

Leucemia mieloide crónica en adolescentes y adultos jóvenes: desafío terapéutico en la era de la terapia blanco-molecular

Chronic myeloid leukemia in adolescents and young adults: therapeutic challenge in the era of targeted therapies.

Pagani M, Moiraghi B.

Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía

mapagani90@gmail.com

Fecha recepción: 27/06/2019
Fecha aprobación: 10/10/2019



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 23 n° 3: 41-50
Septiembre - Diciembre 2019

Palabras claves: leucemia mieloide crónica, adolescentes y adultos jóvenes, inhibidores de tirosin kinasa.

Keywords: chronic myeloid leukemia, adolescents and young adults, tyrosine kinase inhibitors.

Resumen

La leucemia mieloide crónica (LMC) ha sido descrita desde sus inicios como una enfermedad de la sexta década de la vida; sin embargo, puede diagnosticarse a cualquier edad. Los adolescentes y adultos jóvenes (AyA) con cáncer constituyen una población única, que atraviesa múltiples desafíos durante esta etapa de la vida, los que condicionarán su evolución clínica. El impacto de los trastornos en la esfera psico-social es marcadamente mayor que en otros grupos etarios y se encuentra en estrecha concordancia con la alta tasa de “no adherencia”. Si bien los AyA con LMC no han sido aún objeto de estudio en ensayos clínicos prospectivos, los resultados de las publicaciones disponibles evidencian una forma clínica de presentación más agresiva, con menores tasas de respuesta al tratamiento, sin impacto en la supervivencia global (SG). En la era de la terapia blanco molecular, los beneficios se han

visto en todos los grupos etarios y la remisión es posible, incluso luego de la suspensión de los inhibidores de tirosinkinasa (ITK). Surge la necesidad de un abordaje terapéutico diferente para los AyA con énfasis en la adherencia y adaptando los objetivos de tratamiento, ya que ellos podrían ser candidatos a discontinuación los ITK en un futuro cercano. Este artículo realiza una revisión bibliográfica acerca de la problemática, expone los datos disponibles en la literatura internacional así como la experiencia de nuestro centro enfocada en la presentación clínica y respuesta al tratamiento de la población AyA con LMC.

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) has been described since its onset as a disease of the sixth decade of life; however, it can be diagnosed at any age. Adolescents and young adults (AyA) with can-

cer are a unique population that faces multiple challenges during this stage of life that will condition their clinical outcomes. The impact of the disorders in the psycho-social sphere is considerably higher than in other age groups and is closely related to high levels of "non-adherence" rate. Although AyA with CML have not been studied in prospective clinical trials yet, the results of the available publications report a more aggressive clinical presentation, with lower response rates but no impact on overall survival (OS). In the era of molecular targeted therapy, benefits are present in all age groups and remission is possible, even after the suspension of tyrosine kinase inhibitors (TKI). A different therapeutic approach for AyA is needed, with emphasis on adherence and adapting the treatment objectives to the fact that AyA could be candidates for ITK discontinuation in a near future. This article reports a literature review, the data available in international reports as well as the experience of our institution focused on clinical presentation and response to treatment of AyA population with CML.

Introducción

La LMC es una neoplasia mieloproliferativa crónica que resulta de la transformación neoplásica de la célula madre hematopoyética y se caracteriza por la translocación balanceada entre los cromosomas 9 y 22: t(9;22)(q34;q11)⁽¹⁾. Todos los grupos etarios pueden estar afectados por LMC; sin embargo, la edad media de presentación reportada en el mundo occidental es alrededor de los 65 años^(2,3).

En los últimos años se puso especial atención a pacientes que son diagnosticados con cáncer durante la adolescencia y adultez temprana: los "AyA". Si bien mucho se progresó en el estudio de estos pacientes en ciertas patologías hemato-oncológicas (leucemia linfoblástica aguda -LLA-), en general son muy pocas las publicaciones que han abordado el tema de la LMC en esta población tan particular⁽⁴⁾.

Se vio que los AyA presentan características particulares en cuanto a la biología de la enfermedad, presentación, respuesta al tratamiento y toxicidad a largo plazo. En la evolución y seguimiento cobran importancia otros factores: la transición desde sistemas de salud pediátricos a hospitales generales, así como los aspectos psico-socio-económicos que los afectan^(4,6). Un papel protagónico en el abordaje de estos pacientes lo ocupan los deseos de procreación

y fertilidad así como la "no adherencia" (27% y hasta 60%)^(6,7).

Se reportó que este subgrupo poblacional con LMC tiene una presentación clínica distinta, con mayores similitudes a las de los pacientes pediátricos⁽⁸⁾ y con respuestas terapéuticas diferentes a las de los adultos mayores de 40 años. En líneas generales, se observó que los AyA presentan, al diagnóstico, una enfermedad "más agresiva" (mayor tamaño esplénico, mayor recuento de glóbulos blancos, mayor porcentaje de blastos, menores niveles de hemoglobina), con hallazgos variables con respecto a índices de riesgo⁽⁷⁻¹⁰⁾. En cuanto a la respuesta al tratamiento, los resultados son dispares. La mayoría de las publicaciones demostraron menores tasas de respuesta en general sin encontrar diferencias en SG con respecto a los pacientes mayores^(7,9,10).

El avance terapéutico en LMC desde la introducción de los ITK ha revolucionado el tratamiento en hemato-oncología. En la actualidad, la estrategia terapéutica en LMC es la misma para todos los adultos, independientemente de la edad^(1,2,11) y se encuentran en curso múltiples investigaciones que evalúan la posibilidad de discontinuar el tratamiento en pacientes elegibles.

Todo lo antedicho convierte a los AyA con LMC en una población "única" y de "alto riesgo" que dificulta incluirlos, compararlos y sobre todo, tratarlos de igual manera que los adultos en general o los niños con igual patología. Por esto, surge la necesidad de realización de estudios enfocados en esta población para poder crear estrategias de tratamiento y seguimiento específicas.

Definición de la población AyA

En oncología y a lo largo de los años, se formularon muchas definiciones de AyA. Las primeras incluyeron en este grupo etario a aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer entre los 15 y 29 años. Sin embargo, la definición más reciente y más ampliamente aceptada abarca un rango más amplio: 15-39 años⁽⁵⁾.

Epidemiología de la LMC en la población general

La LMC representa el 15% de las leucemias del adulto y su incidencia es de 1 a 2 casos por cada 100.000 habitantes por año. Desde la introducción de los ITK, la mortalidad por LMC se redujo nota-

blemente con el consecuente aumento progresivo de la prevalencia con el pasar de los años⁽¹²⁾.

Según datos de SEER, se estima que en el año 2019 habrán 1.9 nuevos casos de LMC por cada 100.000 habitantes por año (0.5% de todos casos nuevos de cáncer). Morirán de LMC 0.3 pacientes por cada 100.000 habitantes por año⁽³⁾.

La edad media de diagnóstico de LMC es 65 años y predomina en los hombres^(2,3). Si bien se ha descrito el hallazgo de LMC en todos los grupos etarios, la incidencia ajustada a la edad muestra un incremento logarítmico con el pasar de los años. Así, los pacientes vivirán más años con esta enfermedad atravesando por múltiples dificultades siendo más afectados aquéllos diagnosticados a una edad más temprana (niños y AyA).

Epidemiología de AyA y LMC

Los AyA representan el 40% de la población mundial y el 5% de los pacientes con cáncer⁽¹³⁾. Según SEER, el 2.8% de pacientes entre 20-30 años y el 5% entre 35-44 años son diagnosticados de cáncer por año⁽¹⁴⁾. La frecuencia y agresividad de las neoplasias que afectan a los AyA son diferentes a las encontradas en niños o adultos mayores, siendo una de las principales causas de muerte luego de homicidios, suicidios y accidentes. Los linfomas y las leucemias se encuentran dentro de las 10 principales neoplasias que afectan a los AyA^(4,13,14). El porcentaje de pacientes AyA con LMC varía entre 10-30% de la población, dependiendo de la definición que se tenga en cuenta^(7,8,9,10).

Reportes acerca de LMC en AyA: presentación clínica y respuesta al tratamiento

Son muy pocos los estudios prospectivos realizados exclusivamente en AyA con LMC; la mayoría de los datos publicados son conclusiones extraídas de investigaciones realizadas en la población general con LMC y con diferencias en la definición de la población AyA.

En primer lugar, cabe destacar el estudio de Pemajaru y col. (2012)⁽⁷⁾, retrospectivo, de centro único. Se analizaron 468 pacientes entre 15-85 años con diagnóstico de LMC enrolados en ensayos clínicos y en tratamiento con ITK de primera línea. Los AyA (15-29 años) representaron el 13% del total y, comparados con adultos mayores de 30 años, presentaron al diagnóstico más frecuentemente esple-

nomegalia (39% vs 23%). La mayor proporción de ellos fueron clasificados como “bajo riesgo” según el índice de Sokal (84%) y el índice EUTOS (92%). Las tasas de respuesta fueron en general menores en los AyA: menor respuesta citogenética completa (RCyC) (84% vs 93%), respuesta molecular mayor (RMM) (75% vs 86%), RM completas (23% vs 41%) y mayor tiempo hasta RMM comparados con adultos mayores. Se observaron diferencias no estadísticamente significativas en SG (93% vs 95%) y sobrevida libre de progresión (SLP) a 5 años (71% vs 82%).

Luego, la investigación realizada por Kalmanti y col. (2014)⁽⁸⁾ analizó la población del estudio alemán “CML IV” que incluyó 1524 pacientes de todas las edades, de múltiples centros y evaluó los resultados en distintos grupos etarios. Los AyA (16-29 años) representaron el 8% del total. Éstos presentaron al diagnóstico mayor esplenomegalia, mayor recuento de glóbulos blancos, mayor porcentaje de blastos y menores niveles de hemoglobina, lo que sugirió una forma “más agresiva”. Se observó mayor proporción de pacientes de “alto riesgo” según los índices de Hasford y EUTOS y mayor proporción de pacientes con menos de 10% de transcripto BCR-ABL a los 3 meses de tratamiento con ITK de primera línea. No encontraron diferencias en las tasas de RCy y RM, SG o tasas de progresión.

Siguiendo la misma línea, el grupo “GIMEMA CML Working Party”⁽⁹⁾ planteó como hipótesis que las características clínicas más agresivas observadas en los niños persisten en pacientes mayores preguntándose qué impacto conlleva en la respuesta al tratamiento. Realizaron un estudio multicéntrico y prospectivo que incluyó 774 pacientes con LMC en fase crónica (FC) mayores de 18 años tratados con ITK. Los AyA (18-29 años) representaron el 12% del total y presentaron esplenomegalia con mayor frecuencia comparado con adultos entre 40-60 años y mayores de 60 años (71% vs 63% vs 55%); el tamaño esplénico mostró disminución progresiva con la edad. Los adultos jóvenes presentaron mayor porcentaje de blastos y menores niveles de hemoglobina al diagnóstico, menor frecuencia de RCyC y RMM y mayor progresión a 5 años. No se observaron diferencias en SG.

Resultados similares fueron plasmados en la publicación de Latagliata y col. (2018)⁽¹⁰⁾, que analizó retrospectivamente 207 pacientes con diagnóstico

de LMC tratados con imatinib en primera línea en un único centro. Los adultos jóvenes (20-44 años) constituyeron el 29% del total y presentaron mayor recuento de glóbulos blancos, menor nivel de hemoglobina y mayor tamaño esplénico al diagnóstico. Se reportaron mejores respuestas al tratamiento en adultos de mediana edad comparada con adultos jóvenes y adultos mayores (RCyC de 90% vs 62% vs 63% y RMM de 86% vs 58% vs 57%). La SLE fue mayor en los adultos de mediana edad, no hubo diferencias en la tasa de progresión. Los adultos jóvenes requirieron con más frecuencia cambio de tratamiento a ITK de segunda línea.

Si bien las poblaciones estudiadas en las publicaciones mencionadas no son estrictamente comparables entre sí, cabe destacar que existe cierta concordancia entre ellas (ver Tabla 1) y que sólo una de ellas incluye a pacientes menores de 18 años.

Desafíos diagnósticos y terapéuticos en AyA

Impacto de la edad en los índices pronósticos.

Todos los índices de riesgo existentes han sido evaluados en poblaciones mayoritariamente de adultos y la utilidad de los mismos no se demostró en niños

y adolescentes con LMC por lo que podría subestimarse el riesgo al diagnóstico en los pacientes más jóvenes.

El índice recientemente descrito “ELTS” (EUTOS *long term survival*) fue evaluado en una población de 350 niños y adolescentes, demostrando que éste podría ser útil en clasificar, con mayor certeza, a los pacientes de este subgrupo en tres categorías de riesgo con diferencias estadísticamente significativas según SLP⁽¹⁵⁾.

Aspectos psico-socio-económicos.

Ocupan un papel protagónico en el abordaje de los AyA, los aspectos psico-sociales que los afectan. Este grupo debe lidiar con el diagnóstico y tratamiento de su enfermedad mientras atraviesan procesos claves en su vida: desarrollo de la personalidad/identidad, desarrollo sexual, cambios en el aspecto físico, transición hacia la vida adulta, inclusión social, autonomía, creación de vínculos fuera del círculo familiar, procreación, realización profesional/laboral y toma de decisiones a largo plazo⁽⁴⁻⁶⁾.

El tratamiento y seguimiento intensivos dificultan la realización de actividades de educación o trabajo,

Tabla 1. Presentación clínica, respuesta al tratamiento y evolución clínica de AyA con LMC..

	Pemmajuru y col. (2012) ⁽⁵⁾	Kalmanti y col. (2014) ⁽⁹⁾	Castagnetti y col. (2015) ⁽¹⁰⁾	Latagliata y col. (2018) ⁽¹¹⁾
Edad media (años)	47	52	52	58
Definición AyA (años)	15-29	16-29	18-29	20-45
% del total	13	8	12	29
Media de Hb (gr/dL)	12,2	11,1	11,8	11,7
Media de GB/mm ³	30.000	144.000	62.000	109.000
Media de plaquetas/mm ³	332.000	430.000	370.000	445.000
Media % blastos	0	2	1	2
Esplenomegalia (%)	39	29	71	11,5 [†]
Media tamaño esplénico (cm DRC)	8	5	4,5	-
Sokal (%)				
RB	84	54	60	77
RI	13	19	19	14
RA	3	26	20	5
BCR-ABL >10% a los 3 m (%)	-	42	-	-
RMM (%)	75	-	71	58
RM 4.0 o mayor (%)	23	-	-	-
Progresión (%)	-	8	16	5

[†] En el trabajo de Latagliata y col.⁽¹⁰⁾, se consideró el porcentaje de pacientes con esplenomegalia de más de 5 cm. por debajo del reborde costal.

lo que conlleva sentimientos de inferioridad, retardo en cumplir expectativas académicas/profesionales y dificultad en la reinserción laboral y social. A esto se suma el impacto financiero del costo de la salud: imposibilidad de trabajar, necesidad de dependencia económica, incumplimiento terapéutico⁽⁴⁻⁶⁾. Los AyA, además, constituyen una proporción importante de la población económicamente activa, por lo que la calidad de vida asociada a cáncer estará estrechamente ligada a su productividad.

A lo antedicho se agregan otras dificultades: confrontación con la muerte temprana, infertilidad, conductas de riesgo (consumo de sustancias y enfermedades de transmisión sexual), aislamiento de círculos sociales, falta de cobertura médica y difícil comunicación con el equipo de salud. El estrés psicológico, depresión y/o ansiedad, es mayor en AyA que en otros grupos de pacientes. Muffly y col. (2013), demostraron en una cohorte de pacientes con leucemia y linfoma (en tratamiento y hasta dos años después) que 23% reunían criterios de trastornos de ansiedad, 28% depresión y 46% estrés post-traumático⁽¹⁶⁾. Por otro lado, se reportó en “*Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*” la experiencia de pacientes diagnosticados con cáncer entre 15 y 24 años que fueron tratados en centros de atención de adultos en el Reino Unido, comparada con aquellos que se atendieron en centros especializados en AyA. La misma fue generalmente negativa en el primer grupo y se relacionó con sentimientos de soledad y falta de empatía del personal de la salud⁽¹⁷⁾.

Adherencia

La falta de adherencia es un hallazgo común entre los pacientes con LMC. En general, los reportes coinciden en que un tercio de los pacientes en tratamiento con ITK se clasifican como “no adherentes” mientras que entre un 15-25% de los pacientes demuestran ser “muy adherentes”⁽¹⁸⁾.

Una adherencia óptima a la terapia con ITK es clave para alcanzar la máxima efectividad del tratamiento recibido. Marin y col.⁽¹⁹⁾ (2010) demostraron correlación entre la adherencia mayor o menor al 90% con la posibilidad de alcanzar o no RMM, RM 4.0 o RM 4.5 a los 18 meses, respectivamente. No se observaron respuestas moleculares en pacientes con una adherencia menor al 80%.

El estudio ADAGIO⁽²⁰⁾ (2009) analizó prospectivamente la adherencia a imatinib y reportó un tercio

de pacientes “no adherentes” y sólo 14% con adherencia cercana al 100%. Geissler y col. así como Marin y col. presentaron resultados similares (20-30% poco adherentes)^(18,19).

Entre los factores que influyen positivamente en la adherencia al tratamiento se encuentran⁽¹⁸⁾: sexo masculino, adultos mayores de 40 años, convivencia con otras personas, diagnóstico más reciente de LMC, medicación con posología de una toma diaria, uso de medicación concomitante, ausencia de eventos adversos leves, calidad de la relación médico-paciente, entre otros.

La falta de adherencia continúa siendo un problema considerablemente mayor en AyA, reportándose tasas de no adherencia de 27-60%⁽⁴⁻⁷⁾. No tan sólo cumplen en menor medida con la toma de medicación, sino también con las pautas de seguimiento y de la realización de estudios complementarios y procedimientos. Además de los factores clásicamente asociados a falta de adherencia, es posible que en los AyA se agreguen otros aspectos más específicos relacionados con la esfera psico-social previamente mencionados, impacto en la fertilidad, efectos secundarios a largo plazo, entre otros⁽²¹⁾.

Fertilidad

El tratamiento con ITK llevó a mejoras en la expectativa y calidad de vida, lo que dio lugar a que, con los años, los pacientes consideren la planificación familiar. Estas drogas son considerados categoría D en el embarazo por la US Food and Drug Administration (FDA), es decir que existe evidencia de riesgo fetal humano⁽²²⁾. En estudios en animales, imatinib se ha considerado teratogénico y se reportaron esporádicamente alteraciones morfológicas y abortos espontáneos en embarazadas bajo tratamiento con ITK, por lo que deben ser evitados durante la gestación. Surge entonces la necesidad de la interrupción del tratamiento durante el embarazo, que debe ser balanceado con los riesgos de la exposición del feto. En caso de ser estrictamente necesario, el tratamiento debe dilatarse hasta el tercer trimestre, cuando sería más seguro el uso de hidroxurea o IFN- α ⁽²¹⁻²³⁾.

No hay contraindicación formal para concebir bajo tratamiento con ITK en hombres; sin embargo, se ha visto que el imatinib atraviesa la barrera hemato-testicular. Los pacientes en tratamiento presentan alteraciones en el espermograma que no se han aso-

ciado a cambios hormonales o morfológicos en el aparato reproductor⁽²⁴⁾.

Por lo tanto, es de gran importancia la educación de los AyA acerca de preservación de la fertilidad, métodos anticonceptivos y planeamiento familiar antes y durante el tratamiento de la LMC. La situación ideal estaría dada por la búsqueda de respuestas óptimas, profundas y duraderas previo a la discontinuación de ITK para planificar un embarazo⁽²¹⁾.

Estrategias terapéuticas especiales en AyA con LMC

Actualmente se toma como referencia el tratamiento estándar de adultos tanto en primera línea como en las subsiguientes para el abordaje terapéutico en los AyA. Sin embargo, este subgrupo poblacional tendría una enfermedad de comportamiento “diferente” a la descrita en la población general, con desafíos diagnósticos y terapéuticos específicos. No caben dudas de que el enfoque multidisciplinario es una necesidad en cualquier AyA diagnosticado con cáncer, en lo posible, por profesionales y en centros especializados en el tratamiento y contención de estos pacientes.

Los pacientes jóvenes vivirán muchos años con LMC, por lo que atravesarán situaciones en las cuales no será posible el uso de ITK. Si bien las guías de tratamiento recomiendan el uso al diagnóstico de ITK de primera y de segunda generación adaptado al riesgo, estos últimos son capaces de alcanzar tasas de RM más rápidas, profundas y duraderas. Por otro lado, las investigaciones actuales que evalúan la posible suspensión del tratamiento demuestran que es posible lograr remisión libre de tratamiento (RLT) con el previo logro de respuestas profundas sostenidas en el tiempo. Se necesitan aún los resultados del seguimiento de estos estudios largo plazo que orientarán la interrupción de ITK en la práctica clínica, fuera de ECC. Los AyA podrían ser mejores candidatos para este abordaje.

Surgen de esta manera, los siguientes puntos a considerar:

- Modificación de los objetivos terapéuticos al diagnóstico.
- Necesidad del uso en primera línea de un ITK que permita respuestas moleculares lo más rápidas y profundas posibles (sostenidas en el tiempo) que permitirían en un futuro suspender tratamiento y evaluar RLT en la práctica clínica. La elección del mismo debería estar sujeta a la estratificación del

riesgo, considerando el uso de ITK de segunda generación en primera línea.

- Estricto monitoreo según guías de recomendaciones internacionales (ELN y NCCN)(7,9).
- Utilización de todas las herramientas disponibles para asegurar la mejor adherencia al tratamiento.
- Enrolamiento de la población AyA en ECC.

Investigaciones prospectivas y con seguimiento prolongado enfocadas en este subgrupo de pacientes nos orientarán a la toma de decisiones.

Experiencia Hospital J.M. Ramos Mejía

Se llevó a cabo un estudio de centro único, descriptivo, observacional, retrospectivo. El objetivo principal fue describir las características clínicas y de laboratorio al diagnóstico de la población de AyA con LMC en nuestra institución, así como determinar la respuesta al tratamiento de primera línea. Como objetivo secundario se planteó evaluar la SLE y tasa de RMM y RM 4.0.

La población en estudio estuvo conformada por todos los pacientes entre 15 a 39 años al momento del diagnóstico de LMC cuya enfermedad tuvo inicio en el período comprendido entre enero 2001 y junio 2018 y que fueron diagnosticados y/o tratados en la División Hematología del Hospital J. M. Ramos Mejía.

En el período mencionado se registró un total de 60 pacientes AyA que representaron el 15% del total de pacientes con LMC. La población en estudio presentó una edad media de 27 años (rango 15-39 / DE 6,8), predominio del sexo masculino (57%-35/60) con una mediana de seguimiento de 44,8 meses (RIQ: 19,8-111,7 meses).

El 98% (59/60) fue diagnosticado en FC y sólo un 2% (1/60) en crisis blástica (CB).

Para el análisis de las características al diagnóstico se tuvo en cuenta los datos disponibles de los pacientes que se presentaron de inicio en FC (n: 42/59). Los mismos se encuentran expuestos en la Tabla 2. La distribución de la población según índices de Sokal, Hasford y EUTOS está plasmada en el Gráfico 1.

Si bien todos los pacientes incluidos en esta cohorte fueron tratados con ITK, 8% de ellos (5/59) recibieron tratamiento con IFN- α previamente. Se perdió el seguimiento de 2 pacientes. El 50% de los pacientes de la cohorte analizada requirió tratamiento de segunda línea (29/57), mientras que 19% (11/57) y 17% (10/57) recibieron drogas de tercera y cuar-

Tabla 2. Características demográficas, clínicas y de laboratorio al diagnóstico (n: 42)

Variable	Media	Rango
Edad (años)	27	15-39
Hemoglobina (gr/dL)	11,1	7,9-14.6
Recuento de GB (/mm ³)	130.500	15.000-430.000
Plaquetas (/mm ³)	631.000	107.000-1.800.000
Bazo (cm DRC)	9.6	1-24
Blastos (%)	1,3	0-5
Basófilos (%)	2,2	0-10
Variable	n	%
Esplenomegalia	36/42	85

Gráfico 1. Distribución de grupos de riesgo según índices pronósticos (n: 42)

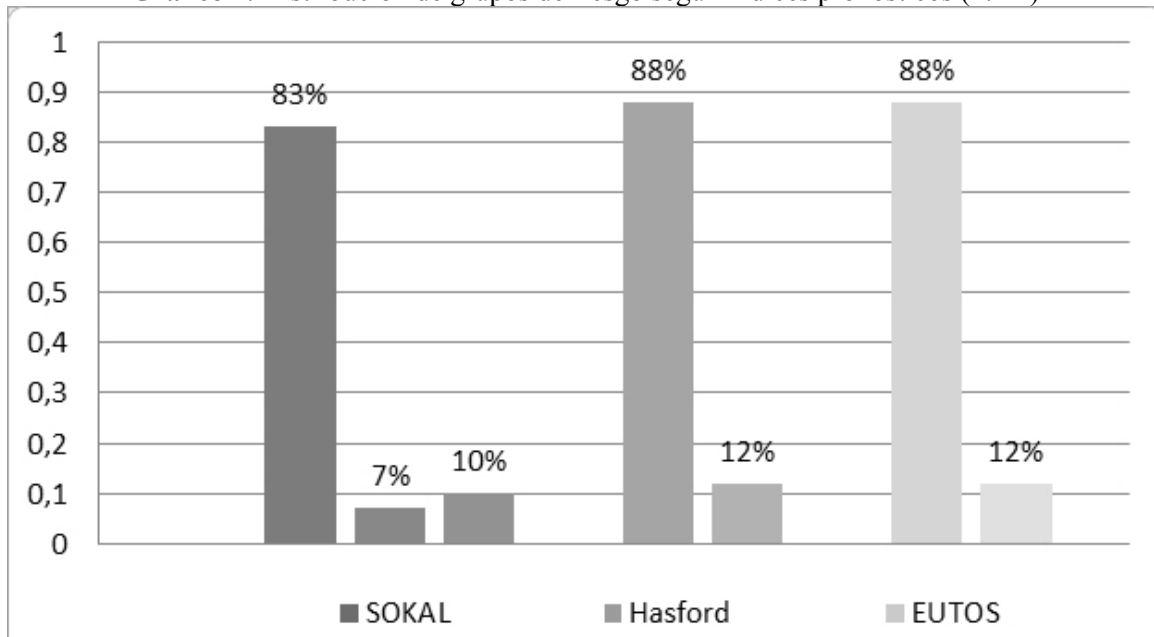


Tabla 3. Tasas de respuesta a ITK en la cohorte analizada.

1 ^{ra} . Línea	3 meses	6 meses	12 meses
RH	94% (34/36)	-	-
RM <10%	59% (16/27)	-	-
RM >10%	41% (11/27)	14% (3/21)	-
RCyC	-	71% (10/14)	-
RMM	-	-	47% (8/17)
RMM	56% (33/59) – Mediana 6 meses (RIQ 3-12 meses)		
RM 4.0	23% (14/59) – Mediana 15 meses (RIQ 3-24 meses)		
RM 4.5	13% (8/59) - Mediana 18 meses (RIQ 9-30 meses)		

ta línea respectivamente. Sólo un paciente recibió TCPH, por progresión a crisis blástica luego de cuatro líneas de tratamiento.

Las tasas de respuesta a ITK se encuentran expuestas en la Tabla 3.

La mortalidad de la cohorte fue de 13% (8/59). La tasa de progresión fue de 13% (8/59) con una mediana de tiempo hasta progresión de 64 meses (RIQ: 4,6-117 meses). El 23% (6/26) de las mujeres cursaron uno o más embarazos no planificados durante el seguimiento, con necesidad de interrupción del tratamiento.

La curva de SLE de esta cohorte se muestra en el gráfico 2.

Conclusiones.

El tratamiento y la evolución clínica de la LMC se han modificado drásticamente en los últimos 20 años, cada año es mayor la cantidad de pacientes que viven con LMC.

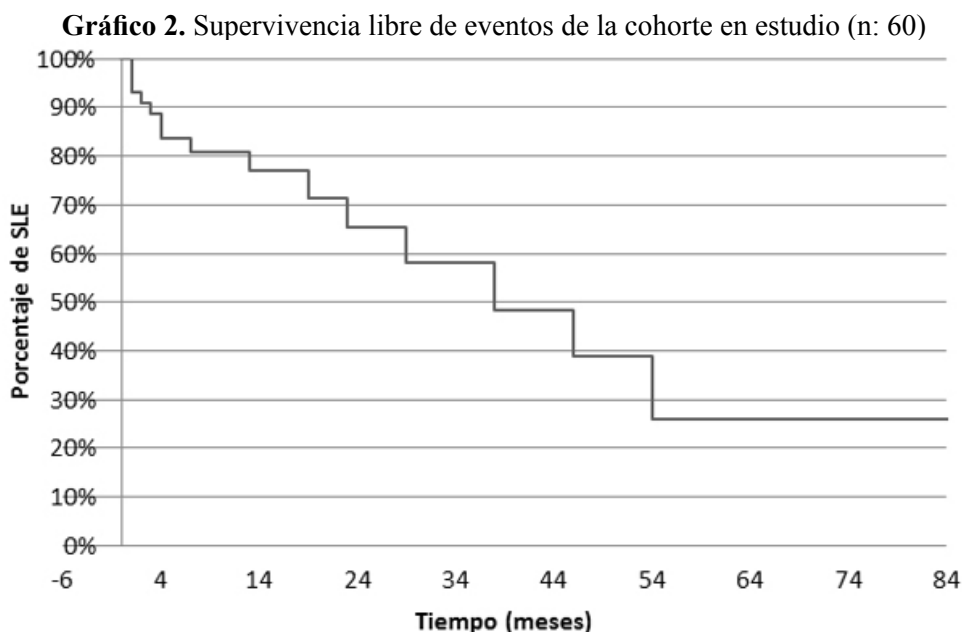
La población AyA constituye un grupo que comprende un amplio rango de edades y que atraviesa numerosas dificultades a lo largo de esta etapa de la vida (supeditadas al impacto de los aspectos psico-sociales y efectos adversos a largo plazo) que alteran su calidad de vida, afectan la fertilidad y los deseos de procreación. Por otro lado, presentan una gran problemática con respecto a la adherencia terapéutica.

Los AyA con LMC se presentan al diagnóstico con una enfermedad “más agresiva” ya sea por biología

tumoral diferente (similar a la de la población pediátrica) o bien al diagnóstico tardío. Se reportaron menores tasas de respuesta en general en los AyA sin evidenciar impacto en la supervivencia.

No existen actualmente recomendaciones terapéuticas específicas para los AyA con LMC. Estos pacientes podrían ser candidatos para la suspensión de los ITK en la práctica clínica en un futuro cercano. Para esto, sería necesario cambiar el abordaje terapéutico en los AyA y plantearnos como objetivos alcanzar respuestas moleculares profundas y sostenidas lo más precozmente posible teniendo siempre en cuenta las expectativas y deseos de los pacientes. Para lograr esto, una posibilidad es utilizar ITK de segunda generación en primera línea en todos los AyA con un monitoreo de respuesta estricto y con énfasis en la optimización de la adherencia. El beneficio en estos pacientes sería mayor si lográramos controlar los efectos adversos largo plazo, así como el impacto en la esfera psico-social, logrando el cumplimiento de proyectos personales y planificación familiar y, consecuentemente mejorando su calidad de vida. Es por ello que el abordaje multidisciplinario es una necesidad en este subgrupo poblacional.

Son necesarios estudios prospectivos que profundicen estos hallazgos y brinden mayor información para validar abordajes diagnósticos, de seguimiento y tratamiento específicos.



Conflictos de interés: La Dra Beatriz Moiraghi declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, BMS y Pint Pharma por concepto de conferencias en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Deininger MWN. Chronic Myeloid Leukemia. In: Wintrob's Clinical Hematology. 13th edition. Lippincott Williams and Wilkins 2014. p 1705-1719.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myeloid Leukemia. Version 4. 2018. Enero 2018.
3. Reports on Cancer. Cancer Stat Facts: Leukemia – Chronic Myeloid Leukemia (CML). SEER - Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. En: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cmly.html>.
4. Husson O, Huigens PC, van der Graff WTA. Psychosocial Challenges and Health-Related Quality of Life of Adolescents and Young Adults with Hematologic Malignancies. *Blood*. 2018;132:385-392.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Adolescent and Young Adult (AYA) Oncology. Version 2. 2018. Octubre 2017.
6. Wood W, Lee SJ. Malignant hematologic diseases in adolescents and young adults. *Blood*. 2011; 117(22):5803-5815.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myeloid Leukemia. Version 4. 2018. Enero 2018.
8. Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M et al. Younger patients with chronic myeloid leukemia do well in spite of poor prognostic indicators: results from the randomized CML study IV. *Ann Hematol*. 2014 Jan;93(1):71-80.
9. Castagnetti F, Gugliotta G, Baccanari M et al. Differences among young adults, adults and elderly chronic myeloid leukemia patients. *Annals of Oncology*. 2015;26(1):185-192.
10. Latagliata R, Breccia M, Carosino I et al. Clinical Results According to Age in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Receiving Imatinib Frontline: the Younger, the Later, the Worse? *Eur J Haematol*. 2018 Jun 13. doi: 10.1111.
11. Baccanari M, Deininger MW, Rosti G et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6): 872-884.
12. Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing Prevalence and Plateau Prevalence of Chronic Myeloid Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *Cancer*. 2012 Jun 15;118(12):3123-7.
13. Cortes J. Introduction to a review series on Adolescent and Young Adult Malignant Hematology. *Blood*. 2018;132:345-346.
14. Reports on Cancer. Cancer Stat Facts: Cancer of any site. SEER - Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. En: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html>.
15. Millot F, Guilhot J, Suttrop M et al. Prognostic discrimination based on the EUTOS long term survival score within the international registry for chronic myeloid leukemia in children and adolescents. *Haematologica*. 2017 Oct;102(10):1704-1708.
16. Muffly LS, Hlubocky F, Gomez J et al. Suffering Before the Cure: Evaluation Of Psychological Morbidities In Adolescents and Young Adults With Hematologic Malignancies In Early Survivorship. *Blood*. 2013;122:771. <https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.771.771>
17. Hocchaus 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 May;30(5):1044-54.
18. Geissler J, Sharf G, Bombaci F et al. Factors influencing adherence in CML and ways to improvement: Results of a patient-driven survey of 2546 patients in 63 countries. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017 Jul;143(7):1167-1176.
19. Marin D, Bazeos A, Mahon FX et al. Adherence Is the Critical Factor for Achieving Molecular Responses in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Achieve Complete Cytogenetic Responses on Imatinib. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2381-2388.

20. Noens L, van Lierde MA, De Bock R et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 2009; 113(22):5401-5411.
21. Pemmaraju N, Cortes J. Chronic Myeloid Leukemia in Adolescents and Young Adults: Patient Characteristics, Outcomes and Review of the Literature. *Acta Haematol*. 2014;132: 298-306.
22. Aguerre L, Moiraghi B. Leucemia mieloide crónica y embarazo en la era de las terapias blanco-moleculares. *Hematología*. 2016;20(3):323-333.
23. Palani R, Milojkovic D, Apperley J. Managing pregnancy in chronic myeloid leukaemia. *Ann Hematol*. 2015; 94(2): 167-176.
24. Chang X, Zhou L, Chen X et al. Impact of Imatinib on the Fertility of Male Patients with Chronic Myelogenous Leukaemia in the Chronic Phase. *Target Oncol*. 2017 Dec;12(6):827-832.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.