

# Progresión de leucemia mieloide crónica a leucemia mieloide aguda tras tratamiento con imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib y ponatinib. A propósito de un caso

ALARCÓN-PAYER C<sup>1</sup>, SÁNCHEZ SUÁREZ MM<sup>1</sup>, MARTÍN ROLDAN A<sup>1</sup>, PUERTA PUERTA JM<sup>2</sup>

1 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada (España)

2 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada (España)

Fecha de recepción: 16/06/2022 - Fecha de aceptación: 09/07/2022

## RESUMEN

Se presenta un caso clínico de una leucemia mieloide crónica diagnosticada en fase acelerada, que revierte a fase crónica, y posteriormente progresa a fase blástica y finalmente a leucemia mieloide aguda. En este trabajo se describe el diagnóstico de las distintas fases de la leucemia mieloide crónica y el manejo complejo y multidisciplinar de los distintos inhibidores de la tirosina cinasa, desde la

elección del tratamiento, optimización de dosis, control de reacciones adversas, realización de intervenciones farmacéuticas conjuntamente con el hematólogo de referencia para mejorar la adherencia al tratamiento y los resultados en salud hasta el manejo de las distintas resistencias o intolerancias a los ITCs, desde las recomendaciones de cuando cambiar de fármaco hasta la selección del mejor tratamiento.

Palabras clave: **Leucemia mieloide crónica, inhibidores de la tirosina cinasa, equipo multidisciplinar, optimización del tratamiento.**

## *Progression of chronic myeloid leukaemia to acute myeloid leukaemia after treatment with imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib and ponatinib. A case report*

### SUMMARY

We present a clinical case of chronic myeloid leukaemia diagnosed in accelerated phase, which reverts to chronic phase, and subsequently progresses to

blastic phase and finally to acute myeloid leukaemia. This paper describes the diagnosis of the different phases of chronic myeloid leukaemia and the complex and multidisciplinary manage-

ment of the different tyrosine kinase inhibitors, from the choice of treatment, dose optimisation, control of adverse reactions, pharmaceutical interventions in conjunction with the haematologist of reference to improve adherence to treatment and health outcomes, to the management of the different resistances or intolerances to TKIs, from recommendations on when to change drugs to the selection of the best treatment.

Key words: **Chronic myeloid leukaemia, tyrosine kinase inhibitors, multidisciplinary team, optimising treatment.**

## INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un trastorno hematológico de la célula madre pluripotente, asociado a una translocación cromosómica específica: el cromosoma filadelfia (Ph). La consecuencia molecular de la translocación 9;22 es la fusión del proto-oncogen abl con el gen bcr, generando la producción de una forma activa de oncoproteína tirosin cinasa BCR-ABL, responsable del desarrollo de la enfermedad<sup>1-5</sup>. Progresa a través de tres fases distintas de re-

fractariedad creciente al tratamiento: fase crónica (FC), fase acelerada (FA) y crisis blástica (CB)<sup>2,6</sup>. Con la introducción de los Inhibidores de la tirosina cinasa (ITCs) ha disminuido drásticamente la evolución de la enfermedad hacia fases avanzadas, ya que sólo alrededor de un 5% de pacientes que los reciben progresan<sup>2</sup>. El manejo y tratamiento de los pacientes con LMC en fases avanzadas (acelerada y blástica), sigue siendo a día de hoy uno de los mayores retos en esta patología<sup>2,3,8</sup>.

El caso que presentamos está dentro de este 5% de pacientes, siendo un caso complejo de LMC diagnosticada de novo en fase acelerada, donde se producen múltiples cambios de ITCs, modificaciones de dosis por efectos adversos y requiere un manejo multidisciplinar<sup>7,9</sup>.

### DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Mujer de 62 años, sin antecedentes de interés, diagnosticada de leucemia mieloide crónica Filadelfia positivo (LMC Phi+) en fase acelerada, iniciando tratamiento con imatinib 600 mg cada 24 horas. A los 3 meses de tratamiento se hizo un estudio de médula ósea, habiéndose alcanzado respuesta citogenética completa (RCC) y respuesta molecular profunda (RMP), que mantuvo, hasta nuevo estudio de médula ósea a los 45 meses de tratamiento, alcanzando respuesta molecular mayor (RMM). En el mes 48 del tratamiento con imatinib 600/24h, se produjo resistencia al tratamiento con pérdida de las RCC y RMM, de modo que siguiendo las directrices de European Leukemia Net (ELN), se aumentó la dosis de imatinib a 800 mg cada 24 horas y se realizó un estudio de mutaciones. A los 6 meses de tratamiento con la nueva dosis, mes 54, se hizo nuevo estudio de médula ósea, alcanzado respuesta citogenética parcial (RCP) y no alcanzando RMM, por lo que se decidió cambiar el tratamiento a un nuevo ITC. El estudio de mutaciones fue positivo para la mutación D276G, siendo sensible tanto a nilotinib como a dasatinib. Se comenzó el tratamiento con nilotinib a dosis de 400 mg cada 12 horas. A los 3 meses de tratamiento, se alcanzó el 32% metafases Ph+ y a los 6 meses de tratamiento, RCP sin RMM. Se consideró respuesta subóptima al nilotinib, de modo que se solicitó un nuevo estudio mutacional para considerar o no un cambio a otro ITC de 2ª generación o considerarla candidata a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH). El estudio mutacional se informó como negativo para la mutación T315I. Tras 9 meses de tratamiento con nilotinib, la paciente presentó hematimetría normal y se realizó una médula ósea con cariotipo que mostró 46 XX t(9, 22) (1 metafase) y 46 XX (28 metafases) y bcr/abl 7%, motivo por el que se decidió continuar el tratamiento con nilotinib 400 mg/12 h y esperar a nueva reevaluación a los 12 meses de tratamiento con nilotinib para ver si alcanzaba RMM y según ello, considerar cambio terapéutico a otra línea o a aloTPH. Pasados los 12 meses se consideró fracaso a nilotinib y se inició tratamiento con dasatinib a dosis de 100 mg/día manteniendo respuestas durante cuatro años, siendo una LMC-FC, y tras los que se objetivó pérdida de RMM y posterior pérdida de respuesta citogenética.

Tras fracaso terapéutico a imatinib, nilotinib y dasatinib, BCR/ABL de 5% y considerarse no candidata aloTPH, se solicitó cambio de tratamiento a bosutinib según recomendaciones de las guías terapéuticas del ELN<sup>1</sup>.

Inició en 4ª línea bosutinib a dosis de 500 mg al día. El BCR-ABL a los 3 meses de inicio de bosutinib disminuyó a 3.2. A los 10 meses la paciente comenzó con diarreas asociadas al tratamiento con bosutinib, teniendo que reducir la dosis a bosutinib 300 mg cada 24h por intolerancia gastrointestinal grado III. A los meses de estar con la dosis reducida de bosutinib, no tenía diarreas pero ante la falta de eficacia con esta dosis, se volvió a reintroducir la dosis de 500 mg, manteniéndose a los tres meses de reintroducir esta dosis las diarreas. Tras 2 años de tratamiento con bosutinib y controlando las diarreas y pérdidas de peso asociado a este fármaco, la LMC-FC progresó a LMC en crisis blástica mieloide, por lo que fue ingresada en la planta de Hematología y recibió una inducción con idarubicina+citarabina (3+7) según protocolo PETHEMA 2010,

y ante la absoluta refractariedad a este tratamiento y toxicidad hematológica grado IV se decidió rescatar con esquema FLAG-IDA (PETHEMA), presentando toxicidad hematológica grado IV. Tras recuperación, se aprobó por la Comisión de Farmacia el uso de ponatinib 45 mg en 5ª línea, dado que en ese momento el fármaco no estaba incluido en la guía farmacoterapéutica del hospital. A los 5 meses de tratamiento triplicó las enzimas hepáticas y se suspendió por toxicidad hepática.

Ante la situación clínica de la paciente se suspendió ponatinib por toxicidad hepática durante dos meses y se reintrodujo a la dosis de 30 mg, obteniéndose RHC, BCR-ABL: 0.0034 RMM 4.0. Se continuó bajando la dosis a ponatinib 15 mg porque mejoraron los niveles de enzimas hepáticas y se pautó ponatinib de 30 mg alternado cada 24h con ponatinib de 15 mg durante 3 meses. Al aumentar el bcr-abl, se volvió a pautar ponatinib 30 mg cada 24h, haciendo de nuevo toxicidad hepática, por lo que hubo que suspender el ponatinib durante 1 semana y se volvió a reintroducir a la dosis de 15 mg al día. Finalmente la LMC progresó a una LMA.

### CONCLUSIÓN

El farmacéutico hospitalario puede implementar intervenciones y estrategias encaminadas a optimizar el tratamiento de los ITCs, contribuyendo a la mejora de los resultados en salud. Entre estas medidas están el prevenir y manejar los eventos adversos, manejar las posibles resistencias, ayudar en la optimización de dosis y en la selección del tratamiento de forma coordinada e integrada con el hematólogo de referencia.

*Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

### BIBLIOGRAFÍA

1. A. Hochhaus, M. Bacarani, R. T. Silver, C. Schiffer, J. F. Apperley, F. Cervantes, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-984.
2. Juan Luis Steegmann Olmedillas, Luis Felipe Casado Montero, Pilar Giraldo Castellano, María Teresa Gómez Casares, Antonio Jiménez Velasco, Manuel Pérez Encinas, et al. Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica. Edición 2020
3. Bacarani 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.
4. Dra. Pilar López Garrido, Dr. José Manuel Puerta, Dra. María Ángeles Portero Frías. Guía Andaluza de LMC. Grupo Andaluz de LMC. 2013.
5. A Hochhaus, S Saussele, G Rosti, F-X Mahon, J J W M Janssen, H Hjorth-Hansen, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv261.
6. J L Steegmann, M Bacarani, M Breccia, L F Casado, V García-Gutiérrez, A Hochhaus, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016;30(8):1648- 1671.
7. Jorge E Cortes, Jane F Apperley, Daniel J DeAngelo, Michael W Deininger, Vamsi K Kota, Philippe Rousselot, Carlo Gambacorti-Passerini. Management of adverse events associated with bosutinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: expert panel review. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):143.
8. Stina Söderlund, Torsten Dahlén, Fredrik Sandin, Ulla Olsson-Strömberg, Maria Creignou, Arta Dreimane, et al. Advanced phase chronic myeloid leukaemia (CML) in the tyrosine kinase inhibitor era - a report from the Swedish CML register. *Eur J Haematol*. 2017;98(1):57-66.
9. Jorge E. Cortes, Dong-Wook Kim, Javier Pinilla-Ibarz, Philipp D. le Coutre, Ronald Paquette, Charles Chuah, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132(4):393-404.

