

Leucemia mieloide crónica e inhibidores de tirosinquinasa: perfil de toxicidad. Interrupción de tratamiento e impacto en los resultados. Estudio prospectivo en un único centro

Chronic myeloid leukemia and tirosinkinase inhibitors: toxicity profile. Interruption of treatment and its effects on outcome. Prospective study in a single institution

Riva ME, Manciola F, Gutiérrez R, Isnardi S, Zoppegno L

Institución: H.I.G.A. General José de San Martín de La Plata

consultorioseis@gmail.com mariaelisariva@gmail.com

TRABAJO PRESENTADO EN SESIÓN ORAL EN EL MARCO DEL
XXIII CONGRESO ARGENTINO DE HEMATOLOGÍA.

Fecha recepción: 01/06/2018
Fecha aprobación 27/08/2018



ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 n° 2: 157-163
Mayo - Agosto 2018

Palabras claves: LMC,
ITK,
toxicidad.

Keywords: CML,
TKI,
toxicity.

Resumen

INTRODUCCIÓN. La aparición de los ITK significó un cambio revolucionario en la historia natural de la LMC, ya que permitió que los pacientes alcancen una expectativa de vida similar a la de la población general.

La adherencia al tratamiento ha demostrado ser un elemento fundamental para alcanzar respuestas profundas y sostenidas. Los efectos adversos (EA) dificultan la continuidad del tratamiento, compromiéndolo la calidad de vida y reduciendo la posibilidad de lograr el objetivo terapéutico. El conocimiento de la toxicidad de estas drogas es indispensable en nuestra práctica diaria para permitir minimizar los EA y asegurar la adherencia. Aunque los datos de incidencia de segundas neoplasias son contradicto-

rios, en muchas publicaciones constituyen una de las principales causas de muerte en esta población. **OBJETIVOS, MATERIAL Y MÉTODOS.** Realizamos un estudio prospectivo, describiendo, según los CTCAE versión 5, la toxicidad observada en los 79 pacientes tratados con ITK de primera y segunda generación en nuestro centro, el tiempo medio para el desarrollo de EA mayores y el desarrollo de segundas neoplasias en el seguimiento. A su vez, evaluamos el efecto de la edad sobre la necesidad de interrupción por toxicidad de los diferentes ITK, el impacto de la interrupción sobre la probabilidad de alcanzar respuesta óptima y, en pacientes bajo tratamiento con dasatinib, la asociación de la presencia de inversión de fórmula leucocitaria con el desarrollo de toxicidad

(diarrea y derrame pleural) y con la probabilidad de alcanzar respuesta óptima. **CONCLUSIONES.** El perfil de toxicidad de los ITK fue similar al descrito en la literatura, no registrándose EA hematológicos más allá del primer trimestre de tratamiento. Se registraron 5 segundas neoplasias, ninguna hematológica, y fueron la causa de muerte de 3 de los pacientes, todos con respuesta citogenética completa. En nuestra población la edad no influyó en la interrupción o

reducción de dosis. La interrupción del tratamiento por cualquier causa impactó en el objetivo terapéutico (respuesta óptima) sólo en el grupo imatinib, aunque no puede descartarse que el pequeño número de pacientes en tratamiento con ITK de segunda generación impida obtener conclusiones estadísticamente válidas. La inversión de la fórmula leucocitaria no se asoció a mayor toxicidad ni a mejores respuestas con dasatinib.

Abstract

BACKGROUND. The development of TKIs has meant a big step in oncohematology leading to a normal life expectancy in CML patients. Adherence is a requirement to achieve sustained deep responses. Adverse events (AE) may compromise the continuity of treatment by interfering with QoL, precluding optimal outcomes. Deep knowledge of ITKs' toxicity is essential in daily medical practice in order to manage AE and favor patient's compliance. Although data regarding the development of second malignancies are contradictory, they are among the most common causes of death in this population. **METHODS.** We performed a prospective study of 79 patients with CML diagnosis treated with first and second generation TKIs. Toxicity was evaluated according to CTCAE v5. We recorded the development of second malignancies, the association between age and treatment withholding due to toxicity, and the probability of optimal outcome in patients in whom AE

led to treatment interruption. In the group receiving dasatinib we studied the association between lymphocytosis and the development of AE (diarrhea and pleural effusion), and with the probability of achieving an optimal response. **RESULTS.** The observed toxicity of ITKs was similar to previous reports. There were no hematologic AE beyond the third month of treatment. Five second malignancies were recorded, leading to death in three patients, all of them with complete cytogenetic response. Dose reduction and treatment interruption did not relate to age (above or under 60). Treatment withholding affected the therapeutic goal (optimal response) only in patients receiving imatinib. The small number of patients treated with second generation TKIs may explain the lack of impact in this group. Development of dasatinib-associated lymphocytosis was not a risk factor for toxicity or optimal response.

Introducción

El advenimiento de los inhibidores de tirosinquinasa (ITK) constituyó uno de los episodios más revolucionarios en la historia de la oncohematología, ya que permitió modificar la expectativa de vida de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC), llevándola a ser equiparable a la de la población general^(1,2).

Numerosos estudios han mostrado que las respuestas moleculares profundas se correlacionan con mejores resultados clínicos a largo plazo, como supervivencia libre de eventos (SLE) y supervivencia libre de progresión (SLP) con bajo riesgo de progresión y recaída⁽³⁻⁵⁾.

La *European Leukemia Net* (ELN) ha publicado sucesivas guías con definiciones de respuesta ajustadas a la evolución de las técnicas de detección molecular del transcrito BCR/ABL⁽⁶⁻⁸⁾. Uno de los requisitos para obtener respuestas moleculares profundas y sostenidas es la adherencia al tratamiento, lo cual plantea una dificultad común a todo tratamiento crónico. Los efectos adversos (EA) dificultan la continuidad del tratamiento, conspirando contra la calidad de vida y reduciendo la posibilidad de lograr el objetivo terapéutico. En los grandes estudios que demostraron la efectividad de los ITK, tanto de primera como de segunda generación, se

reportaron EA en un contexto controlado y de población seleccionada⁽⁹⁻¹¹⁾. Además, el espectro de EA aún estaba siendo descubierto. Con el uso extendido y un mayor seguimiento se reportaron nuevos EA inesperados.

Todos los ITK presentan EA que clásicamente se dividen en hematológicos (citopenias únicas o múltiples), comunes a todos ellos, y no hematológicos, con diferente prevalencia según el inhibidor. Respecto del imatinib los más frecuentes son edema bipalpebral y maleolar, exantema, cefalea, artralgias, mialgias, calambres y diarrea; la hepatotoxicidad se observa con menor frecuencia (<10%) pero requiere especial consideración por su relevancia. En el caso del dasatinib los EA no hematológicos más frecuentes son retención hidrosalina, derrame pleural, diarrea, cefalea, fatiga, exantema; de especial consideración es la hipertensión pulmonar por su potencial riesgo fatal. Con nilotinib, los EA son similares a los anteriores, con menor frecuencia de retención hidrosalina y diarrea. De particular interés es la prolongación del intervalo QT (<10%) por su morbimortalidad, así como el desarrollo de enfermedad trombótica, incluyendo infarto agudo de miocardio, ACV y oclusión arterial periférica, los cuales son infrecuentes pero de gravedad⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Por otra parte, se ha descrito la inversión de la fórmula leucocitaria como un factor de buen pronóstico en los pacientes tratados con dasatinib⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Los datos publicados sobre la incidencia de segundas neoplasias en pacientes bajo tratamiento crónico con ITK son contradictorios; sin embargo, en muchas publicaciones aparecen como la principal causa de muerte en esta población, aunque no puede asegurarse una relación directa entre el uso de ITK y la carcinogénesis⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Objetivos

I) Describir: a) la toxicidad de ITK de primera y segunda generación registrados en nuestra población; b) el tiempo medio para el desarrollo de EA mayores; c) el desarrollo de segundas neoplasias en el seguimiento.

II) Evaluar: a) el efecto de la edad sobre la necesidad de interrupción por toxicidad de los diferentes ITK; b) el impacto de la interrupción sobre la probabilidad de alcanzar respuesta óptima; c) la asociación de la presencia de inversión de fórmula leucocita-

ria con el desarrollo de toxicidad (diarrea y derrame pleural) y con la probabilidad de alcanzar respuesta óptima, en pacientes bajo tratamiento con dasatinib.

Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo de todos los pacientes que hubieren recibido ITK en nuestro centro, desde 2002 hasta octubre de 2017. Se consignaron todos los eventos de toxicidad tanto hematológica como no hematológica, dividiéndolos en menores (grados 1 y 2) y mayores (grados 3 y 4) de acuerdo a CTCAEv5⁽²¹⁾. A fin de evaluar la asociación de toxicidad con la edad, se dividió la cohorte en mayores y menores de 60 años y se compararon las suspensiones por todas las causas. Se definió respuesta óptima (RO) como aquella vigente para ELN al momento de la evaluación del paciente. La tasa de RO se comparó entre los que interrumpieron o no el tratamiento. Los pacientes con dasatinib se dividieron entre los que presentaron inversión de la fórmula leucocitaria y los que no y se comparó la presencia de toxicidad y la RO. La significación de las diferencias se analizó con χ^2 de Pearson y test de Fisher. Se aceptó como nivel de significación $p < 0,05$ (2 colas).

Resultados

Se incluyeron 79 pacientes: 35 mujeres y 44 varones con una edad media al diagnóstico de 58 años (r: 21-76). En todos los casos los pacientes recibieron imatinib como primer ITK y dasatinib o nilotinib como segundo ITK frente a intolerancia o falla de respuesta.

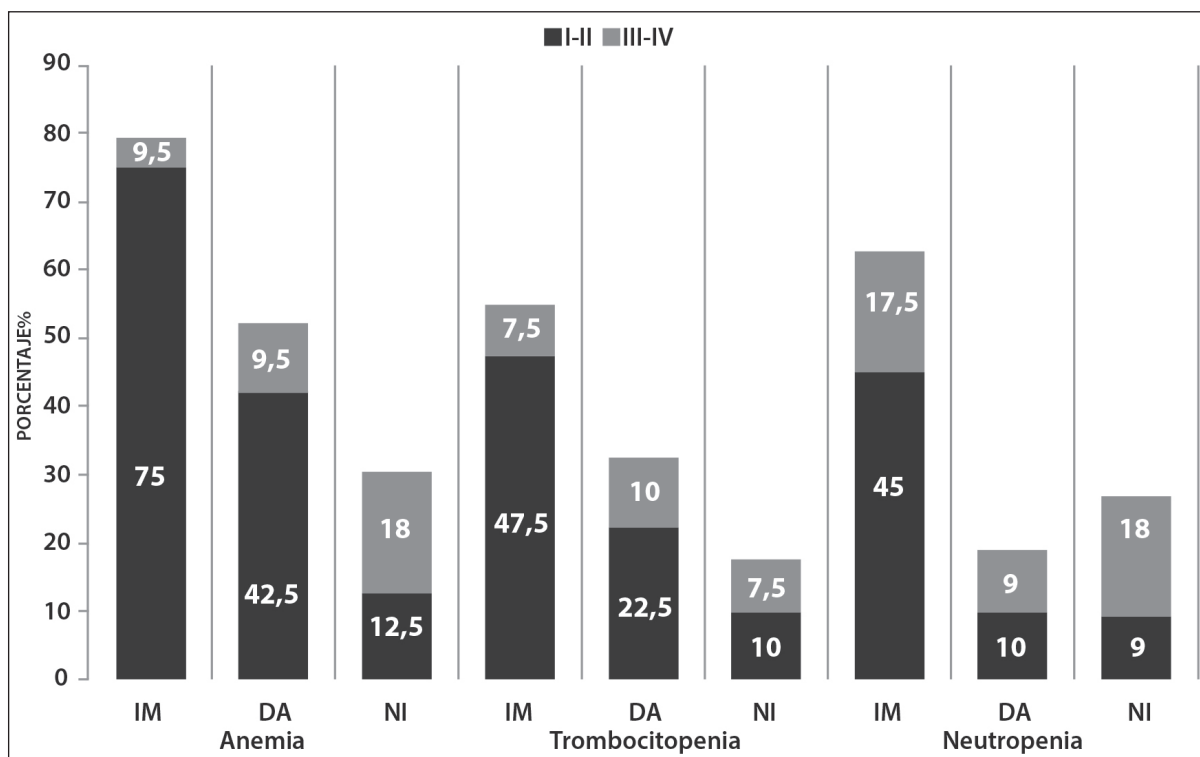
Fueron evaluables 73 para toxicidad con imatinib, 40 con dasatinib y 11 con nilotinib. En la **tabla 1** se detallan los EA con los diferentes ITK. En el **gráfico 1** se observa la distribución de la toxicidad hematológica. En el **gráfico 2** se detalla la toxicidad no hematológica para cada ITK.

El tiempo medio para el desarrollo de EA hematológicos severos fue para imatinib 36,4 días (r: 10-80) y para los ITK de 2da generación 50,4 días (r: 28-90). Las toxicidades más frecuentes con cada inhibidor pueden observarse en la **tabla 2**.

En el seguimiento, 5 pacientes con un rango de edad entre 53 y 76 años (media 63) desarrollaron segundas neoplasias. El tiempo medio de exposición a ITK fue de 56,2 meses (r: 9-95) (**Tabla 3**).

Tabla 1. Efectos adversos con los diferentes ITK

Eventos	Imatinib n: 73		Dasatinib n: 40		Nilotinib n: 11	
	Gr 1/2	Gr 3/4	Gr 1/2	Gr 3/4	Gr 1/2	Gr 3/4
Hematológicos	75	23	32	10	9	3
No hematológicos	157	11	71	12	13	0

**Gráfico 1.** Toxicidad hematológica**Tabla 2.** Toxicidades más frecuentes para cada ITK

Toxicidad más frecuente	Imatinib n: 73		Dasatinib n: 40		Nilotinib n: 11	
	Gr 1/2	Gr 3/4	Gr 1/2	Gr 3/4	Gr 1/2	Gr 3/4
Hematológica	Anemia (75%)	Neutropenia (18%) Plaquetopenia (10%)	Anemia (47%)	Plaquetopenia (10%) Neutropenia (7%) Anemia (7%)	Anemia (45%) Plaquetopenia (27%)	Neutropenia (18%)
No hematológica	Edemas (35%) Hepática (25%) Calambres (23%)	Dolor abdominal (4%) Edemas (4%)	Hepática (37%) Cefalea (20%) Dolor abd / dispepsia (30%)	Diarrea (15%) Derrame pleural (7,5%)	Cardiovasculares (Arritmias) (27%) Calambres (18%) Cutáneas (18%)	No registradas

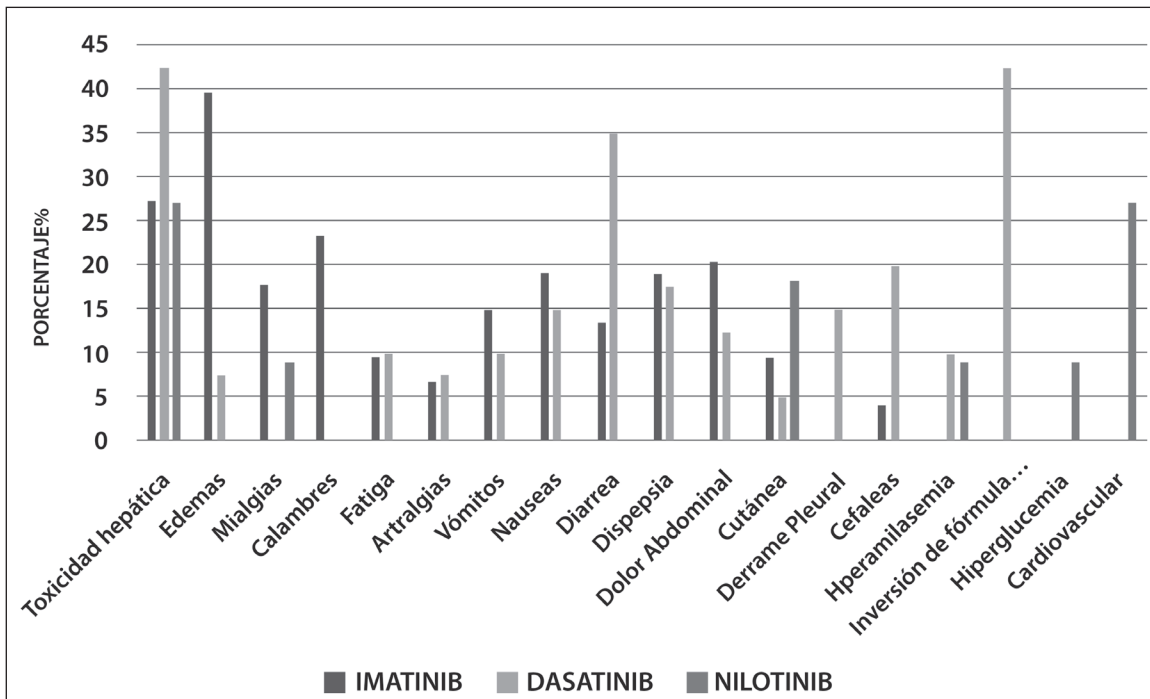


Gráfico 2. Toxicidad no hematológica

Tabla 3. Segundas neoplasias

Caso	Diag LMC	Edad	Segunda neoplasia	Diag SN	Factores de riesgo	Exposición a ITK (meses)		Estado LMC
						Imatinib	Dasatinib	
1	Dic-04	76	Laringe	Jul-08	Tabaquismo	32	21	RCgC/RMm
2	Abr-08	67	Basocelular	May-10	----	9	--	RCgC/RMm
3	Dic-01	53	Colon	Ene-09	----	46	35	RCgC/RMC
4	Jun-01	58	Colon	Jun-11	Tabaquismo / enolismo	95	--	RCgC/RMC
5	Sept-13	64	Riñón	May-17	----	20	23	RM 4.0

Tres pacientes con respuesta citogenética completa fallecieron a causa de la segunda neoplasia: dos por cáncer colorrectal (ambos en respuesta molecular mayor) y otro por cáncer de laringe en respuesta molecular menor, con una media de 90.3 (53-121) meses entre el diagnóstico de LMC y el óbito.

En la tabla 3 se detallan las características de los pacientes con segundas neoplasias.

En nuestro grupo la edad mayor a 60 años no constituyó un factor de riesgo de interrupción por toxicidad severa ni se asoció a diferencias significativas en la necesidad de reducir las dosis de ITK. En la **tabla 4** se muestra la necesidad de suspensión según edad.

Con respecto al impacto de la interrupción en la

posibilidad de alcanzar respuesta óptima, fueron evaluables 75 pacientes con imatinib, 36 con dasatinib y 11 con nilotinib. La diferencia fue estadísticamente significativa sólo en el grupo con imatinib ($p < 0,05$). La misma se mantuvo en el grupo imatinib cuando se analizó por separado la interrupción por toxicidad y por falta de adherencia ($p: 0,037$). La **tabla 5** muestra la asociación entre la interrupción y la probabilidad de alcanzar respuesta óptima.

Con respecto al hallazgo de inversión de la fórmula leucocitaria en los pacientes bajo tratamiento con dasatinib, se observó en 17 pacientes (43%). Este grupo no mostró diferencias significativas en la respuesta al tratamiento ni en la toxicidad (diarrea y/o derrame pleural).

Tabla 4. Interrupción según grupo etario

ITK	Imatinib n:73			Dasatinib n:40			Nilotinib n:11		
Interrupción x toxicidad	Sí	No	<i>p</i>	Sí	No	<i>p</i>	Sí	No	<i>p</i>
Edad									
<60	12	41	<i>0,51</i>	12	20	<i>0,51</i>	1	9	<i>0,88</i>
>60	6	14		4	4		1	0	

Tabla 5. Relación entre interrupción y respuesta óptima

	Imatinib n: 75			Dasatinib n: 36			Nilotinib n: 11		
Interrupción de tratamiento									
	Sí	No	<i>p</i>	Sí	No	<i>p</i>	Sí	No	<i>p</i>
Con resp. óptima	13	16	<i><0,05</i>	10	8	<i>ns</i>	1	2	<i>ns</i>
Sin resp. óptima	33	13		14	4		7	1	

Discusión

El perfil de toxicidad de los ITK fue similar al descrito en la literatura, no registrándose EA hematológicos más allá del primer trimestre de tratamiento. Se registraron 5 segundas neoplasias, ninguna hematológica y en 3 casos fueron la causa de muerte de los pacientes.

En nuestra población la edad no influyó en la necesidad de interrupción o reducción de dosis. La interrupción del tratamiento por cualquier causa impactó en el objetivo terapéutico (respuesta óptima) sólo en el grupo imatinib. No puede descartarse que el pequeño número de pacientes en tratamiento con ITK de segunda generación impida obtener conclusiones estadísticamente válidas.

La inversión de la fórmula leucocitaria no se asoció a mayor toxicidad ni a mejores respuestas con dasatinib.

Comentarios

Si bien los efectos adversos fueron en su mayoría menores, no deberíamos subestimar su efecto en la calidad de vida y adherencia al tratamiento.

La aparición de segundas neoplasias no necesariamente debe considerarse relacionada al uso ITK dada la prevalencia de estos tumores en la población general. Es posible que los ITK hayan permitido una

sobrevida suficiente para la aparición de las mismas. El pequeño número de casos con ITK de segunda generación podría explicar la falta de correlación entre interrupción y respuesta óptima.

El registro adecuado de los efectos adversos es fundamental para optimizar el manejo de los ITK, la adherencia al tratamiento y los resultados terapéuticos. Nuestro trabajo muestra que en un hospital público es posible el seguimiento prospectivo longitudinal de pacientes con LMC ajustándose a las recomendaciones internacionales vigentes.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

- Hochhaus A, Larson R, Guilhot F et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2017; 376 (10): 917-27.
- Hehlmann R, Lauseker M, SauBele S et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia.* 2017; 31:2398.

3. Hanfstein B, Müller M et al. for the SAKK and the German CML Study Group. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia*. 2012; 26:2096-2102.
4. Hanfstein B, Müller MC & Hochhaus A. Response-related predictors of survival in CML. *Ann Hematol*. 2015; 94 (Suppl 2): 227.
5. Falchi L, Kantarjian H, Wang X et al. Significance of deeper molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase treated with tyrosine kinase inhibitors. *Am J of Hemat*. 2013; 88 (12): 1024-29.
6. Baccarani M, Cortes J, Pane F et al (European Leukemia Net). Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *J Clin Oncol*. 2009; 27(35): 6041-51.
7. Baccarani M, Deininger, M Rosti G et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013; 122(6): 872-884.
8. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta et al. A review of the European LeukemiaNet recommendations for the management of CML. *Ann Hematol*. 2015; 94(Suppl 2):S141-S147.
9. O'Brien S, Guilhot F, Larson R. Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2003. 348:994-1004.
10. Cortes JE; Saglio G; Kantarjian HM et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34 (20): 2333-40.
11. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP 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; 30:1044-54.
12. Rea D. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2015; 94(Suppl 2): S149-S158.
13. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M. European Leukemia Net recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016 Aug; 30(8):1648-71.
14. 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 Leukemia Net. *Blood*. 2006;108:1809-20.
15. Paydas S. Dasatinib, large granular lymphocytosis, and pleural effusion: useful or adverse effect? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014; 89(2):242-7.
16. Mustjoki S, Laurinolli T, Ekblom M et al. Clonal Large Granular Lymphocyte (LGL) Expansion Associated with Dasatinib Therapy. *Blood*. 2007;110:2938.
17. Nagata Y, Ohashi K. Clinical features of dasatinib-induced large granular lymphocytosis and pleural effusion. *International Journal of Hematology*. 2010;91 (5):799.
18. Barreto Miranda M, Lauseker M, Proete U. Secondary Malignancies in CML Patients - Data From the German CML Study IV. *Blood*. 2012; 120:3746.
19. Rebora P, Czene K, Antolini L et al. Are Chronic Myeloid Leukemia Patients More at Risk for Second Malignancies? A Population-based Study. *American Journal of Epidemiology*. 2010;172 (9):1028-33.
20. Gugliotta G, Castagnetti F, Breccia M et al. Incidence Of Second Primary Malignancies And Related Mortality In Imatinib-Treated Chronic Myeloid Leukemia Patients. *Haematologica*. 2017; 102 (9) 1530-36.
21. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf