



República de Colombia
MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO
NIT.899.999.092-7



Versión 1.1

1. Título de la Guía:

Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemias Linfóide, Mieloide y Linfoma No Hodgkin en población mayor de 18 años.

1.1 Título Sub-guía

Guía De Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica en población mayor de 18 años

2. Objetivos:

- Mejorar la supervivencia global de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC)
- Determinar los métodos diagnósticos y de evaluación clínica más apropiados en pacientes adultos con LMA.
- Determinar los factores pronósticos y su impacto en terapia ajustada a riesgo
- Unificar líneas de tratamiento por grupos de edad basados en la evidencia disponible

3. Antecedentes

El Ministerio de Salud y Protección Social en conjunto con Colciencias han otorgado al Instituto Nacional de Cancerología ESE una subvención en la Convocatoria 536 de 2012, para el desarrollo de una Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemias Linfóide, Mieloide y Linfoma No Hodgkin en población mayor de 18 años.

Con la generación de esta herramienta se busca desarrollar de forma sistemática estándares de atención de pacientes con las neoplasias hematológicas de interés. La GPC estará basada en la mejor y más actualizada evidencia disponible, con recomendaciones jerarquizadas según el nivel de evidencia y la fortaleza de sus grados de recomendación, complementada con evaluaciones económicas cuando sea apropiado.

4. Justificación de una Guía

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa causada por una mutación somática adquirida en las células madre hematopoyéticas ¹. La LMC fue probablemente la primera forma de leucemia en ser reconocida como una entidad distinta, luego de la publicación en 1845 de dos casos de pacientes con esplenomegalia masiva, asociada con leucocitosis, la cual no era secundaria a tuberculosis, siendo esta última la causa de esplenomegalia más frecuente en dicha época ². Los avances en el estudio de células en mitosis y en las técnicas de análisis de cromosomas, permitieron que en 1960 se descubriera que los pacientes con esta condición presentaban una anomalía cromosómica específica (22q-), y en 1973 se observó que esta anomalía era producto de una translocación recíproca que implicaba también el cromosoma 9 y que se designó entonces t(9;22)(q34;q11) o cromosoma Filadelfia.



República de Colombia
MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO
NIT.899.999.092-7



Por el control del cáncer

Versión 1.1

Casi una década después, en 1980, se descubrió que esta translocación ocasionaba la fusión de dos genes, generando el gen de fusión BCR-ABL, el cual está directamente implicado en los mecanismos que permiten la transformación maligna y se convertiría en el principal blanco terapéutico.²

La leucemia mieloide crónica ocurre en tres fases: crónica, acelerada y fase blástica; usualmente es diagnosticada en la fase crónica. Existen modificaciones del perfil de expresión génica al momento de la progresión a fase acelerada o blástica. El análisis de los perfiles de expresión ha planteado que los cambios de la expresión génica se producen de forma temprana en el inicio de la fase acelerada y antes de que se produzca la acumulación de un porcentaje de blastos significativo.³

Esta enfermedad ha sido paradigmática desde su reconocimiento por ser el primer tipo de cáncer en el cual se demostró una asociación directa y causal con una anomalía citogenética. Así mismo, en el año 2003, se presentaron los resultados de un ensayo clínico aleatorio que comparó el tratamiento con el inhibidor de la tirosina quinasa del ABL Imatinib, con interferón combinado con citarabina que era considerado el tratamiento estándar. La tasa de respuesta citogenética del grupo de imatinib fue 76.2 % contra 14.2% en el grupo de interferón-citarabina, y se reportó además que el imatinib fue mejor tolerado y con un perfil de toxicidad aceptable.⁴

Este estudio no solamente estableció al imatinib como el tratamiento de elección en primera línea para pacientes con leucemia mieloide crónica, sino que además permitió comprobar que el tratamiento dirigido a blancos moleculares específicos de cada enfermedad podía convertir a ciertos tipos de cáncer en enfermedades crónicas y manejables con una terapia oral.⁵ La mejor comprensión de la biología de la enfermedad derivó a su vez en el desarrollo de herramientas para diagnóstico y seguimiento de la enfermedad más sensibles y específicas.

Así entonces, la respuesta citogenética en un tiempo específico de inicio del tratamiento y el mantenimiento de la misma en observaciones posteriores, demostró ser una variable pronóstica independiente. Con la mayor disposición en el ambiente clínico de personal entrenado en técnicas moleculares como la PCR en tiempo real, desenlaces como la respuesta molecular han sido evaluados en diferentes ensayos clínicos, permitiendo identificar pacientes con una muy baja probabilidad de progresión a fases avanzadas de la enfermedad.

La observación a largo plazo de los pacientes tratados con imatinib en primera línea ha permitido estimar que cerca del 40% presentan falla del tratamiento, ya sea producto de resistencia primaria, secundaria o intolerancia. Esta observación derivó en la necesidad de otras formas efectivas de tratamiento para esta población y en el desarrollo de los inhibidores de tirosina quinasa de segunda generación los cuales de forma inicial se utilizaron en la población que fallaba al tratamiento con imatinib. Con el reconocimiento de las altas tasas de respuesta y un perfil de seguridad aceptable, se han publicado diversos estudios que han mostrado el beneficio del tratamiento con estos agentes en primera línea.^{6,7}

El trasplante alogénico temprano ha mostrado un potencial curativo especialmente en pacientes que presentan la mutación T315I y en pacientes con progresión a la fase acelerada o blástica; pero se ha



República de Colombia
MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO
NIT.899.999.092-7



Por el control del cáncer

Versión 1.1

reportado limitaciones en su uso, especialmente en grupos de población mayor de 65 años, debido a toxicidad⁸.

Las recomendaciones sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con leucemia mieloide crónica han sido publicadas por diferentes asociaciones médicas. Estas recomendaciones varían en cuanto a sus definiciones de respuesta al tratamiento y los tiempos para realizar las diferentes pruebas citogenéticas y moleculares para seguimiento^{8,9}.

No existe en nuestro conocimiento y posterior a la realización de una búsqueda sistemática como se describe en la sección de metodología, una guía de práctica clínica desarrollada para el escenario colombiano y es muy escasa la información disponible sobre el uso de las herramientas de diagnóstico y seguimiento de pacientes, así como de los resultados del tratamiento de primera y segunda línea.

El desarrollo de una guía adaptada a la realidad colombiana, que cubra los aspectos diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento de esta condición, permitirá a los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mielode Crónica recibir una atención uniforme de alta calidad, que garantice los mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de enfermedad.

5. Metodología de elaboración de la guía

El proceso de desarrollo de la Guía se describe detalladamente en el manual para desarrollo de Guías de Práctica Clínica (disponible en la página Web del Ministerio de Salud). Dicho manual se generó en un proceso con dos componentes fundamentales: uno técnico, basado en el análisis de la mejor evidencia disponible en el tema, y uno participativo en el que múltiples grupos de expertos y de organizaciones interesadas hicieron su aporte en la generación del manual.

Cuando no exista evidencia científica de calidad, se recurrirá a métodos de consenso de expertos para generar las recomendaciones. El proceso de desarrollo de la guía contará con la participación de expertos, usuarios y pacientes.

Aun cuando existen múltiples intervenciones diagnósticas y terapéuticas involucradas en esta guía que son susceptibles de ser evaluadas económicamente, se llevara a cabo un proceso de priorización explícito, con base en los siguientes criterios: calidad de la información, existencia de alternativas a comparar, evidencia sobre eficacia y/o efectividad y seguridad de los procedimientos terapéuticos, diferencias apreciables en precios de mercado de las alternativas a comparar.

El presente documento hace referencia al alcance y a los objetivos de la Guía de Práctica Clínica. En éste, se define con precisión cuáles son los tópicos que se abordarán y los que no se abordarán en la Guía.

Las áreas tratadas por la Guía se describen en las secciones siguientes:

5.1. Población

5.1.1. Grupos que se consideran



- Pacientes de ambos géneros mayores de 18 años con sospecha clínica de Leucemia Mieloide Crónica.
- Pacientes de ambos géneros mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de Leucemia Mieloide Crónica

5.1.2. Grupos que no se toman en consideración

- Pacientes con Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia negativas
- Pacientes en estado de gestación

5.2. Ámbito asistencial

La presente Guía proporcionará recomendaciones para el manejo de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica por parte del personal de salud involucrado en su atención, incluyendo: médicos generales, médicos familiares, internistas, hematólogos, oncólogos, patólogos, enfermeras generales y oncólogas, especialistas en citometría de flujo y personal involucrado en la realización y/o interpretación de pruebas diagnósticas.

Esta guía también proporcionará información relevante a empresas administradoras de planes de beneficios, instituciones prestadoras de servicios de salud, sociedades científicas, agremiaciones de pacientes y entes gubernamentales involucrados en la generación de políticas en salud.

Adicionalmente se elaborará una versión simplificada de la guía para pacientes y cuidadores.

5.3. Aspectos clínicos centrales

5.3.1. Aspectos clínicos abordados por la Guía:

En la guía se tendrán en cuenta los siguientes aspectos clínicos del manejo de pacientes con leucemia mieloide crónica:

- Diagnóstico
- Tratamiento
- Seguimiento

5.3.2. Aspectos clínicos NO abordados por la Guía:

- No se abordarán aspectos relacionados con los cuidados básicos del paciente por parte del personal de enfermería, nutrición y trabajo social; situaciones inusuales; aspectos de provisión o como afecta la UPC (Unidad de pago por capitación).

5.4. Soporte para auditoría en la Guía

La Guía incorporará criterios de revisión e indicadores para medir su impacto.

5.5. Estatus



5.5.1 Alcance

Esta guía estará dirigida primordialmente a los médicos hematólogos, quienes se encargan del cuidado de pacientes con diagnóstico de LMC. También busca brindar herramientas para la toma de decisiones a personal administrativo de entes privados y gubernamentales. La guía pretende lograr un diagnóstico, tratamiento y seguimiento adecuado de los pacientes objeto de análisis.

5.5.2. Guía

El desarrollo de la presente Guía empezará en Junio de 2013

6. Bibliografía

1. Schiffer, C. a BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *The New England journal of medicine***357**, 258–65 (2007).
2. Goldman, J. M. & Melo, J. V Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *The New England journal of medicine***349**, 1451–64 (2003).
3. Radich, J. P. *et al.* Gene expression changes associated with progression and response in chronic myeloid leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America***103**, 2794–9 (2006).
4. O'Brien, S. G. *et al.* Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine***348**, 994–1004 (2003).
5. DeVita, V. T. & Rosenberg, S. a Two hundred years of cancer research. *The New England journal of medicine***366**, 2207–14 (2012).
6. Kantarjian, H. *et al.* Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine***362**, 2260–70 (2010).
7. Saglio, G. *et al.* Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloide Leukemia. *The New England Journal of Medicine***362**, 2251–2259 (2010).
8. Baccarani, M. *et al.* Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology***27**, 6041–51 (2009).



República de Colombia
MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO
NIT.899.999.092-7



Versión 1.1

9. Holloway, S. *et al.* Managing chronic myeloid leukemia: a coordinated team care perspective. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia***12**, 88–93 (2012).