantificable
Historia pasada de LMC	Sólo fase crónica	Resistente o mutación KD	Debut en fase acelerada o fase blástica
Respuesta a 1ª línea	Óptima	Advertencia	Fallo
Terapia ITC	>8 años	3-8 años	<3 años
Duración de todas las terapias con ITC	RM 4.5	RM 4.0	RM 4.0 no conseguida
Profundidad de la respuesta molecular completa	>2 años	1-2 años	<1 año

**Todos verdes:** recomendación fuerte para considerar discontinuación con ITC.

**Alguno amarillo:** únicamente considerar la discontinuación con ITC en circunstancias excepcionales (ej. Alta toxicidad o embarazo planeado).

**Alguno rojo:** la discontinuación con ITC no está recomendada excepto en ensayo clínico.

**Anexo 5.** Recomendaciones de discontinuación de terapia con ITC según las guías NCCN (National Comprehensive Cancer Network) versión 3.2020 en Leucemia Mieloide crónica<sup>34</sup>.

Recomendaciones según las guías NCCN
Edad $\geq$ 18 años.
Fase crónica de LMC. No debe existir historia previa de fase acelerada o fase blástica.
Haber recibido tratamiento con ITC durante al menos 3 años.
Evidencia previa de la existencia del transcrito BCR-ABL1 cuantificable.
Existencia de respuesta molecular estable (RM 4.0; BCR-ABL1 $\leq$ 0,01% IS) durante al menos 2 años, documentado en al menos 4 mediciones, realizadas al menos con 3 meses de separación.
Acceso a la prueba PCR cuantificable con una sensibilidad para detectar al menos RM 4.5 (BCR-ABL1 $\leq$ 0,0032% IS) y que los resultados estén disponibles en un máximo de 2 semanas.
Se recomienda que los pacientes que mantienen al menos RMM (BCR-ABL1 $\leq$ 0,1% IS) tras la discontinuación del ITC deben ser monitorizados de manera mensual durante el primer año, después cada 2 meses durante el segundo año y después cada 3 meses de manera indefinida.
Se debe reanudar el ITC de forma inmediata dentro de las primeras 4 semanas tras la pérdida de RMM y se debe realizar una monitorización mensual hasta que se restablezca la RMM, una vez restablecida, se debe monitorizar la respuesta molecular cada 3 meses de manera indefinida para todos aquellos pacientes que han reiniciado terapia con ITC tras la pérdida de RMM. En aquellos pacientes que no logran recuperar RMM tras 3 meses desde la reanudación del ITC se debe realizar la prueba de mutación del dominio quinasa BCR-ABL1 y se debe continuar la monitorización molecular de manera mensual durante otros 6 meses.

**Anexo 6.** Requerimientos para la discontinuación de ITC según European LeukemiaNet<sup>12</sup>.

Obligatorio	LMC en fase crónica, sin antecedentes de fase acelerada o fase blástica.
	Paciente motivado y con comunicación fluida.
	Acceso a PCR cuantitativa de alta calidad utilizando la escala internacional (IS) y obtención rápida de los resultados de la prueba PCR.
	Consentimiento del paciente para la realización de un monitoreo más frecuente tras la suspensión del tratamiento. Esto significa que debe monitorizarse la respuesta molecular mensualmente durante los primeros 6 meses, cada 2 meses durante los 6-12 meses y cada 3 meses a partir de entonces.
Mínimo (discontinuación permitida)	Terapia de primera o segunda línea si la intolerancia fue la única razón para cambiar el ITC.
	Transcritos típicos de e13a2 o e14a2 BCR-ABL1.
	Duración de la terapia con ITC > 5 años (>4 años para ITC de segunda generación).
	Duración de la respuesta molecular profunda (RM 4.0 o mejor) de al menos 2 años.
	Sin “fallo” en el tratamiento previo.
Óptima (discontinuación recomendada)	Duración de la terapia con ITC >5 años.
	Duración de la respuesta molecular profunda >3 años si RM 4.0.
	Duración de la respuesta molecular profunda >2 años si RM 4.5.