

Leucemia mieloide crónica: ¿Es posible la remisión libre de tratamiento fuera de ensayos clínicos?

Chronic Myeloid leukemia:
Is treatment-free remission possible outside of clinical trials?

Pavlovsky C^{id}, Tannuri R.K.^{id}

FUNDALEU, Buenos Aires, Argentina.

cpavlovsky@fundaleu.org.ar

Fecha recepción: 3/12/2023

Fecha aprobación: 21/12/2023



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 n° 3: 57-65
Septiembre - Diciembre 2023

Palabras claves: LMC,
Discontinuación,
Mundo Real.

Keywords: CML,
TFR,
Real World.

Resumen

La obtención de respuestas moleculares profundas para considerar la discontinuación de tratamiento, es hoy uno de los objetivos en leucemia mieloide crónica (LMC). El beneficio se asocia no solo a la mejoría en la calidad de vida de los pacientes, sino también al impacto de independizarse de un tratamiento crónico y sus secuelas tardías. Del total de pacientes con LMC, un grupo muy selecto logrará permanecer de por vida sin tratamiento, ya que un 30% de los pacientes podrán cumplir criterios para discontinuar y de ellos el 50% presentará recurrencia de la enfermedad.

A pesar de que numerosos protocolos de investigación han demostrado que la discontinuación es posible y segura en pacientes que han obtenido respuestas moleculares profundas y sostenidas, los

mismos no reflejan cohortes de la vida real y sus resultados no son aplicables a todos los pacientes. La condición ideal para llevar a cabo la discontinuación en nuestra región, es bajo un protocolo de investigación, sin embargo, ciertas condiciones empujan a realizarlo fuera del mismo. Las condiciones irremplazables a considerar al momento de discontinuar el tratamiento en la práctica clínica son: asegurar la realización de un monitoreo molecular en escala internacional, seriado post discontinuación adaptado a las recomendaciones o guías publicadas. Asegurar que se cumplan todos los criterios recomendados para discontinuar sin riesgos. Dedicar tiempo para explicar al paciente los pros y contras de la discontinuación. Aunque el monitoreo molecular secuencial es crítico para detectar pacientes con recaída, la predicción de la precisión continúa siendo un desafío.

Pocos datos hay en la actualidad respecto al posible papel contribuyente del sistema inmunológico en pacientes que logran una respuesta molecular profunda con inhibidores de tirosina quinasa (ITQ).

El alto costo de los ITQ, su tratamiento prolongado y el aumento de la sobrevida con el consiguiente incremento de la prevalencia de la enfermedad, tienen un alto impacto financiero. En nuestra región, es imposible hablar de discontinuar el tratamiento en LMC, si no se considera al monitoreo molecular como la principal herramienta que se debería garantizar al paciente desde su diagnóstico, seguimiento y post discontinuación. Considerar el redireccionamiento de los recursos ahorrados al tratamiento para cubrir esta necesidad insatisfecha, es hoy un tema no resuelto en Argentina.

Abstract

Obtaining deep molecular responses to consider treatment discontinuation is today one of the objectives in chronic myeloid leukemia (CML). The benefit is associated not only with improvement in patients quality of life, but also with the impact of becoming independent from a chronic treatment and its late adverse events. Of the total number of patients with CML, a very select group will be able to remain in treatment free remission (TFR). Only 30% of patients will be able to meet the criteria for discontinuation and of them, 50% will present a recurrence of the disease.

Although clinical trials have demonstrated that discontinuation is possible and safe in patients who have obtained deep and sustained molecular responses, they do not reflect real-life cohorts and their results are not applicable to all patients. The ideal condition to carry out discontinuation in our region is under a research protocol, however, certain conditions push it to be carried out outside of it. The irreplaceable conditions to consider when discontinuing treatment in clinical practice are: ensuring the performance of serial post-discontinuation molecular monitoring on an international scale adapted to published recommendations or guidelines. Ensure that all recommended criteria are met for safe discontinuation. Take time to explain the patient the pros and cons of discontinuation. Although sequential molecular monitoring is critical for detecting patients with relapse, prediction accuracy remains

a challenge. There is currently little data regarding the possible contributing role of the immune system in patients who achieve a deep molecular response with tyrosine kinase inhibitors (TKI).

The high cost of TKIs, their prolonged treatment and the increase in patients survival with the consequent increase in the prevalence of the disease, have a high financial impact. In our region, it is impossible to talk about discontinuing treatment in CML if molecular monitoring is not considered as the main tool that should be guaranteed to the patient from diagnosis, follow-up and post-discontinuation. Considering the redirection of saved resources to treatment to cover this unmet need is today an unresolved issue in Argentina.

Introducción

El pronóstico y expectativa de vida de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) ha mejorado inmensamente con los inhibidores de tirosina quinasa (ITQ), logrando una sobrevida cercana a la de la población general. Entre un 15%-20% de las leucemias del adulto corresponden a LMC¹. Ocurren de 1 a 2 casos cada 100.000 personas por año². Debido al éxito del tratamiento con ITQ la mortalidad se redujo globalmente, por lo tanto, la prevalencia va aumentando a lo largo de los años. Esto debe ser considerado al implementar estrategias en salud, futuros estudios clínicos y al intentar discontinuar el tratamiento. Una proyección anticipada sobre la prevalencia de la LMC para el año 2050, estima más de 180.000 LMC en países como Estados Unidos³. En Argentina no contamos con datos para inferir este número aún. Teniendo en cuenta el tratamiento prolongado que reciben estos pacientes, se presentan nuevos desafíos en el manejo de esta enfermedad para reducir los eventos adversos, el alto impacto económico y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El tratamiento con ITQ se asocia a altas tasas de respuesta, sin embargo, se observa un impacto en la calidad de vida de los pacientes a consecuencia de los eventos adversos producidos por el mismo. Tanto los eventos severos como aquellos no severos pero que persisten en el tiempo, impactarán indirectamente en la obtención de respuestas óptimas, ya que en la mayoría de los casos hay interrupciones transitorias del tratamiento. Esto repercute no solo

en el paciente individual sino también en el gasto en el sistema de salud. Si mencionamos que 30% de los pacientes con LMC podrán cumplir criterios para discontinuar y de ellos el 50% presentará recurrencia de la enfermedad, en la realidad un grupo muy selecto logrará permanecer de por vida sin tratamiento. Uno de los mayores logros de estos tratamientos es la posibilidad de obtener respuestas óptimas como son la respuesta molecular mayor (RMM) y la respuesta molecular profunda (RMP)⁴. Definimos RMM a una reducción de transcritos BCR-ABL de al menos 3 log: BCR::ABL <0.1% estandarizado en escala internacional, obtenerla es el primer objetivo hacia un resultado favorable en sobrevida libre de progresión y sobrevida global. La RMP se define por la reducción en la carga leucémica de 4 log (RM 4.0), 4.5 log (RM 4.5) y 5 log (RM 5.0). A pesar de que se considera a ambas respuestas como óptimas, hay una gran diferencia entre ambas, ya que solo la persistencia en el tiempo de RMP es la única que nos diferenciará a aquellos pacientes que cumplen con criterios para discontinuar el tratamiento. Obtener una RMP es un objetivo de tratamiento, que si persiste en el tiempo embarcaría al paciente en el camino posible de la discontinuación. No alcanzar una RMP no se considera una falla al tratamiento con ITQ ni una respuesta subóptima. Por lo tanto, es determinante clarificar que no se recomienda rotar tratamientos con ITQ, con el objetivo de perseguir la RMP. En la práctica, se recomienda seguir las guías de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH), ya que describen claramente, la necesidad de cambio de tratamiento ante una falla si no se logran los objetivos de respuesta.

A pesar de la evolución favorable con los ITQ, todavía no se ha logrado erradicar a la célula madre leucémica, por tal motivo, las recomendaciones para discontinuar el tratamiento deben llevarse a cabo bajo estrictos controles clínicos y moleculares. Las recomendaciones internacionales como European Leukemia Net (ELN)⁵, de Latinoamérica como Latin American Leukemia Net (LALNET)⁶ y Nacionales SAH 2023⁷ describen los criterios para llevar a cabo una discontinuación segura minimizando el riesgo. La condición ideal para llevar a cabo la discontinuación, es bajo un protocolo de investigación, sin embargo, ciertas condiciones empujan a realizarlo fuera del mismo. Para ello se deberán considerar

como mínimo ciertas condiciones para proteger al paciente.

A pesar de que numerosos protocolos de investigación han demostrado que la discontinuación es posible en pacientes que han obtenido respuestas moleculares profundas y sostenidas, los mismos no reflejan cohortes de la vida real y sus resultados no son aplicables a todos los pacientes, planteando varios interrogantes respecto a la adaptación de este objetivo en la práctica clínica.

Los estudios publicados sobre discontinuación de tratamiento han demostrado que los ITQ pueden discontinuarse de manera segura pero solo en un selecto grupo de pacientes podrá alcanzar RMP⁸. Diversos protocolos internacionales como STIM⁹ o EURO-SKI¹⁰ describieron que aproximadamente un 40%-60% de los pacientes que discontinúan el tratamiento, logra mantener la RMP a 2 años, presentándose una recurrencia de la enfermedad principalmente dentro de los primeros 6 meses, no obstante estos pacientes logran recuperar la RMP con la reintroducción del tratamiento.

En el estudio francés A-STIM¹¹, la pérdida de RMM (BCR::ABL¹⁵ >0.1%) una única vez, fue condición para reinicio de tratamiento, la tasa de RLT fue de 61% a 3 años y 46% a 7 años. La mediana de seguimiento fue de 6.5 años, 14% presentaron recurrencia molecular (RecM) luego de 2 años. La duración del tratamiento con ITQ y la duración de RM4 se asociaron con una tasa más alta de remisión libre de tratamiento (RLT) a los 7 años en el análisis multivariado. El riesgo de Sokal y el ITQ usado previamente (IM versus ITQ de segunda generación (2G) no influyeron en la tasa de RLT. Posterior a 2 años, la tasa de RecM tardía fue del 18% y se produjo en los pacientes con fluctuaciones persistentes en su PCR. Fueron aquellos con una RLT con valores fluctuantes de enfermedad residual mínima por debajo del umbral de RMM (al menos 2 mediciones consecutivas >0,0032% y/o pérdida de RM4 en al menos 1 ocasión), estos pacientes fueron categorizados como casos con remisión molecular fluctuante (FlucRM). Todos los demás pacientes se clasificaron como no FlucRM. Usando esta definición, el 55% de los pacientes tenían FlucRM, mientras que el 45% no. Los 9 pacientes con recaídas tardías tenían remisiones moleculares inestables. El aumento de los valores de enfermedad mínima residual (EMR) fue lento en los

pacientes que experimentaron RecM tardía en comparación con aquellos que experimentaron RecM temprana. Las probabilidades de permanecer en RLT a largo plazo para pacientes con FlucRM versus pacientes sin FlucRM fueron del 100% y 65,4% (IC del 95%, 42,3-81), respectivamente ($P = 0,003$). Estos datos refuerzan la importancia del seguimiento molecular mandatorio en pacientes en RLT.

En el análisis del estudio francés EURO SKI¹², 755 pacientes con LMC discontinuaron ITQ, con una mediana de 27 meses. La sobrevida libre de recaída molecular fue de 61% a 6 meses y 50% a 24 meses. 49% perdieron RMM post discontinuación, 1% muertes por causas no relacionadas a la LMC, 2% reiniciaron tratamientos en RMM. 2 pacientes presentaron pérdidas de RMM a pesar de reiniciar ITQ. La duración de tratamiento y obtención de RMP más prolongadas se asociaron a una mayor probabilidad de mantener una RMM a 6 meses.

El estudio Argentino AST-2018, en el análisis de 46 pacientes con LMC, mostró una tasa de RLT de 65% a 24 meses. Todos reiniciaron el mismo ITK previo a la interrupción, el 100% (15/15) recuperó RMM, mediana de tiempo de 2,8 meses (rango 1-7,7). Ningún paciente presentó progresión o muerte. En el seguimiento extendido con una mediana de 47 meses, se observaron 2 nuevas recaídas, reforzando la necesidad de un monitoreo molecular continuo a lo largo de toda la vida del paciente.

El monitoreo molecular: ABC para el manejo de la LMC en esta era

Alcanzar los objetivos en LMC requiere de un monitoreo cuidadoso y estricto de la enfermedad. El estudio observacional europeo SIMPLICITY^{13,14}, describe la evolución de 1242 pacientes con LMC en fase crónica en tratamiento con ITQ en 1ra línea en la práctica clínica con el objetivo de entender el comportamiento y evolución de esta población tratada fuera de estudios clínicos. El 81% presentaban comorbilidades, sin embargo, la elección del tratamiento se basó en la eficacia futura. El monitoreo genético y molecular fue realizado en 36% de los pacientes a 3 meses, 82% a 6 meses y 95% a 12 meses, a 5% no se le realizó monitoreo. El monitoreo se llevó a cabo mayormente en centros académicos comparado con la práctica habitual. Se observó una mediana de 2 pruebas citogenéticas y 2 moleculares por año en un periodo de 3 años. Demostrando que

durante el 1er año de tratamiento el monitoreo de la respuesta clínica no se realizó según las recomendaciones o guías de LMC. Este estudio describe que las recomendaciones de ELN y National Comprehensive Cancer Network (NCCN), no se reflejaban en la práctica habitual, impactando en la tasa de progresión de enfermedad y muertes. La ausencia del monitoreo molecular temprano durante el 1er año de tratamiento, entendiendo como tal a la realización de estudios moleculares cada 3 meses hasta lograr respuestas profundas, podría ser sinónimo de realizar un tratamiento a ciegas. El seguimiento de la cinética molecular es una guía de la evolución del transcripto BCR::ABL en el tiempo, que permite determinar falla al tratamiento y cambio del mismo.

Asimismo, realizar estudios moleculares cada 6 meses en pacientes que han logrado RMP, permitirá considerarlos para futuros estudios de discontinuación. Por lo tanto, en la actualidad, si no se cumple un monitoreo molecular en los tiempos adecuados, no se podrá asegurar la respuesta apropiada al tratamiento, y por ende un cambio en el mismo de ser necesario, con alto impacto en la evolución del paciente.

Monitoreo de respuesta en la vida real

Las guías o recomendaciones publicadas sobre discontinuación de tratamiento están basadas en datos de estudios clínicos, sin embargo, la evidencia de la vida real debería también ser evaluada para optimizar y validar estas recomendaciones.

Uno de los principales desafíos en la práctica de rutina es cumplir con un monitoreo molecular óptimo. Los datos obtenidos de gran cantidad de pacientes tratados en la práctica habitual, fuera de un estudio clínico, son extremadamente útiles para optimizar tratamiento. Esto se refleja en el análisis del estudio observacional con intención de tratar realizado en pacientes con LMC en Francia¹⁵. A 4 años de seguimiento, la incidencia acumulada de RMM, RM 4.0, RM 4.5, RM 5.0 fue 77,3%, 49,3%, 30,2% y 18,6% respectivamente. El análisis de cada subgrupo confirmó mayor eficacia de ITK 2G para alcanzar RMP. En el análisis multivariado el score de alto riesgo (ELTS) y la respuesta molecular a 6 meses se relacionaron al riesgo de no alcanzar RM 4.5 y RM 5.0 basados en el nivel de transcritos BCR::ABL IS. El 30% de los pacientes analizados reunían los criterios para discontinuar el ITQ (>5 años en ITQ y RMP en los últimos

2 años), pero solo 38% suspendieron el tratamiento. De estos pacientes, 31.5% presentaron recurrencia de enfermedad, 52% de ellos antes de los 6 meses de discontinuación, 24% en el segundo semestre, 14% durante el 2do año y 10% posterior a los 24 meses. El análisis multivariado identificó las variables como edad y duración de tiempo en ITQ como factores predictores que se correlacionan positivamente con mantener la remisión libre de tratamiento. Recaídas tardías > 6 meses, fueron más frecuentes en pacientes con el transcripto e14a2 BCR::ABL (b3a2). Los pacientes que discontinuaron ITQ, antes de los 5 años de tratamiento presentaron mayor tasa de recaídas (52.6% vs 26%; p=0.040). La incidencia acumulada de RMM, RM 4.0, RM 4.5, RM 5.0 confirmó una cinética de respuesta más rápida con ITK 2G. Respetar las recomendaciones o guías publicadas ayuda a dirigir la decisión de la discontinuación con cautela.

¿Es posible cumplir con un monitoreo molecular continuo y ordenado en pacientes que discontinúan tratamiento?

La respuesta cambia drásticamente según el lugar del mundo en que hacemos esta pregunta. ¿Como afrontan este desafío los países con menos recursos? El Registro Sueco, colectó datos retrospectivos sobre pacientes que habían discontinuado el ITQ en la práctica de rutina¹⁶. De los 584 pacientes en fase crónica incluidos en el registro, 128 (23%) discontinuaron el ITQ por alcanzar una RMP, y 107 (20%) por otras causas con una mediana de seguimiento de 9 años. De los pacientes en RMP, 49% reiniciaron el ITQ (38 pacientes dentro de un estudio clínico y 90 fuera de él). De los pacientes que discontinuaron tratamiento, a 24 meses 41% tuvieron que reiniciarlo.

La población de pacientes con una duración de tratamiento previo > 5 años desde el diagnóstico y una duración > a 3 años de la RM 4.0 previo a la discontinuación presentaron más baja probabilidad de reinicio de tratamiento.

Este registro afianza la importancia del monitoreo molecular continuo estandarizado en escala internacional y el reinicio inmediato del tratamiento luego de la pérdida de RMM para que la discontinuación sea segura y exitosa. No pudiendo descartar diferencias en el monitoreo molecular fuera o dentro de estudios clínicos, observando un monitoreo

más escaso y que posiblemente llevó a un informe tardío de la recaída molecular.

Países de altos ingresos como Suecia, consideran que la discontinuación del ITQ en LMC es posible y factible en la práctica de rutina siendo tan exitoso como dentro de un protocolo. Esto no sucede en países bajos y medianos ingresos, ya que hay múltiples desafíos a resolver.

La condición ideal para llevar a cabo la discontinuación en nuestra región, es bajo un protocolo de investigación, sin embargo, ciertas condiciones empujan a realizarlo fuera del mismo. (Guías SAH 2023). Para ello se deben considerar las siguientes condiciones mínimas para proteger al paciente, sin las cuales proponer una discontinuación es imposible y riesgosa ya que no se ha logrado erradicar a la célula madre leucémica.

Condición 1: Asegurar que se pueda realizar el monitoreo molecular seriado post discontinuación

La cuantificación del transcripto BCR::ABL es fundamental para el seguimiento molecular de los pacientes. Para poder afirmar que el paciente continúa en RMM, primero debo asegurar el monitoreo molecular seriado que deberá realizarse mensualmente los primeros 6 meses, y luego cada 2-3 meses indefinidamente. Si se confirma pérdida de RMM, se debe reinstaurar inmediatamente el ITQ y continuar realizando estudios moleculares cada 2-3 meses hasta volver a alcanzar RMP.

El monitoreo frecuente, como describen las recomendaciones luego de la discontinuación no ha sido aceptado completamente por las autoridades sanitarias, obras sociales o servicios de salud. Esto motiva al médico a evitar discontinuar por carecer de medios para un monitoreo seguro o por el contrario decide discontinuar sin el monitoreo molecular indicado con gran riesgo para el paciente por carecer de la herramienta de alerta para el reinicio del tratamiento.

Condición 2: Asegurar que el monitoreo molecular se realice en un laboratorio estandarizado en escala internacional.

El monitoreo molecular mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR) para medir los niveles de transcriptos BCR::ABL es un método, preciso y sensible para monitorear la dinámica de la enfermedad residual a

lo largo del tiempo. Para permitir la evaluación de la respuesta molecular profunda generalmente definida como RM4 o más profunda (independientemente de si se detecta BCR::ABL1 o no), es importante que los laboratorios utilicen pruebas que puedan detectar RM4.5 en la mayoría de las muestras clínicas. Para las pruebas desarrolladas en el laboratorio, es necesario revalidar el factor de conversión (FC) a veces anualmente. La revalidación del FC se puede realizar mediante el intercambio de muestras con un laboratorio de referencia, reactivos secundarios calibrados o utilizando muestras almacenadas con valores IS conocidos. Los laboratorios con ensayos

inestables tienden a tener un desempeño deficiente, con FC que a menudo no logran validar. Además de centrarse en maximizar la estabilidad del ensayo, es importante garantizar que tanto BCR::ABL1 como el gen de referencia elegido se amplifiquen con eficiencias comparables. Las diferencias en la eficiencia de la amplificación de qPCR pueden dar como resultado una distorsión de la carga de enfermedad estimada tanto en niveles altos como bajos.

Condición 3: Asegurar que se cumplan todos los criterios recomendados para discontinuar sin riesgos.

Tabla 1. Criterios para discontinuar ITK en pacientes con LMC

	LALNET	SAH 2021	ELN
Fase al diagnóstico	Crónica	Crónica	Crónica
Tipo de Transcrito	b3a2(e14a2) o b2a2(e13a2). Isoforma típica de la proteína 210	b3a2(e14a2) o b2a2(e13a2). Isoforma típica de la proteína 210	b3a2(e14a2) or b2a2(e13a2). Isoforma típica de la proteína 210
Riesgo Sokal	Alto riesgo: deben ser informados del mayor riesgo de recaída molecular. Requiere atención especial		
Falla	Solo 2da línea debido a intolerancia	No falla previa	No falla a 1ra línea
Tratamiento con ITK	>5 años con ITK	>5 años con ITK	>4 años ITK 2G > 5 años ITK 1G
Profundidad de RMP	RM4.5	RM4.5	RM 4.0(>3 años) RM 4.5 (> 2 años)
Duración RM	>2 años	RM4.5 >2 años	>2 años si RM4.0 >3 años si RM4.0 >2 años si RM4.5
Monitoreo molecular en la etapa de TFR	Mes1-6 mensual Mes 6-12 cada 2-3 meses Cada 3 meses siempre	Mes1-6 mensual Mes 6-12 cada 2-3 meses Cada 3 meses indefinido	Mes1-6 mensual Mes 6-12 cada 2 meses Cada 3 meses siempre
Reinicio de ITK	Pérdida de RMM	Pérdida de RMM (>0.1%)	Pérdida de RMM
Otros aspectos	Resultados a las 2-3 semanas Consideraciones Psicosociales Aspectos farmacoeconomicos Síndrome de abstinencia al ITK		Resultados rápidos Comunicación Motivación Acuerdo del paciente a concurrir más seguido al centro

Condición 4: Asegurar tiempo para explicar al paciente los pros y contras de la discontinuación

Evaluar el perfil psicológico y social de cada paciente para poder determinar si será factible llevar a cabo la discontinuación. El riesgo de recurrencia de la enfermedad se debe explicar claramente, ya que se suspende el tratamiento, pero NO el monitoreo molecular. Entendiendo la importancia de realizar el monitoreo molecular en tiempo evitará que saltee estudios y tenga mayor control de su enfermedad.

Si bien cumpliendo estrictamente los criterios descritos anteriormente, la suspensión del tratamiento se considera segura y se tiende a alentar a los pacientes que reúnen dichos criterios a suspenderlo, es importante destacar que pese a ser extremadamente infrecuentes, existen casos de crisis blásticas en pacientes que se encontraban en RLT, y es importante comentar este hecho a los pacientes antes de la suspensión. Cabe destacar que el riesgo es muy bajo, teniendo en cuenta que solo contamos con aislados reportes de casos^{17,18} un único caso en el seguimiento extendido del estudio A-STIM¹⁹, y que estudios con gran número de pacientes como el EURO-SKI no han observado progresiones. Las escasas muertes reportadas en estudios de RLT no están relacionadas a la LMC. Si bien es difícil de estimar, según una carta al editor, el riesgo de crisis blástica en pacientes en RLT es de 0,1%, si bien se considera que puede ser aún menor si el monitoreo molecular es adecuado a lo largo del tiempo.

Esta consideración puede hacer que algunos pacientes no quieran discontinuar, considerando que se encuentran hace varios años con un tratamiento crónico, con buena calidad de vida y un pronóstico excelente.

Mecanismos subyacentes a la remisión libre de tratamiento

Aunque el monitoreo molecular secuencial es crítico para detectar pacientes con recaída, la predicción de la precisión continúa siendo un desafío.

Pocos datos hay en la actualidad respecto al posible papel contribuyente del sistema inmunológico en pacientes que logran una respuesta molecular profunda con ITQ. Las células madre leucémica (LSCs) inactivas y autorrenovables se han visto implicadas en la refractariedad y la progresión de la enfermedad. LSCs pueden permanecer, aun con enfermedad

residual indetectable, a pesar de que los métodos moleculares actuales informan niveles de indetectabilidad en el nivel de transcritos durante la RLT. Por este motivo se debe continuar monitorizando molecularmente.

Tanto INMUNOSTIM²⁰ como EURO-SKI demostraron que un mayor recuento de células NK circulantes (especialmente CD56dim) está relacionado con una mayor posibilidad de éxito de RLT. Otro estudio reportó que no solo el número sino el equilibrio activación-supresión de las células NK juega un papel en la RLT. El estudio Argentino AST, evaluó citoquinas en plasma de 46 pacientes que habían discontinuado el ITQ con el objetivo de identificar biomarcadores plasmáticos predictores para RLT²¹. Los resultados sugieren la presencia de un mecanismo para la inmunomodulación asociada a ITQ diferentes de los de la LSCs. Parecen jugar un rol a favor de la proliferación de LSCs, especialmente IL-6, identificada como un mediador para la activación de STAT-3.

Consideraciones fármaco económicas de la discontinuación de ITQ

Teniendo en cuenta el alto costo de los ITQ, el tratamiento prologando que afrontan estos pacientes y el aumento de la sobrevida con el consiguiente incremento de la prevalencia de la enfermedad, el tratamiento de la LMC genera un alto impacto económico tanto para los pacientes como para el sistema de salud.

Este nuevo objetivo de tratamiento en LMC, que involucra la discontinuación de tratamiento se ha asociado con un ahorro sustancial para el tratamiento de esta enfermedad. El estudio EUROSKI que incluyó 755 pacientes, estimó un ahorro de 22 millones de euros para un seguimiento de 27 meses. Un estudio brasileño sobre fármaco economía estimó que el ahorro durante 29 años sería de US\$ 1.540.340,00 basado en la discontinuación de 19 pacientes. El estudio Argentino²² AST realizó un análisis económico de los 46 pacientes ingresados en la primera etapa, siendo el ahorro económico total durante los 24 meses del estudio de US\$ 3.052.227, teniendo en cuenta tanto a los pacientes que lograron una RLT prolongada como a los que experimentaron recaída molecular. Estos análisis económicos en distintos países, demuestran el gran impacto financiero

positivo que se produce con la discontinuación del ITQ. Esto debería ayudar a que la realización de estudios moleculares, tanto para seguimiento de la LMC como post suspensión de tratamiento, puedan ser una realidad en nuestro país para que la discontinuación se realice en forma segura fuera de estudios clínicos.

Hasta hoy, el monitoreo molecular no está garantizado para cada paciente post discontinuación en la mayoría de los hospitales públicos, por lo tanto estos pacientes no tendrán nunca la posibilidad de discontinuar el ITQ de manera segura.

Conclusiones

La obtención de respuestas moleculares profundas para considerar la discontinuación de tratamiento, es hoy uno de los objetivos en LMC. El beneficio se asocia no solo a la mejoría en la calidad de vida de los pacientes que presentan disminución de los eventos adversos relacionados a los ITQ, sino también al impacto de independizarse de un tratamiento crónico y sus secuelas tardías. Si bien no es un objetivo principal, el impacto financiero cobra gran importancia, más aún si tenemos en cuenta la realidad económica de nuestro país y la posibilidad de redirigir los recursos ahorrados al tratamiento y monitoreo de nuevos pacientes.

Múltiples factores clínicos e inmunológicos, se relacionan con el éxito de la discontinuación.

Basados en los resultados de los estudios mencionados, el concepto de RLT es hoy una realidad para los pacientes con LMC. Se ha demostrado que es posible y seguro bajo estricto control como son los protocolos de investigación.

Decidir discontinuar el tratamiento en LMC para evaluar una RLT en la práctica clínica, solo podría considerarse ante el cumplimiento de estrictas condiciones como son asegurar el monitoreo molecular post discontinuación de por vida cada 3-4 meses y la entrega sin demoras del ITQ. Nuestro sistema sanitario pareciera no estar preparado para garantizar este beneficio, me refiero al monitoreo molecular pre y post discontinuación, tampoco se han analizado los costos de tratamiento y el ahorro del mismo. Estos datos de gran valor podrían colaborar a la decisión de asegurar estudios moleculares cada 3-6 meses en todos los pacientes con LMC, seleccionando aquellos que logran RMP, si es de preferencia del paciente, podría discontinuar el tratamiento. Beneficiándose el paciente en primer lugar y el sistema de salud como consecuencia, pudiendo destinar recursos a cubrir estos tratamientos sin demora en sus entregas e imposibilidad de lograr RMP persistentes a futuro.

Declaración de conflictos de interés: Carolina Pavlovsky declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, BMS, Pint Pharma y Janssen por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69:7-34. doi:10.3322/caac.21551.
2. Ross DM, Hughes Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer.* 2011;105: 1684-1692. doi:10.1038/bjc.2011.450.
3. 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;118: 3123-3127. doi:10.1002/cncr.26679.
4. White HE, Salmon M, Albano FT et al. Standardization of molecular monitoring of CML: results and recommendations from the European treatment and outcome study. *Leukemia.* 2022; 36(7): 1834-1842. doi: 10.1038/s41375-022-01607-z
5. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020;34(4): 966-984.
6. Pavlovsky C, Abello Polo V, Pagnano K, et al. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia: recommendations of LALNET expert panel. *Blood Adv.* 2021 Dec 14;5(23): 4855-4863.
7. Guías de diagnóstico y tratamiento en leucemia

- mieloide crónica. Sociedad Argentina de Hematología. Edición 2023.
8. Haddad FG, Sasaki K, Issa GC, et al. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia following the discontinuation of tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2022 Jul;97(7):856-864. doi: 10.1002/ajh.26550.
 9. Mahon FX, Réa D, Guilhot J, 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: 1029–1035. doi:10.1016/S1470-2045(10)70233-3.
 10. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jun;19(6): 747-757. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30192-X.
 11. Rousselot P, Loiseau C, Delord M et al. Late molecular recurrences in patients with chronic myeloid leukemia experiencing treatment-free remission. *Blood Adv* 2020 Jul 14;4(13):3034-3040. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001772.
 12. Susanne Saussele, Johan Richter, Joelle Guilhot, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol* 2018 Jun;19(6): 747-757. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30192-X.
 13. Goldberg SL, Cortes J, Gambacorti- Passerini C et al. First-line treatment selection and early monitoring patterns in chronic phase-chronic myeloid leukemia in routine clinical practice: SIMPLICITY. *Am J Hematol*. 2017; 92: 1214-23.
 14. Gambacorti- Passerini C, Chen C, Davis C et al. Treatment patterns and clinical outcomes of tyrosine kinase inhibitors in chronic-phase CML in clinical practice: 3-year European SIMPLICITY data. *Eur J Haematol* 2021; 106: 82-89.
 15. Saugues S, Lambert C, Daguene E, et al Real World therapeutic response and tyrosine kinase inhibitor discontinuation in chronic phase- chronic myeloid leukemia: data from the French observatory. *Annals of Hematol* 2022; 101:2241–2255
 16. Flygt H, Sandin F, Dahlen T, et al. Successful tyrosine kinase inhibitor discontinuation outside clinical trials- data from the population-based Swedish chronic myeloid leukemia registry. *Bjh* 2021; 915-921.
 17. Avenoso, D., Milojkovic, D., Clark, J., et al. Lymphoid blast crisis after prolonged treatment-free remission in chronic myeloid leukaemia after tyrosine kinase inhibitor de-escalation during the COVID-19 pandemic. *EJHaem*,2022, 3(1), 215-217.
 18. Miao, Y. R., Liu, W., Zhong, Z.,et al. Case report: multi-Omics analysis and CAR-T treatment of a chronic myeloid leukemia blast crisis case 5 years after the discontinuation of TKI. *Frontiers in Oncology* 2021, 11, 739-871.
 19. Etienne, G., Guilhot, J., Rea, D., et al. Long-term follow-up of the French Stop Imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2017, 35(3), 298-305.
 20. Rea D, Henry G, Khaznadar Z, et al.Natural killer-cell counts are associated with molecular relapse-free survival after imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia: the IMMUNOSTIM study. *Haematol* 2017 Volume 102(8): 1368-1377.
 21. Pavlovsky C, Vasconcelos Cordoba B, Sanchez M.B, et al. Elevated plasma levels of IL-6 and MCP-1 selectively identify CML patients who better sustain molecular remission after TKI withdrawal. *J Hematol Oncol*. 2023 Apr 29;16(1):43.
 22. Tannuri RK, Pavlovsky MA, Moiraghi B et al. Economic Impact Analysis of Treatment-Free Remission in Chronic Myeloid Leukemia Patients in AST-Argentina Stop Trial. Poster John Goldmann Conference, ESH CML, Mandelieu, Oct 2022.



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.