

# Imatinib en leucemia mieloide crónica: resultados en práctica clínica habitual

FORTES-GONZÁLEZ MS<sup>1</sup>, VAZQUEZ-BLANCO S<sup>1</sup>, CRESPO-DIZ C<sup>2</sup>, AMADOR-BARCIELA L<sup>3</sup>

1 Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Povisa. Vigo (España)

2 Servicio de Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra (España)

3 Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra (España)

Fecha de recepción: 19/10/2020 - Fecha de aceptación: 24/11/2020

## RESUMEN

**Objetivos:** Imatinib cambió el paradigma de la leucemia mieloide crónica (LMC), tras lograr en los ensayos clínicos frente a interferón mejor tasa de respuestas y supervivencia libre de progresión, con un aceptable perfil de toxicidad. El objetivo del presente estudio fue evaluar la efectividad, seguridad y adherencia de imatinib en LMC en la práctica clínica habitual.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo en pacientes con LMC en fase crónica tratados con imatinib. **Objetivos principales:** respuesta completa hematológica (RCH), respuesta completa citogenética (RCyC), respuesta mayor molecular (RMM), adherencia (ADH) y efectos adversos (EA). Las tasas de respuesta fueron definidas según criterios de The European LeukemiaNet y la ADH como dosis totales dispensadas x 100/dosis totales prescritas. Se consideraron adherentes aquellos pacientes con ADH  $\geq$ 85%. **Variables secundarias:**

supervivencia libre de progresión (SLP) y global (SG).

**Resultados:** Se incluyeron un total de 39 pacientes. Tasas de respuesta: RCH 100%, RCyC 84,6% y RMM 66,7%. La ADH media al tratamiento fue de 94,9%, con un 92,3% de pacientes adherentes. Las tasas de SLP y SG estimadas a los 8 años fueron 94,4% (IC95%: 86,9-100,0) y 94,4% (IC95%: 87,3-100,0) respectivamente. EA no hematológicos más frecuentes: edemas (53,8%), dolor músculo-esquelético (43,6%) y calambres (38,5%). Se encontró neutropenia y trombocitopenia grado 3-4 en el 10,3% y 5,1% de los pacientes respectivamente.

**Conclusiones:** Imatinib induce respuestas duraderas en una notable proporción de pacientes, consiguiendo mantener la enfermedad bajo control. Este estudio confirma el beneficio de imatinib en práctica clínica habitual. El perfil de seguridad es consistente con los resultados obtenidos en estudios previos.

**Palabras clave:** Imatinib, leucemia mieloide crónica BCR-ABL positiva, resultados del tratamiento, seguridad, adherencia al tratamiento.

## *Imatinib in chronic myeloid leukemia: outcomes in routine clinical practice*

### SUMMARY

**Objectives:** Imatinib changed the treatment paradigm of chronic myeloid leukemia (CML) after yielding better response rates and progression free survival than interferon- $\alpha$ , with an acceptable safety profile. The aim of this study was to evaluate the effectiveness, safety and adherence of imatinib in the treatment of CML in clinical practice.

**Methods:** Retrospective study carried out in patients with CML in chronic phase treated with imatinib. **Primary endpoints:** complete hematological response (CHR), complete cytogenetic response (CCyR),

major molecular response (MMR), treatment adherence (ADH) and adverse events (AE). Response rates were defined according to the criteria of The European LeukemiaNet and ADH was estimated as number of dosage units dispensed x 100/number of dosage units prescribed. Patients were adherent if their ADH was  $\geq$ 85%. **Secondary endpoints:** progression free survival (PFS) and overall survival (OS). **Results:** 39 patients were included. Response rates: CHR 100% (39/39); CCyR 84.6% (33/39); and MMR 66.7% (26/39). The mean ADH was 94.9% (59.0%-100%), with a 92.3% of pa-

tients considered adherents. PFS and OS rates estimated at 8 years were: 94.4% (95% CI: 86.9-100.0) and 94.4% (95% CI: 87.3-100.0), respectively. Most frequent non-hematological AE: edema 53.8% (21/39), musculoskeletal pain 43.6% (17/39) and muscle cramps 38.5% (15/39). Grade 3-4 neutropenia and thrombocytopenia were found in 10.3% (4/39) and 5.1% (2/39) of patients, respectively.

**Conclusions:** Imatinib induced sustainable responses in a remarkable proportion of real world patients, managing to keep the disease under control. This study confirms the benefits of imatinib in clinical practice. The safety profile was consistent with earlier reports.

**Key words:** Imatinib, chronic myeloid leukemia, BCR-ABL positive, treatment outcome, safety, medication adherence.

## INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad rara, con una incidencia de 1-2 casos por cada 100.000 habitantes por año y una mediana de edad al diagnóstico de 65 años<sup>1</sup>. Supone el 15-20% de los casos de leucemia en adultos<sup>2,3</sup>. Se trata de una neoplasia mieloproliferativa causada por una translocación entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 [t(9;22)], que da lugar al cromosoma Philadelphia (Ph+), presente en el 90-95% de los casos<sup>1,4</sup>. La consecuencia molecular es el gen de fusión BCR-ABL, cuyo transcrito codifica una proteína tirosin kinasa (Bcr-Abl) con actividad constitutiva que afecta a la regulación de la proliferación celular y la apoptosis<sup>5</sup>.

El curso natural de la enfermedad se divide en 3 fases: crónica (FC), que supone el 90% de los casos al momento del diagnóstico, fase acelerada (FA) y fase blástica (FB)<sup>2,5</sup>. Aunque el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es la única opción curativa, su elevada morbilidad y la escasez de donantes, hacen que se consideren candidatos aproximadamente un 25% de los pacientes<sup>4,6</sup>. El tratamiento con interferón-alfa (IFN $\alpha$ ) fue durante un tiempo el tratamiento de elección, ya que logró obtener respuestas citogenéticas completas en 5-20% de los pacientes<sup>2</sup> y demostrar ventajas en la supervivencia comparado con busulfan o hidroxiurea<sup>7</sup>.

Fruto del mayor conocimiento de la patogenia de la enfermedad, fue desarrollado imatinib, el primer inhibidor de tirosin kinasas (ITK), cuya diana terapéutica es el Bcr-Abl<sup>1</sup>. Su aprobación cambió el paradigma del tratamiento tras superar al IFN $\alpha$  en tasa de respuestas y supervivencia libre de progresión (SLP), convirtiéndose en la terapia estándar en primera línea<sup>1,3,8-10</sup>. Según diferentes estudios, consigue un 49-77% de respuesta citogenética completa y un 18-58% de respuesta molecular mayor el primer año de tratamiento, además de un 83-94% de SLP y 83-97% de supervivencia global (SG) a los 5 años de tratamiento<sup>11</sup>.

Se han validado como marcadores subrogados de supervivencia la respuesta hematológica completa (RCH), la respuesta completa citogenética (RCyC) y la respuesta molecular mayor (RMM)<sup>5</sup>. La respuesta precoz a ITK es el factor pronóstico más importante de la enfermedad, ya que alcanzar respuestas óptimas consigue esperanzas de vida comparables con la población general. Esta respuesta óptima consiste en lograr obtener respuestas citogenéticas y moleculares de forma temprana y sostenida, para lo cual se ha definido el umbral de respuesta que debe alcanzarse en determinados tiempos tras el inicio de tratamiento con ITK<sup>11</sup>.

La falta de adherencia en los tratamientos crónicos es un problema. Diversos estudios han comunicado la falta de adherencia al tratamiento con imatinib, poniendo de manifiesto que este factor supone un nuevo reto en el manejo de esta patología, ya que está directamente relacionado con la efectividad<sup>12,13</sup>.

Por todo lo anteriormente expuesto se ha planteado un estudio observacional longitudinal retrospectivo, con el objetivo de evaluar la efectividad, seguridad y adherencia a imatinib en LMC en la práctica clínica habitual.

## MÉTODOS

### Diseño, pacientes y tratamiento

Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo de utilización de imatinib en LMC en cualquier línea de tratamiento, en práctica clínica habitual llevado a cabo en el Área Sanitaria de Pontevedra-Salnés entre noviembre de 2001 y di-

ciembre de 2015. Los criterios de inclusión del estudio fueron los siguientes: pacientes adultos ( $\geq 18$  años) diagnosticados de LMC Ph+ en FC<sup>14</sup>, con un adecuado estatus funcional (ECOG <2) según la escala diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group. Los pacientes fueron estratificados en cuanto a riesgo según el índice de Sokal<sup>15</sup>.

Los datos se obtuvieron de la revisión de las historias clínicas en papel y en formato electrónico (IANUS<sup>®</sup>) y de las aplicaciones informáticas de gestión farmacéutica para pacientes externos: Dippex<sup>®</sup> y Silicon<sup>®</sup>.

La adherencia (ADH) se definió como el grado de concordancia entre la conducta del paciente y las recomendaciones realizadas por el profesional sanitario en relación con la toma de medicación<sup>12</sup>. Utilizando la información del registro de dispensaciones, se calculó la adherencia de cada paciente según la fórmula: (dosis totales dispensadas x 100)/dosis totales prescritas<sup>16</sup>. Se categorizó a los pacientes como "no adherentes" (si ADH <85%) o "adherentes" (si ADH  $\geq 85\%$ ), ya que este punto de corte se ha relacionado con la probabilidad de pérdida de respuesta al tratamiento<sup>17</sup>. También se calculó la adherencia media al tratamiento, considerando las adherencias superiores al 100% como 100%.

### Efectividad y seguridad

La variable principal de efectividad fue la tasa de respuesta al tratamiento en sus tres vertientes (hematológica, citogenética y molecular), definidas según criterios de The European LeukemiaNet (ELN) acorde al periodo de estudio y que se detallan a continuación<sup>11,14,18</sup>:

- La respuesta completa hematológica (RCH) se definió como la normalización en sangre periférica de los recuentos celulares, en ausencia de formas inmaduras y sin presencia de bazo palpable. La pérdida de RCH se definió como la aparición de alguno de los siguientes: leucocitos  $>20 \times 10^9/L$ , plaquetas  $> 600 \times 10^9/L$  o la presencia de formas inmaduras en al menos dos determinaciones analíticas consecutivas.

- La respuesta citogenética se graduó como: completa (RCyC) si había 0% de cromosomas Ph+ o parcial (RCyP) si había entre 1-35% Ph+, en al menos 20 metafases, medidos mediante análisis convencional del cariotipo. La pérdida de RCyC se definió como la aparición de cromosomas Ph+ en al menos dos determinaciones consecutivas.

- La respuesta molecular se determinó mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, cuantificando el nivel de transcritos BCR-ABL en sangre periférica medido en la escala internacional (IS). Se catalogó como: respuesta molecular mayor (RMM) si BCR-ABL  $\leq 0.1\%$  IS o respuesta molecular completa (RMC) si los BCR-ABL indetectables. Actualmente se correspondería con RM4.0 si  $\leq 0.01\%$ , RM4.5 si  $\leq 0.0032\%$  o RM5.0 si  $\leq 0.001\%$  en la escala internacional. La pérdida de RMM se definió como la detección de transcritos BCR-ABL  $>0.1\%$  en sangre periférica en al menos dos test consecutivos.

Como variables secundarias se determinaron la SLP y SG, entendiéndose como progresión la muerte durante el tratamiento con imatinib o la transformación a FA ó FB según los criterios especificados por ELN<sup>14</sup>.

La seguridad fue evaluada mediante la aparición de efectos adversos (EA), siendo graduados los de tipo hematológico y bioquímico de acuerdo a la terminología Common Toxicity Criteria Adverse Events (CTCAE) v4.0. El porcentaje de pacientes que experimentó EA se calculó contando la primera aparición de un determinado EA en cada paciente.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS v19. Para la valoración de las variables continuas de distribución normal se utilizaron medias y desviación estándar (medianas y rangos para aquellas que no presentaban distribución normal), mientras que para las variables categóricas se utilizaron frecuencias y porcentajes. Las tasas de respuesta fueron estimadas como porcentajes de la mejor respuesta obtenida por los pacientes durante el seguimiento. Aquellos pacientes en los que no se realizaron análisis citogenéticos o moleculares fueron considerados como no respondedores. Las variables SLP y SG fueron analizadas según el método Kaplan-Meier.

### RESULTADOS

#### Pacientes y tratamiento

Se incluyeron en el estudio un total de 39 pacientes, cuyas características basales se describen en la tabla 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento con imatinib fue de 0,7 (0-56,9) meses. El 25,6% de los pacientes habían recibido tratamiento con IFN en primera línea. La dosis media administrada de imatinib fue de 436,6 (358-707) mg/día y la mediana de duración del tratamiento fue de 50,6 (1,3-171,4) meses. En el momento del análisis continuaban recibiendo tratamiento 17 (43,6%) pacientes, mientras que en 18 (46,1%) pacientes se había suspendido el tratamiento por los siguientes motivos: 11 (28,2%) falta ó pérdida de efectividad, 5 (12,8%) efectos adversos y 2 (5,1%) por otras causas. Además, 3 (7,7%) pacientes fallecieron durante el tratamiento y se produjo 1 (2,6%) pérdida de seguimiento. Se detectaron mutaciones en 4 de los pacientes a los que se suspendió el tratamiento por falta o pérdida de efectividad: His361Ser, Met244Val, Met318Val y Met370Thr. La progresión a FA ocurrió en 2 (5,1%) pacientes y no hubo ninguna progresión a FB.

La adherencia media al tratamiento fue de 94,9% (59,0-100,0%). Se identificaron como adherentes un 92,3% de pacientes.

#### Efectividad

La tabla 2 muestra la tasa acumulada de respuesta al tratamiento. Las tasas de respuesta alcanzadas con imatinib fueron: 100% RCH, 84,6% RCyC y 66,7% RMM. De estos pacientes, 1 (2,6%) perdió la RCH, 7 (21,1%) perdieron la RCyC y 14 (53,8%) perdieron la RMM.

La mediana de tiempo necesario para alcanzar las respuestas fue: 0,7 (0,1-6,9) meses para RCH, 8,1 (2,8-34,2) meses para RCyC y 15,8 (3,2-124,8) meses para RMM. La mediana de duración de RCyC y RMM fue de 31,3 (0,3-153,1) y 40,6 (4,5-153,1) meses respectivamente. La figura 1 muestra las curvas de SLP y SG de los pacientes tratados con imatinib. Las tasas de SLP y SG a los 8 años fueron de 94,4% (IC95%: 86,9-100,0) y 94,4% (IC95%: 87,3-100,0) respectivamente.

Un total de 11 (28,2%) pacientes precisaron escalada de dosis por falta/pérdida de efectividad citogenética (27,3%), molecular (45,5%) o ambas (27,3%).

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Variable	Pacientes incluidos (n = 39)
<b>Edad (años)</b>	
Mediana (rango)	57 (21-88)
≥65 años: n (%)	14 (35,9)
<b>Sexo: no. (%)</b>	
Hombres	24 (61,5)
Mujeres	15 (38,5)
<b>ECOG: no. (%)</b>	
0	16 (41,0)
1	4 (10,3)
<b>Índice de Sokal: no. (%)</b>	
Bajo	14 (35,9)
Intermedio	11 (28,2)
Alto	5 (12,8)
<b>Tratamiento previo con IFN-α: no. (%)</b>	
	10 (25,6)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IFN-α: interferón alfa.

Tabla 2. Tasa acumulada de mejor respuesta al tratamiento con imatinib

Respuesta	(n = 39)
RCH	39 (100,0%)
RCyC	33 (84,6%)
RCyP	4 (10,3%)
RMM	26 (66,7%)
RM4.0	14 (35,9%)
RM4.5	10 (25,6%)
RM5.0	0 (0,0%)

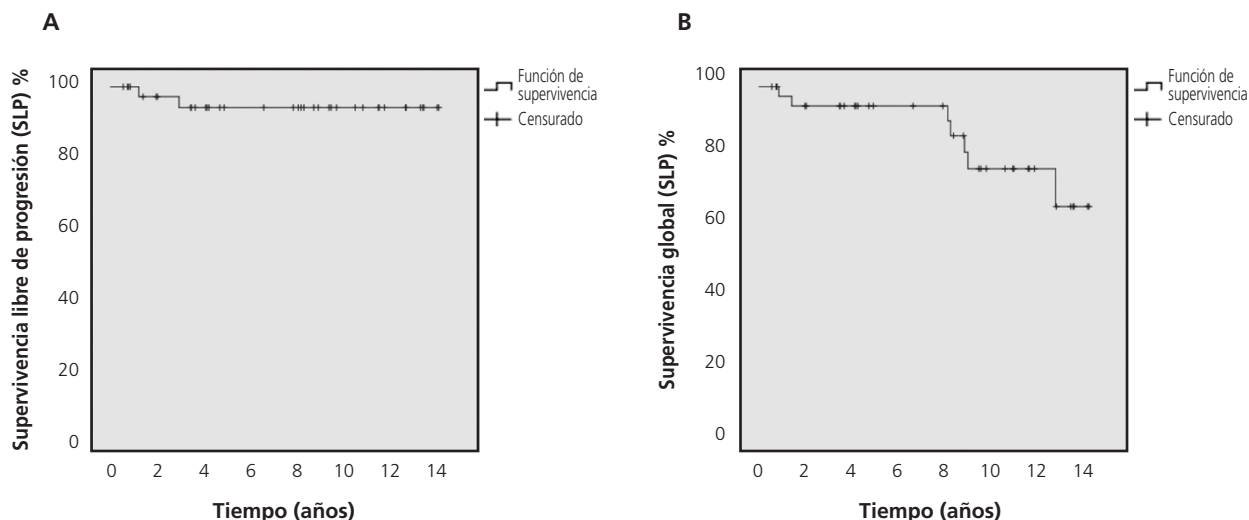
RCH: respuesta completa hematológica; RCyC: respuesta completa citogenética; RCyP: respuesta citogenética parcial; RMM: respuesta molecular mayor; RM4.0: respuesta molecular 4.0; RM4.5: respuesta molecular 4.5; RM5.0: respuesta molecular 5.0.

#### Seguridad

Todos los pacientes experimentaron algún tipo de EA (Tabla 3), que generalmente fueron reversibles cuando se manejaron con tratamiento de soporte adecuado. Los EA fueron más frecuentes los primeros años de tratamiento, produciéndose un 74,2% durante los dos primeros años de tratamiento. Se produjo un pequeño porcentaje de EA hematológicos grado 3-4: 4 pacientes (10,3% del total) experimentaron neutropenia grado 3-4 y 2 (5,1%) trombopenia grado 3. Los EA de tipo no hematológico más frecuentes fueron: edemas (53,8%), dolor músculo-esquelético (43,6%) y calambres (38,5%).

Motivado por los EA se realizaron 8 interrupciones temporales del tratamiento (37,5% por toxicidad hematológica y 62,5% no hematológica) en 6 pacientes y se llevaron a cabo reducciones de dosis (50% de causa hematológica, 50% no hematológica) en 4 pacientes.

Hubo 3 fallecimientos (7,7%) durante el tratamiento con imatinib no relacionados con el fármaco: uno por infección respiratoria, otro por fibrosis pulmonar y otro por adenocarcinoma de próstata metastásico.

**Figura 1. Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) estimadas por Kaplan Meier**

La tasa estimada de SLP a 8 años fue de 94,4% (IC95%: 86,9-100,0), considerándose como progresión la muerte por cualquier causa, la transformación a fase acelerada o blástica. La tasa estimada de SG a 8 años fue de 94,4% (IC95%: 87,3-100,0), que disminuyó a 65,4% (IC95%: 44,9-95,3) a los 14 años.

## DISCUSIÓN

Diferentes estudios llevados a cabo con imatinib en LMC han demostrado su capacidad para alterar el curso natural de la enfermedad logrando altas tasas de respuesta con un aceptable perfil de seguridad<sup>4,8-10</sup>. En el presente estudio se ha evaluado el comportamiento de imatinib en condiciones reales de utilización. Nuestros pacientes fueron ligeramente mayores respecto al estudio IRIS de imatinib, con una mediana de edad 57 vs 50 años y un 35,9% de pacientes  $\geq 65$  años vs 20,6% de pacientes  $\geq 60$  años<sup>4</sup>. La mayoría de los pacientes fueron tratados con la dosis estándar de 400 mg (dosis media del estudio 436,6 mg/día) durante una mediana de 50,6 (1,3-171,4) meses.

En cuanto a las variables de efectividad, las tasas de respuestas observadas en nuestro estudio coinciden con los datos reportados en el seguimiento a 5 años del estudio IRIS (SG 94,4% vs 89,0%, SLP 94,4% vs 93,0%, RCH 100,0% vs 98,0%, RCyC 84,6% vs 87,0% y RMM 66,7% vs 65,0%)<sup>8</sup>. La respuesta molecular de nuestros pacientes fue profunda (35,9% RM4.0 y 25,6% RM4.5) y ligeramente inferior a la encontrada en los datos actualizados de los estudios DASISION a 4 años (42,0% RM4.0 y 30,0% RM4.5) y ENESTnd a 5 años (31,0% RM4.5)<sup>19,20</sup>. El porcentaje hallado de pacientes que continúan tratamiento con imatinib a los 4 años en nuestro estudio (43,6%), se diferencia del de otros trabajos que apuntan que esta cifra es del 69% a los 5 años<sup>8</sup>.

Entre las posibles causas de pérdida de efectividad se encuentran, por una parte la aparición de resistencias y por otro lado la falta de adherencia.

El desarrollo de mutaciones de resistencia a ITK en el dominio quinasa de BCR-ABL es, en general minoritario, pero puede suponer el 50% de los casos cuando nos referimos a pacientes con fracaso terapéutico y progresión de la enfermedad<sup>3,11</sup>. El análisis mutacional de nuestra muestra reveló que el 10,3% de los pacientes presentaban mutaciones, de las que solo una (Met244Val) se había reportado anteriormente como positiva para sensibilidad intermedia a imatinib<sup>21</sup>. Se desconoce la implicación clínica del resto de mutaciones identificadas.

La falta de adherencia al tratamiento es otra de las posibles causas de falta de respuesta<sup>22</sup>. Comparar estudios de adherencia resulta complicado debido a los diferentes métodos de medida empleados para estimarla<sup>23,24</sup>. Para nuestra población se estimó mediante el registro de dispensaciones una ADH media de 94,9%, mejor que el 90,9% obtenido por el estudio ADAGIO a través de la escala Basel Assessment of Adherence Scale (BAAS)<sup>12</sup>. Sin embargo, fue ligeramente inferior a la experiencia de Marin (98,0%) o Ibrahim (97,6%), donde la medida se efectuó a través de dispositivos microelectrónicos que registraban la apertura de los frascos de medicación, sistema que puede reflejar mejor el verdadero comportamiento de los pacientes<sup>13,17</sup>.

A pesar del elevado porcentaje de EA registrado, el tratamiento fue aceptablemente tolerado en la mayoría de los casos, ya que solo ocasionó la suspensión del tratamiento en un 12,8% de los pacientes. Aunque este porcentaje resultó muy superior al 3% notificado por el estudio pivotal, probablemente se pueda atribuir a la falta de alternativas terapéuticas que había en aquella época para el tratamiento de la LMC<sup>25</sup>. La mayoría de los EA fueron manejables con tratamiento de soporte adecuado, interrupciones ó reducciones temporales de dosis. El perfil de toxicidad del fármaco se corresponde con experiencias previamente publicadas. En cuanto a los EA de tipo no hematológico más frecuentes, comparado con los pacientes del estudio IRIS, edema y calambres tuvieron una incidencia similar, pero las náuseas fueron menos frecuentes, posiblemente por no quedar documentados en la historias clínicas. Por contra, identificamos un mayor impacto de dolor músculo-esquelético, probablemente debido a que se cuantificó conjuntamente con artralgias y mialgias, mientras que en el mencionado estudio se reportaron desglosados. Coincidiendo con otros estudios, los EA de grado 3-4 de tipo hematológico fueron los más frecuentes, siendo la neutropenia el más común de este tipo. En nuestro estudio se produjo 1 caso (2,6%) de insuficiencia cardíaca congestiva, un EA raro pero potencialmente grave<sup>6</sup> que provocó la hospitalización del paciente y la suspensión definitiva del tratamiento.

Este estudio está sujeto a las limitaciones inherentes a las revisiones retrospectivas, ya que las bases de datos pueden carecer de los datos precisos. Se utilizó únicamente la información de los registros de dispensación, el cual puede sobreestimar la adherencia, ya que recoger la medicación en la farmacia no implica necesariamente tomarla. Sin embargo, identifica de manera inequívoca a aquellos pacientes no adherentes, ya que si no acuden a recoger la medicación es imposible que puedan tomarla. No se pudieron demostrar diferencias estadísticamente significativas en la respuesta al tratamiento entre pacientes adherentes y no adherentes, debido al reducido tamaño de la muestra y a la falta de proporcionalidad entre el número de pacientes adherentes (33) y no adherentes (3). Existe amplio debate en cuanto a la posibilidad de interrumpir el tratamiento con imatinib en un futuro, tal y como se han planteado algunos autores, en pacientes altamente seleccionados con respuesta molecular profunda<sup>11,26</sup>. Sin embargo, parece existir cierto consenso en cuanto a la necesidad de alcanzar RM4.5 durante al menos 2 años consecutivos y a que no se recomienda al margen de ensayos clínicos<sup>27</sup>. En nuestra cohorte, uno de los pacientes, que acababa de alcanzar RM4.5, tuvo que abandonar el tratamiento con imatinib en junio de 2012 por anemia persistente. Permaneció sin tratamiento desde entonces y continúa en RM4.5.

En conclusión, imatinib ha demostrado una notable efectividad, con una elevada tasa de respuestas, que además fueron duraderas. Se constata así el beneficio del tratamiento en práctica clínica habitual, ya que los resultados obtenidos en nuestro estudio sugieren perfiles de efectividad, seguridad y adherencia similares a aquellos encontrados en la literatura científica.

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

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M and the European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2007;370(9584):342-350. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61165-9.
2. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and Cytogenetic Responses to Imatinib Mesylate in Chronic Myelogenous Leukemia. *N Engl J Med*. 2002;346(9):645-52. DOI: 10.1056/NEJMoa011573.
3. Kantarjian HM, Cortes J, La Rosée P, Hochhaus A. Optimizing therapy for patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Cancer*. 2010; 116(6):1419-30. DOI: 10.1002/cncr.24928.
4. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(11): 994-1004. DOI: 10.1056/NEJMoa022457.

**Tabla 3. Efectos adversos relacionados con el tratamiento con imatinib**

Efectos adversos	Cualquier grado: n (%)	Grado 3-4 (G3-4): n (%)
<b>Hematológicos</b>		
Anemia	25 (64,1)	0 (0)
Neutropenia	10 (25,6)	4 (10,3)
Trombocitopenia	8 (20,5)	2 (5,1)
<b>Alteraciones bioquímicas</b>		
Descenso fosfato	17 (43,6)	4 (10,3)
Aumento CREA	9 (23,1)	0 (0)
Aumento ALT	8 (20,5)	1 (2,6)
Aumento FAL	7 (17,9)	0 (0)
Aumento AST	6 (15,4)	1 (2,6)
Aumento BIL	4 (10,3)	0 (0)
Descenso calcio	4 (10,3)	0 (0)
Descenso potasio	3 (7,7)	0 (0)
Descenso sodio	2 (5,1)	1 (2,6)
Aumento úrico	1 (2,6)	0 (0)
<b>No hematológicos</b>		
Edema superficial	21 (53,8)	
Dolor músculo-esquelético	17 (43,6)	
Calambres	15 (38,5)	
Fatiga	11 (28,2)	
Náuseas	11 (28,2)	
Diarrea	9 (23,1)	
Dolor abdominal	8 (20,5)	
Vómitos	7 (18,0)	
Alteraciones piel	7 (18,0)	
Prurito	6 (15,4)	
Cefalea	4 (10,3)	
Rash	3 (7,7)	
Pérdida de peso	2 (5,1)	
Mucositis	1 (2,6)	1 (2,6)
Estreñimiento	1 (2,6)	
Insuficiencia cardiaca congestiva	1 (2,6)	

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; CREA: creatinina; BIL: bilirrubina; FAL: fosfatasa alcalina.

5. Akwa F, Liesveld J. Surrogate end points for long-term outcomes in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(10):2103-2111. DOI: 10.3109/10428194.2013.772607.
6. von Bubnoff N, Duyster J. Chronic Myelogenous Leukemia. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2010;107(7):114-21. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0114.
7. Albanell-Mestres J. Telomerasa: regulación, diana terapéutica y significado clínico en neoplasias humanas. Barcelona: Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona (UAB); 2000.
8. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian HM, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2408-2417. DOI: 10.1056/NEJMoa062867.
9. O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP, Radich JP, et al. International Randomized study of Interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: sustained survival, low rate of transformation and increased rate of



Major Molecular Response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CMLCP) treated with Imatinib (IM) [abstract]. *Blood*. 2008;112(11):186. Abstract no. 186.

10. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib [abstract]. *Blood*. 2009;114(22):1126. Abstract no. 1126.

11. 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. DOI: 10.1182/blood-2013-05-501569.

12. Noens L, van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachée P, Berneman Z, 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. DOI: 10.1182/blood-2008-12-196543.

13. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2381-2388. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.3087.

14. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006;108(6):1809-1820. DOI: 10.1182/blood-2006-02-005686.

15. 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):789-99.

16. González-Rosa V, Gutiérrez-Nicolás F, Gavira-Moreno R, Viña-Romero MM, Moreno-Carvajal T, Gázquez-Pérez R. Adherencia y toxicidad de los inhibidores de la tirosinquinasa en leucemia mieloide crónica. *Farm Hosp*. 2013;37(6):434-440. DOI: 10.7399/FH.2013.37.6.775.

17. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Szydlo R, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood*. 2011;117(14):3733-3736. DOI: 10.1182/blood-2010-10-309807.

18. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):6041-6051. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.0779.

19. Cortes JE, Kim D-W, Shah NP, et al. Four-Year (Yr) Follow-Up Of Patients (Pts) With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP) Receiving Dasatinib Or Imatinib: Efficacy Based On Early Response [abstract]. *Blood*. 2013;122(21):653. Abstract no. 653.

20. Larson RA, Kim D-W, Jootar S et al. ENESTnd 5-year (y) update: Long-term outcomes of patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with frontline nilotinib (NIL) versus imatinib (IM) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2014;32(suppl):5s. Abstract no. 7073.

21. La Rosée P, Deininger MW. Resistance to Imatinib: mutations and beyond. *Semin Hematol*. 2010;47(4):335-343. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2010.06.005.

22. Santoleri F, Sorice P, Lasala R, Rizzo RC, Costantini A. Patient adherence and persistence with Imatinib, Nilotinib, Dasatinib in clinical practice. *PLoS One*. 2013;8(2):e56813. DOI: 10.1371/journal.pone.0056813.

23. McCue DA, Lohr LK, Pick AM. Improving adherence to oral cancer therapy in clinical practice. *Pharmacotherapy*. 2014;34(5):481-494. DOI: 10.1002/phar.1399.

24. Oehler VG. Update on current monitoring recommendations in chronic myeloid leukemia: practical points for clinical practice. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:176-183. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.176.

25. Jabbour E, Lipton JH. A critical review of trials of first-line BCR-ABL inhibitor treatment in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(6):646-656. DOI: 10.1016/j.clml.2013.05.012.

26. Mahon F-X, Réa D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1029-1035. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70233-3.

27. Falchi L, Kantarjian HM, Wang X, Verma D, Quintás-Cardama A, O'Brien S, et al. Significance of deeper molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase treated with tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*. 2013;88(12):1024-1029. DOI: 10.1002/ajh.23560.