



Guías Prácticas Clínicas PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Aprobadas por Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2022

Sociedad Chilena de Hematología
Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | sochihem@sochihem.cl

Declaración

Este documento es una guía general para el manejo adecuado de la enfermedad, que debe ser utilizada con el adecuado juicio médico para cada paciente.

Las guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible en Marzo 2022.

Conflicto de interés

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido realizado por trabajo no remunerado de un grupo médico de la Sociedad Chilena de Hematología.

Actualización periódica

Nueva información científica disponible que se considere importante será posteriormente en forma periódica discutida en la SOCHIHEM y deberá ser aprobada para su inclusión

Autores:

Los siguientes especialistas, han contribuido con la elaboración de esta guía clínica.

Dra. María de los Ángeles Rodríguez Siclari

Dra. Patricia Fardella Bello

Dra. Lilian Pilleux Cepeda

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de la revisión de guías clínicas:

Dra. Carmen Cao Pochintesta

ALCANCE DE LA GUÍA

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere

- Población de ambos sexos de 15 años y más con sospecha de LMC.
- Pacientes adultos con LMC diagnosticada.

La LMC es una enfermedad maligna que se clasifica según CIE-10 (desde 1997), con el código C92.1

Usuarios a los que está dirigida la guía

- Médicos hematólogos y otros que intervienen el manejo y tratamiento de pacientes oncológicos adultos.
- Otros profesionales de salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes oncológicos: enfermeras, kinesiólogos, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos y psicólogos, entre otros.
- Directivos de instituciones de salud.

OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con "Leucemia Mieloide Crónica en mayores de 15 años"

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con LMC desde su prevención hasta el tratamiento de los casos avanzados, basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de los expertos, y adecuadas al contexto nacional.
- Contribuir a disminuir la mortalidad ajustada por edad por LMC en Chile y aumentar el número de pacientes con LMC detectados y tratados en forma precoz.
- Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo preventivo, el tratamiento y seguimiento de los pacientes con LMC.
- Orientar a médicos generales y otros no especialistas respecto de la identificación de los pacientes de riesgo que debieran ser candidatos a derivación.
- Apoyar la identificación de estándares para la evaluación de estructuras, procesos y resultados de las instituciones involucradas en el manejo de pacientes adultos con LMC.

TABLA DE CONTENIDOS

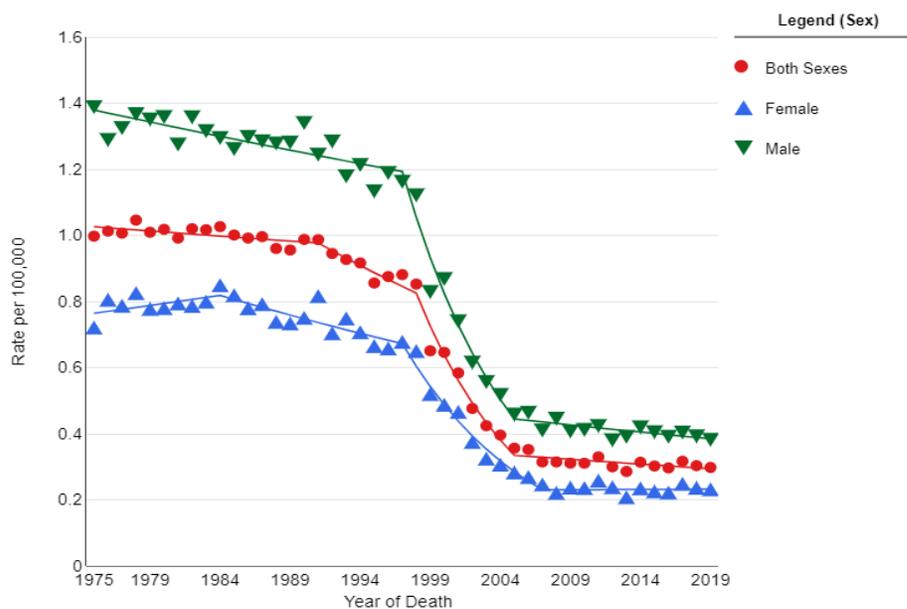
- 1. INTRODUCCIÓN**
- 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**
- 3. ETAPIFICACIÓN**
- 4. CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA**
- 5. TRATAMIENTO**
- 6. CRITERIOS DE RESPUESTA**
- 7. SEGUIMIENTO**
- 8. ALGORITMO**
- 9. ANEXO**
- 10. BIBLIOGRAFÍA**

1. INTRODUCCIÓN

La incidencia de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es de 1-2/100,000 habitantes/año. La edad media de presentación es entre 55 y 65 años y aumenta de 12% a 30% en mayores de 65 años. Es más frecuente en hombres que en mujeres, en una relación 1,3:1.

Desde el año 2007, la incidencia en Chile de LMC ha aumentado debido a un mejor registro y su prevalencia va en continuo aumento desde la introducción de los inhibidores de tirosin-kinasa (ITK) en su tratamiento, permitiendo una disminución de la mortalidad; en la Tabla N^o1 vemos la mortalidad en EEUU entre 1975 y 2019.

Tabla N^o1: Mortalidad por LMC ajustada a la edad en EE.UU. 1975-2019.



Created by <https://seer.cancer.gov/explorer> on Thu Nov 18 2021.
 US Mortality Files, National Center for Health Statistics, CDC.
 Rates are per 100,000 and are age-adjusted to the 2000 US Std Population (19 age groups - Census P25-1130).

La supervivencia global (SG) a 5 años de la LMC ha mejorado significativamente en las últimas décadas, desde 14% en los años '60, 22% en los '70, llegando a un 78% en el año 2000 con el uso del interferón y el trasplante alogénico (TPH-alo). En la actualidad, con el uso de ITK, la SG supera el 90% a 5 años¹.

2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Sospecha diagnóstica

La LMC se presenta en forma asintomática en alrededor de un 50% de los pacientes, como hallazgo en un examen de rutina. Es esperable que esta forma de presentación sea cada vez más frecuente a medida que aumente la práctica del examen de salud preventivo. Además, esto significa que el tratamiento se puede instaurar en un paciente con un pronóstico más favorable, donde el tratamiento con ITK tiene su máxima eficiencia.

El motivo de consulta de los pacientes puede ir desde síntomas inespecíficos como fatigabilidad, baja de peso, anorexia, sensación de plenitud postprandial, fiebre, dolor en el hipocondrio izquierdo, hasta síntomas de compromiso del estado general severo en los casos más avanzados.

En el examen físico puede o no encontrarse esplenomegalia, dependiendo del estado de avance de la enfermedad. Se recomienda consignar en la ficha clínica los centímetros bajo el reborde costal (BRC) del bazo, ya que esto es útil para el cálculo de los índices pronósticos, junto con la edad y el hemograma inicial del paciente.

El hemograma presenta:

- Leucocitosis, con desviación a izquierda y presencia de toda la gradiente madurativa en sangre periférica
- Plaquetas pueden estar elevadas
- VHS baja, en ausencia de infección
- Médula ósea con gran hiperplasia granulocítica y megacariocítica y ausencia de grasa

Confirmación diagnóstica

- Detección del gen *BCR-ABL*, ya sea por técnicas RT-PCR (retrotranscripción por reacción de polimerasa en cadena) en sangre periférica (SP) o médula ósea (MO), por citogenética convencional [traslocación t(9;22) o cromosoma Philadelphia (Ph)], o por técnicas de hibridación “in situ” con fluorescencia (FISH).

Estas técnicas no son excluyentes, sino complementarias, especialmente en aquellos casos en que la citogenética es normal.

El resultado del estudio molecular por RT-PCR en SP es más rápido, no obstante, se debe tomar una muestra de MO para el análisis morfológico y citogenético, indispensables para evaluar la etapa de la enfermedad y alteraciones citogenéticas adicionales, que pueden incidir en la decisión terapéutica².

Confirmado el diagnóstico, el hematólogo tratante debe informar al paciente sobre su diagnóstico, objetivos del tratamiento, alternativas terapéuticas, sus riesgos y beneficios.

Antes de iniciar tratamiento, se recomienda calcular el riesgo de acuerdo los diversos índices disponibles: Sokal³, Hasford,⁴ y ELTS (Eutos Long Term Survival Score) para orientar la decisión terapéutica^{5,6}. Es importante recalcar que todas las variables utilizadas deben ser del diagnóstico. Para ello existen calculadores disponibles como en:

https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/index_eng.html
https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/elts_score/

3. ETAPIFICACIÓN (WHO 2017)

- **Fase crónica:**

- Sangre periférica (SP): Leucocitosis neutrofílica con precursores mieloides. Blastos 1- 3%, eosinofilia, basofilia. Plaquetas normales o aumentadas. Fosfatasa alcalina de los neutrófilos (FAL) ausente o disminuida.
- Médula ósea (MO): Hipercelular. Hiperplasia mieloide. Blastos + Promielocitos (PM) < 10% de la celularidad total. Leve aumento de fibras de reticulina.

- **Fase acelerada:**

- Se define por la presencia de ≥ 1 de los siguientes criterios hematológicos o citogenéticos o criterios provisionales de respuesta a ITK:

A. Criterios Hematológicos y Citogenéticos:

- Leucocitosis persistente o en ascenso ($> 10.000/uL$) que no responde a tratamiento
- Esplenomegalia persistente que no responde al tratamiento
- Trombocitosis persistente ($>100.000/uL$) sin respuesta al tratamiento
- Trombocitopenia persistente ($< 100 \times 10^9/L$) sin relación al tratamiento
- Basófilos $\geq 20\%$ en SP
- Blastos 10-19% en SP y/o MO
- Evidencia citogenética de evolución clonal: El clon Ph positivo puede adquirir un segundo cromosoma Phi, trisomía 8, isocromosoma 17q [(17q)], trisomía 19, cariotipo complejo y anormalidades 3q26.2

B. Criterios Provisorios de Respuesta a TKI:

- Incapacidad de lograr respuesta hematológica completa al 1° ITK
 - Cualquier resistencia hematológica, citogenética o molecular indicadores de resistencia aun 2° ITK
 - Presencia de 2 o más mutaciones de BCR-ABL₁ durante el tratamiento con ITK
- **Fase blástica:**
 - Blastos ≥ 20% en SP y/o MO
 - Proliferación blástica extramedular
 - Aparición de linfoblastos en SP

4. CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

Escalas de Pronóstico:

Tabla N°2: Riesgo relativo para un paciente con LMC calculado en base al examen físico y recuentos en hemograma

Estudio	Fórmula de cálculo	Definición de riesgo
Sokal y cols. 1984 ³	$0.116x(\text{edad en años}-43.4)+0.0345$ tamaño del bazo en cm. Bajo el reborde costal $-7.51)+0.188x [(\text{recuento de}$ plaquetas/700) ² -0.563]+0.0887 x (blastos en sangre -2.10)	Bajo < 0.8 Intermedio 0.8-1.2 Alto > 1.2
Hasford y cols. 1998 ^{4,5}	$0.666 \text{ edad} > 0= 50 \text{ años} (0 \text{ cuando } < 50$ años)+ (0.042 x tamaño del bazo) + 1.0956 cuando el recuento plaquetario es > 1500 x 10 ⁹ /L + (0.0584 x blastos+ 0.20399 cuando los basófilos >3% + (0.0413 x eosinófilos) x 100	Bajo ≤ a 780 Intermedio 781-1480 Alto > 1480
EUTOS long-term survival (ELTS), 2015 ^{5,6}	$0.0025 x (\text{age in completed years}/10)^3$ + 0.0615 x tamaño bazo BRC + 0.1052 x blastos en S.P. + 0.4104 x (plaquetas/1000) ^{-0.5}	Bajo ≤ 1.5680 Intermedio > 1.5680 y ≤ 2.2185 Alto > 2.2185

El cálculo del riesgo relativo basado en scores de Sokal o Hasford se puede encontrar en:

https://www.leukemia.net.org/content/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/index_eng.html

El calculator online del score ELTS puede encontrarse en :

https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html

Los puntajes de Sokal y Hasford se hicieron evaluando pacientes en tratamiento con quimioterapia o interferón. Luego dichos puntajes han sido validados con ITK también, pero se han desarrollado otros en pacientes tratados con imatinib principalmente.

El score EUTOS predice la probabilidad de lograr respuesta citogenética completa (RCyC) a los 18 meses del comienzo de la terapia, lo que es un importante predictor del curso de la enfermedad⁷. Si no logran RCyC es difícil que lo logren después y tienen un alto riesgo de progresar a crisis blástica o fase acelerada.

El ELTS (Eutos Long Term Survival) se diseñó para predecir supervivencia a largo plazo con ITK. Dentro del estudio de ELTS, así como en la muestra de validación el Puntaje ELTS, se observó que permitía una mayor discriminación pronóstica en la probabilidad de muerte relacionada a LMC y supervivencia global comparada con el Score Sokal, Euro o EUTOS score^{8,9,10}.

5. TRATAMIENTO

Objetivos del tratamiento:

Actualmente la LMC se ha transformado en una enfermedad crónica. El objetivo principal del tratamiento actual es **evitar la progresión y lograr una respuesta profunda**¹⁰.

Existe evidencia de que los pacientes que han logrado una (RCyC) a los 6 meses de iniciado el tratamiento con ITK y/o una respuesta molecular mayor (RMM) ($\leq 0,1\%$ de *BCR-ABL* estandarizado (IS)) y que alcanzan una RM^{4.5} mantenida por más de 3 años, al ser sometidos a un protocolo de suspensión de tratamiento, alrededor del 40% logra mantener su RM^{4.5} por más de 4 años de seguimiento.

Esta perspectiva resulta muy atractiva, ya que indica una posibilidad de “curación”, remisión libre de tratamiento (RLT), en casos calificados, lo cual implica mejor calidad de vida debido a que los ITK producen efectos secundarios para el paciente^{11,12,13,14}.

Por otro lado, no dejan de ser importantes las implicancias fármaco-económicas de la suspensión de este tipo de tratamiento a largo plazo.

La educación al paciente y su familia, disminuye el estrés y mejora la adhesividad al tratamiento, fundamental para la buena respuesta, cuyo objetivo es evitar la progresión y en algunos pacientes, lograr la suspensión del tratamiento.

Alternativas de tratamiento:

1. **Hidroxicarbamida:**

Recomendada como tratamiento inicial, mientras se reciben los resultados de exámenes que confirman la presencia del gen *BCR-ABL* para poder iniciar el tratamiento con ITK. También puede ser utilizada permanentemente en pacientes que no recibirán ITK, ya sea por comorbilidades, resistencia, intolerancia o decisión médica.

2. **Inhibidores de Tirosina Kinasa:**

Recomendados en el tratamiento de pacientes con LMC con cromosoma Philadelphia (+). Existen en la actualidad 5 moléculas disponibles en el país: *Imatinib*, el primer ITK, el tratamiento estándar de la LMC cuando salieron los ITK 3 de segunda generación (*Nilotinib*, *Dasatinib* y *Bosutinib*) y 2 de tercera generación (*Ponatinib* y *Asciminib**). *Asciminib en vías de aprobación en ISP.

Grado de Recomendación: Categoría 1 para todos

- **Imatinib:** (cristal Beta) tiene estudios con al menos 10 años de seguimiento que muestran clara evidencia de beneficio en la supervivencia de los pacientes.
La dosis recomendada: 400mg/día por vía oral (vo).
A pesar de que los estudios con ITK de 2G usados en primera línea demuestran respuestas más rápidas y profundas que el imatinib, no se ha demostrado que mejoren la supervivencia a largo plazo. Por lo que sigue siendo una buena opción en primera línea en pacientes de riesgo bajo, en pacientes con muchas comorbilidades o añosos¹⁵.
- **Dasatinib:** es un ITK de 2G que tiene estudios clínicos en primera línea con seguimientos de más de 60 meses que demuestran respuesta citogenética y molecular superiores que con imatinib y con menor riesgo de progresión a fase acelerada y crisis blástica.
La dosis recomendada: 1 dosis de 100mg/día(vo).
Recientemente ha surgido evidencia de su eficacia con dosis menores (50 mg/día) en LMC fase crónica^{16,19,20,24}.
- **Nilotinib:** es un ITK de 2G que tiene estudios clínicos en primera línea con seguimientos de 48 meses que demuestran respuesta citogenética y molecular superiores que imatinib y con menor riesgo de progresión a fase acelerada y crisis blástica.
La dosis recomendada: 1ª línea es 300mg cada 12 h. (vo). y 400 mg cada 12 h. en 2ª línea^{17, 18, 20,21,22,23}.

- **Bosutinib:** Tiene actividad frente a muchas mutaciones resistentes a imatinib, dasatinib y nilotinib, excepto la T315 I, con una inhibición mínima de kit y PDGF. Se puede utilizar en 1ª línea o 2ª línea.
La dosis recomendada inicial: 400mg/d(vo), en pacientes en fase crónica, acelerada o crisis blástica con resistencia o intolerancia a terapia previa la dosis recomendada es de 500 mg una vez al día²⁵.
- **Ponatinib:** Es un ITK más potente con efectividad en LMC con diversas mutaciones, incluyendo la T315 I.
- La dosis inicial: 45mg/día (vo), la que se reduce a 30mg/día (vo) cuando se logra respuesta citogenética y a 15 mg/día (vo) cuando se logra RM3. En pacientes con LMC resistente a ITK de 2ª G, se observa mayor respuesta en aquellos con traslocación T315I²⁶.
En pacientes intolerantes o resistentes a dasatinib o nilotinib se han visto respuestas: citogenética mayor, citogenética completa y molecular mayor a 15 meses del 56%, 48% y 34% respectivamente^{27, 28,53,54}
- **Asciminib:** Recientemente aprobado por la FDA en dos indicaciones:
 - pacientes tratados con 2 o más ITKs, resistentes o intolerantes
 - pacientes portadores de la mutación T315I

Es un ITK que actúa uniéndose al bolsillo Miristoilo de ABL y es conocido como inhibidor de STAMP.

La dosis indicada: 80mg/día (vo) o 40mg cada 12h, en pacientes resistentes o intolerantes a otros ITKs.

En portadores de la mutación T315I la dosis es: 200mg cada 12 h.(vo) día; en el estudio que dio lugar a su aprobación se comparó con bosutinib en refractarios e intolerantes al menos a dos ITKs con una menor tasa de eventos adversos(EA) y discontinuación del tratamiento^{29,55}. Actualmente hay evidencia de que es seguro reducir más la dosis en pacientes con RMM estable, con monitoreo regular, minimizando sus complicaciones a largo plazo.

3. Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)

La indicación debe evaluarse en comité de TPH caso a caso. En pacientes jóvenes que fracasan a la 1ª línea de tratamiento con ITK, se recomienda realizar estudio de histocompatibilidad (HLA) en busca de un donante histocompatible, en caso de ser sometido a este tratamiento, si no respondiere en forma óptima a una 2ª línea. Se

recomienda discutir en conjunto con el paciente los riesgos de mortalidad vs. los beneficios de este procedimiento^{30,31}.

○ **Criterios para indicación de ITK segunda generación (ITK 2G):**

Estarán dados por las comorbilidades que presente el paciente conociendo los efectos adversos de cada uno y el perfil mutacional, si corresponde³⁵.

Existe un grupo de pacientes que podrían beneficiarse con el uso de ITKs de 2ªG en 1ªlínea:

1. Pacientes con ELN o Sokal altos en los cuales se ha demostrado reducción en la progresión de la enfermedad (PE) con el uso de ITK de 2ªG en primera línea ^{17, 21, 56,57}.
2. Mujeres que desean tener hijos, donde es recomendable una respuesta molecular profunda más rápida obtenida con ITK de 2ªG es deseable

Todos los pacientes deben tener una evaluación de riesgo cardiovascular con: electrocardiograma, perfil lipídico, glicemia en ayunas y HbA1c⁵⁸. Datos recientes sugieren que los ITK pueden estar asociados con reactivación de virus de hepatitis, por lo que todos los pacientes deben tener estudio serológico para hepatitis B y C previo al inicio del tratamiento⁵⁹.

○ **Tratamiento en Fase Crónica (TablaNº3 y Nº4) :**

Tabla Nº3

Tratamiento 1ª línea	Medicamento	Dosis
Riesgo bajo	Imatinib	400mg día
	Nilotinib	300mg c/ 12 h
	Dasatinib	100mg día
	Bosutinib	400mg/día
Riesgo Intermedio y Alto: 2ªG	Nilotinib	300mg c/ 12 h
	Dasatinib	100mg día
	Bosutinib	400mg/día

Recomendación: Categoría 1.

TablaN⁰⁴

Terapia de 2 ^a , 3 ^a y posteriores líneas	
Fracaso a 1^a Línea	
Imatinib	ITK 2G
ITK 2G	Cambio a otro ITK 2G o Ponatinib
Fracaso a 2^a Línea	
Imatinib y un ITK 2 ^a G	Cambio a otro ITK 2G, Ponatinib o Asciminib
2 ITK 2 ^a G	Ponatinib, Alo TPH o Asciminib*
2 ITK 2 ^a G y Ponatinib	Alo TPH o Asciminib*
3^a Línea o posteriores	
Imatinib y 2 ITK 2G	ITK alternativo de 2G, Asciminib, ponatinib, alo TPH
2 ITK 2G y Ponatinib	Alo TPH o Asciminib*
Fracaso con Presencia de T315I	Ponatinib, Alo TPH o Asciminib*

*Aprobado en EEUU, en trámite de aprobación por ISP.

○ **Evaluación de la respuesta al tratamiento**

El monitoreo molecular debe ser efectuado por RT-PCR y expresado de acuerdo al IS y MR. Los laboratorios deberán estar acreditados, participar en programas de control de calidad internos y externos y asegurar que el ensayo está optimizado para detectar niveles hasta MR 4.5⁶⁰

El monitoreo debe efectuarse cada tres meses, hasta que se logre una RMM estable (>MR3 sostenida por un año) y de ahí en adelante en intervalos de 3 meses; la profundidad de la respuesta, o si existe preocupación respecto a la adherencia al tratamiento o resistencia, determinará la frecuencia.

El análisis mutacional debe efectuarse en el evento de falla al tratamiento o “alerta”^{60, 61}.

- Evaluación de la Respuesta al Inicio Tratamiento (NCCN 2022) (Tabla N°5)

Tabla N°5

BCR-ABL (IS)	3 meses	6 meses	12 meses
> 10%	Yellow	Red	Red
>1-10%	Green	Green	Yellow
>0.1-1%	Green	Green	Light Green
< 0.1	Green	Green	Green

Color	Interpretación	Consideraciones clínicas	Recomendaciones
Rojo	Resistencia ITK	Evaluar adherencia e interacciones Considere estudio mutacional	Cambiar a un ITK alternativo y evaluar para TPH-alo
Amarillo	Posible resistencia a ITK	Evaluar adherencia e interacciones Considerar estudio mutacional Considerar estudio citogenético en médula para evaluar respuesta citogenética mayor a 3 m o completa a los 12 m	Cambiar a ITK alternativo, continuar con el mismo Evaluación para TPH-alo alo
Verde claro	Enfermedad sensible a ITK	Si el objetivo del tratamiento es supervivencia a largo plazo: óptimo < o igual a 1% Si el objetivo del tratamiento es RLT (TFR) < o igual a 0.1% es óptimo	Si es óptimo: mantener el mismo ITK Si no es óptimo: evaluar cambio de ITK con el paciente
Verde	Enfermedad sensible a ITK	Monitorear respuesta y efectos colaterales	Mantener el mismo ITK

- Evaluación de la Respuesta al Inicio Tratamiento (ELN 2020) (TablaNº6)

TablaNº6

	Óptimo	Advertencia	Fracaso
Basal	No aplicable	ACA* ELTS Alto riesgo	No aplicable
3 meses	≤ 10%	> 10%	> 10% confirmado dentro de 1-3 meses
6 meses	≤ 1%	>1% -10%	> 10%
12 meses	≤ 0,1%	>0,1% -10%	>1%
Cualquier momento	≤ 0,1%	>0,1% -10% Pérdida de RMM	>1% , mutaciones resistentes, aparición de ACA*

*Alteraciones citogenéticas de alto riesgo.

Para pacientes con objetivo de TFR lo óptimo es ≤ RM 4 (≤ 0,01%).

- Recomendaciones de Tratamiento Basadas en el Perfil Mutacional de BCR-ABL1³² (Tabla Nº7)

Tabla Nº7

TERAPIA	MUTACIONES CONTRAINDICADAS
Bosutinib	T 315I, V299L, G 250E o F317L
Dasatinib	T 315I/A, F317L/V/I/C, o V299L
Nilotinib	T 315I, Y 253H, E 255K/V o F359V/C/I
Asciminib, Ponatinib o TPH-alo	Ninguna

- Tratamiento en Fase Acelerada(FA) y Crisis Blástica (CB)

En la evaluación del paciente se deben tomar muestras:

1. Inmunofenotipo por citometría de flujo (CF) de MO o SP, para determinar si es de línea linfoblástica o mieloblástica
2. Estudio citogenético
3. Estudio de mutaciones dominio-kinasa BCR-ABL1

En aquellos pacientes que no han recibido tratamiento, se estima que la fase acelerada es similar a aquellos de alto riesgo en fase crónica, por lo que el tratamiento con ITK es fundamental⁴⁰.

En pacientes que progresan a FA o CB estando en tratamiento, las respuestas son pobres y de corta duración, por lo que el TPH-alo está indicado en todos aquellos elegibles para el procedimiento.

Es necesario el uso de ITK o QT previa para lograr algún grado de remisión que permita el trasplante³⁸.

En pacientes con una CB descontrolada, resistente a tratamiento no está recomendado el TPH.

No se incluye en el manejo el Nilotinib que no está aprobado para CB.

Recomendaciones:

<p>Manejo de FA o CB al diagnóstico sin tratamiento previo con ITK</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Imatinib 300mg c/12 h (vo) ▪ Dasatinib 100mg/día (vo) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Búsqueda de donante ▪ TPH-alo para todas las CB y FA sin respuesta óptima. <ul style="list-style-type: none"> ▪ QT antes del TPH-alo
<p>Manejo de la FA o CB como progresión de FC en paciente tratado con ITK</p>	<p>Segun Tabla N°4 Terapia de 2ª, 3ª y posteriores líneas</p>

○ **Manejo de eventos adversos (EA) de ITK**^{42,43}

IMATINIB

<p>Hematológicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Fase Crónica: Neutropenia $<1 \times 10^9/L$, trombocitopenia $< 50 \times 10^9/L$: suspender hasta RAN $>1.5 \times 10^9/L$ y plaquetas $> 75 \times 10^9/L$, para reanudar; si se repite volver a suspender y luego reanudar a 300mg/día (vo) ○ Fase acelerada: RAN:$< 0.5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $<10^9/L$; si no se atribuyen a la LMC reducir dosis a 400mg(vo). Si persiste 2 semanas reducir a 300mg (vo) Si persiste 4 semanas suspender hasta RAN $>1.0 \times 10^9/L$ y plaquetas $> 20 \times 10^9/L$ Reiniciar a 300mg/día (vo) Uso de factor estimulante de colonias (G-CSF) con imatinib en neutropenia resistente Anemia: grado 3 o 4
-----------------------------	--

<p>No hematológicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Bilirrubina: >3 x límite superior normal (LSN), transaminasas > 5 x LSN; suspender hasta bilirrubinemia <1.5 LSN. Reiniciar a dosis reducidas (400mg - 300mg, 600mg-400 mg, 800 mg-600 mg) ◦ Hepatotoxicidad severa o retención de líquido: suspender hasta resolución del evento, el reinicio dependerá de la severidad del evento. ◦ En insuficiencia renal (IR) (clearance 20-39mL/min) no más del 50% de la dosis de inicio; no se recomienda dosis > 600mg con IR moderada (clearance 40-59mL/min)
<p>Intervenciones específicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Retención de líquidos (derrames pleural y/o pericárdico, edemas, ascitis): diuréticos, tratamiento de sostén, reducción de dosis o suspensión ◦ Malestar abdominal: Tomar con una comida o un vaso de agua ◦ Calambres: suplementación de calcio, agua tónica ◦ Rash: corticoides tópicos o sistémicos; reducción de dosis o interrupción

NILOTINIB⁴⁴

<p>Hematológicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Fase crónica o acelerada: RAN <1.0 x 10⁹/L y/o plaquetas <50 x 10⁹/L: suspender y controlar recuentos periféricos Reiniciar la misma dosis en 2 semanas si el RAN >1.0 x 10⁹/L y plaquetas >50 x 10⁹/L. Si los recuentos permanecen bajos por más de 2 semanas bajar la dosis a 400mg/d.(vo) Uso de factor estimulante de colonias (G-CSF) con nilotinib en neutropenia o de crecimiento plaquetario (FCP) en trombocitopenia resistente Anemia: grado 3 ó 4
<p>No hematológicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Elevación de: lipasa, amilasa, bilirrubina o transaminasas de grado > 3: suspender y controlar. Reiniciar a una dosis de 400mg/d (vo) si los niveles regresan a grado <1 ◦ Deterioro hepático: considerar terapias alternativas.
	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Prolongación del intervalo Q-T: Se ha descrito muerte súbita. Monitorear hipokalemia e hipomagnesemia y corregir ◦ ECG basal: a los 7 días y en forma periódica ◦ Evitar uso concomitante de drogas que prolongan el intervalo Q-T e inhibidores potentes de CYP3A4 ◦ No comer 2 horas antes y una hora después de la dosis
	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Prolongación de Q-T >480 mseg: suspender, si el potasio y el magnesio están bajo el valor normal y corregir ◦ Reiniciar en 2 semanas con la dosis previa, si el QT es <450mseg y dentro de 20 mseg del basal; si está entre 450 y 480 mseg después de 2 semanas reiniciar a dosis reducidas (400mg/d (vo) ◦ Si luego de reducir dosis se prolonga a >480 mseg: discontinuar. Efectuar ECG a los 7 días de cualquier ajuste de dosis

DASATINIB

Hematológicos	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Fase crónica: Neutropenia RAN $< 0.5 \times 10^9/L$ o plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ suspender hasta RAN $\geq 1.0 \times 10^9/L$ o plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ y reiniciar en la misma dosis, si la recuperación ocurre en > 7 días Si plaquetas $\leq 25 \times 10^9/L$ o recurre el RAN $\leq 0.5 \times 10^9/L$ por > 7 días, suspender hasta RAN $\geq 1.0 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ y reiniciar a 70mg/d (vo) En un tercer episodio reducir dosis a 50mg/d o discontinuar ◦ Fase acelerada o crisis blástica: RAN $\leq 0.5 \times 10^9/L$ o plaquetas $\leq 10 \times 10^9/L$, si no se deben a la enfermedad suspender hasta RAN $\geq 1.0 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$ y reiniciar con la dosis inicial Si se repite suspender hasta lograr estos mismos recuentos. Reiniciar a 100 mg/día (segundo episodio) ó 70 mg/día (tercer episodio). Si citopenia relacionada con leucemia considere escalar dosis hasta 170 mg/día. Puede usar factores estimulantes de colonias en neutropenia o trombocitopenia persistentes Anemia grado 3-4
No hematológicas	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Si se desarrolla una reacción severa, suspender hasta que el evento se resuelva o mejore ◦ Luego reiniciar con una dosis menor dependiendo de la severidad del evento inicial
Toxicidades raras pero severas	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Aumenta el riesgo de hipertensión arterial pulmonar: aparición en cualquier momento y reversible al discontinuarlo ◦ Si se confirma HTA pulmonar discontinuar en forma permanente ◦ Descartar enfermedad cardiopulmonar antes de iniciar el tratamiento
Intervenciones específicas	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Retención de líquidos (ascitis, edemas, derrame pleural y/o pericárdico): diuréticos y tratamiento de sostén ◦ Derrame pleural y/o pericárdico: diuréticos, interrupción del tratamiento, cursos cortos de corticoides (Ej. Prednisona 20mg (vo) por 3 días), cuando se resuelva reducir un nivel de dosis ◦ Molestias gastrointestinales: tomar con una comida o agua ◦ Rash cutáneo: corticoides tópicos o sistémicos, reducción o interrupción de dosis y discontinuación

BOSUTINIB

Hematológicos	<ul style="list-style-type: none"> ◦ RAN < 1000 o Plaquetas < 50.000 suspender hasta recuperación; si demora más de 2 semanas reducir dosis en 100mg; si se repite volver a bajar 100mg, dosis de menos de 300mg no han sido evaluadas ◦ Es posible usar factores de crecimiento hematopoyético ◦ Anemia grado 3-4 : controlar reticulocitos, Fe, TIBC , Vitamina B12, Folatos ◦ Transfusiones: si es necesario
----------------------	---

<p>No hematológicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Transaminasas: >5 veces valor normal se debe suspender hasta <2.5 valor normal; si dura más de 4 semanas discontinuar ◦ Transaminasas: > o igual a 3 veces, con bilirrubinemia mayor o igual a 2 veces y fosfatasas alcalinas <2 veces discontinuar ◦ Diarrea: grado 3-4 (> 5 deposiciones diarias) suspender hasta recuperación y reiniciar dosis a 400mg/d (vo) ◦ Retención de líquidos: edema pulmonar, periférico, derrame pleural y/o pericárdico: diuréticos y restricción de líquidos ◦ Molestias gastrointestinales: tomar con comida y un vaso grande de agua
<p>Poblaciones especiales</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Daño hepático: leve, moderado o severo, la dosis es 200mg/d (vo) ◦ Evaluar función renal previo al inicio y durante el tratamiento; podría requerir modificación de dosis
<p>Intervenciones específicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Retención de líquidos (ej. edema pulmonar o periférico, derrame pleural o pericárdico) diuréticos y terapia de sostén ◦ Molestias gastrointestinales: Tomar con una comida y vaso grande de agua ◦ Rash: Corticoides tópicos o sistémicos

PONATINIB: En estos pacientes han ocurrido eventos arteriales oclusivos: infarto agudo del miocardio fatal (IAM) y accidentes cerebrales vasculares (ACV); se debe estar atento además a evidencia de tromboembolismo (TE) y oclusión vascular y suspender inmediatamente.

evaluar función miocárdica y hepática antes y durante el tratamiento. Se deben evaluar los factores de riesgo cardiovascular: dislipidemia, hipertensión, tabaquismo y uso de estrógenos; considere uso de bajas dosis de aspirina si no hay contraindicación.

PONATINIB

<p>Hematológicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◦ RAN <1.0 x 10⁹/L y plaquetas <50 x 10⁹/L ◦ 1ª vez: suspender hasta RAN >o igual a 1.5 x 10⁹/L y plaquetas > o iguales a 75 x10⁹/L y reiniciar a 45mg/d (vo) ◦ 2ª vez: suspender hasta RAN >o igual a 1.5 x 10⁹/L y plaquetas > o iguales a 75 x10⁹/L y reiniciar a 30mg/d (vo) ◦ 3ª vez: suspender hasta RAN >o igual a 1.5 x 10⁹/L y plaquetas > o iguales a 75 x10⁹/L y reiniciar a15mg/d (vo) ◦ Uso de factor estimulante de colonias (G-CSF) con ponatinib ◦ Anemia grado 3-4 : controlar reticulocitos, Fe, TIBC , Vitamina B12, Folatos, saturación de hierro, ferritinemia : corregir as deficiencias nutricionales si existen
-----------------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Soporte transfusional en pacientes sintomáticos
No hematológicos	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Transaminasas >3 veces el valor normal (VN): monitorear función hepática, suspender hasta niveles < 3 veces (VN), reanudar con dosis 30mg/d (vo); si ocurre con esta dosis reanudar a 15mg/d (vo); una vez recuperado y si se repite suspender ◦ Transaminasas > o iguales 3 VN junto a bilirrubinemia >2VN y fosfatasas alcalinas >2VN : discontinuar ◦ Lipasas: elevación grado 1 o 2, en asintomático, considerar interrupción o reducción. Grado 3 o 4 suspender hasta <1.5 VN y reanudar a dosis inferior ◦ Pancreatitis sintomática: suspender hasta niveles de lipasas < o iguales a grado 1 - reanudar a dosis menor; si es grado 4 suspender
Toxicidades raras pero serias	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Hemorragias: cerebral y gastrointestinal (las más relevantes como EA reportados en los estudios) ◦ Arritmias ◦ Síndrome de lisis tumoral: correcta hidratación y corregir uricemia antes de iniciar tratamiento, en fases avanzadas
Intervenciones específicas	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Retención de fluidos: (edemas, ascitis, derrame pleural y/o pericárdico); se maneja con suspensión, reducción de dosis o discontinuación ◦ Hipertensión: Monitorear y manejar elevaciones de la presión arterial ◦ Rash: corticoides locales o tópicos, reducción de dosis, interrupción o discontinuación

ASCIMINIB (Debe tomarse sin comida;evitar comer 2 h antes y 1 H después de tomr Asciminib)

Hematológicos	<ul style="list-style-type: none"> ◦ RAN <1.0 x 10⁹/L y plaquetas <50 x 10⁹/L, suspender hasta RAN >1.0 x 10⁹/L y plaquetas >50 x 10⁹/L y reanudar en la misma dosis; si duró menos de 2 semanas, o a dosis menor, si duró más de 2 semanas ◦ Por neutropenia y/o trombocitopenia recurrentes suspender hasta RAN >1.0 x 10⁹/L y plaquetas >50 x 10⁹/L y reanudar a dosis menor
----------------------	---

<p>No hematológicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Elevación de la amilasa y/o lipasa (>2VN): suspender y reanudar a dosis reducidas luego que los niveles lleguen a <1.5 VN; si no se normalizan suspender definitivamente y descartar pancreatitis ◦ Hipertensión: adecuado manejo de la hipertensión; si no se logra puede ser necesario discontinuar ◦ Hipersensibilidad: si es grado 3 o mayor: suspender hasta <grado1; si no se resuelve discontinuar ◦ Toxicidad cardiovascular: evaluar factores de riesgo cardiovascular , síntomas y signos; iniciar tratamiento si está indicado; si es grado 3 o mayor suspender; si llega a <1 reanudar, si no lo hace discontinuar
<p>Interacciones de drogas</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Inhibidores potentes de CYP3A4: monitorear EA con dosis de 200 mg 2 (vo) veces al día; evitar el uso concomitante de itraconazol ◦ Sustratos de CYP3A4: monitorear EA con dosis de 80mg/d (vo); evitar usar con dosis de 200mg 2 veces al día ◦ Sustratos de CYP2C9: evitar su uso en todas las dosis recomendadas de Asciminib ◦ Sustratos de Glicoproteína P: estar atento a reacciones adversos con todas las dosis de Asciminib

◦ **Resistencia al tratamiento**

Los mecanismos de resistencia pueden ser dependientes de BCR-ABL o independientes de BCR-ABL y pueden clasificarse en:

- **Resistencia primaria** (intrínseca): incapacidad de alcanzar cualquier nivel de respuesta (RHC, RCC y RMM) en las distintas evaluaciones desde el diagnóstico.
 - Evaluar siempre adherencia a tratamiento, que es generalmente la causa principal de fracaso al tratamiento.⁴⁹
- **Resistencia secundaria** (adquirida): la pérdida de la respuesta (RHC, RCC o RMM) después de haberla alcanzado, durante el tratamiento con ITK.
 - Siempre evaluar adherencia al tratamiento.⁵⁰

6. CRITERIOS DE RESPUESTA

- **Óptima:**
Está asociada a una mejor supervivencia, comparable a la población general.
 - No hay indicación de cambio de tratamiento.
- **Fracaso:**
El paciente debe recibir otro tratamiento para limitar el riesgo de progresión y muerte.
- **Advertencia:**
Las características de la enfermedad y la respuesta al tratamiento requieren monitoreo más frecuente, para detectar tempranamente el fracaso.

Recomendaciones European Leukemia Net 2020.

7. SEGUIMIENTO: Recomendaciones para el monitoreo (Tabla N°8)

Tabla N°8

Examen	Recomendación
Citogenética en MO	<ul style="list-style-type: none"> • Al diagnóstico: Si no es posible obtener MO, es aceptable una muestra de SP para efectuar el <i>BCR-ABL</i> y confirmar el diagnóstico y el tipo de transcripto. Sin embargo, la citogenética es importante para evaluar la presencia de otras alteraciones con implicancia pronóstica • Cada 3 meses hasta la RCyC y/o QRT-PCR • Si hay aumento de un log en los niveles de transcritos de <i>BCR-ABL</i> sin RMM
PCR cuantitativo (QRT-PCR)	<ul style="list-style-type: none"> • Al diagnóstico • La ausencia de RMM en presencia de RCC no se considera falla • Cada 3 m si el paciente responde al tratamiento. Luego de obtenida la RCC, cada 3 m por 3 años y luego cada 3-6 m. • Si hay aumento de 1 log en los niveles de transcritos de <i>BCR-ABL</i> con RMM, debe repetirse en 1-3 meses
Estudio de mutaciones del dominio <i>BCR-ABL</i> kinasa	<ul style="list-style-type: none"> • En fase crónica • Si hay una respuesta inicial inadecuada (falla en obtener RC Parcial o <i>BCR-ABL</i> $\leq 10\%$ a 3 m o RCC a los 12 y 18 m) • Cualquier pérdida de respuesta (recaída hematológica o citogenética) • Aumento de 1 log en los transcritos de <i>BCR-ABL</i> y pérdida de la RMM • Progresión a fase acelerada o crisis blástica

- **Manejo de la LMC durante el embarazo**

En hombres no es necesaria la suspensión del tratamiento si se busca un embarazo. En mujeres se debe suspender el tratamiento antes de la concepción y mantener suspendido durante todo el embarazo; el tiempo óptimo de suspensión no está definido, en embarazos planificados se debe cumplir con los criterios de suspensión (respuesta molecular profunda y sostenida).

Se debe evitar el uso de ITK especialmente durante el primer trimestre del embarazo.

De requerirse tratamiento, se recomienda el uso de interferon ya sea alfa-2a o Peg-interferón, que pueden preservar la RM; en casos de diagnóstico en el embarazo puede requerirse leucaféresis o interferón⁶⁰. Se recomienda monitoreo mensual de PCR cuantitativo (qPCR) e iniciar tratamiento, si el BCR/ABL1 IS aumenta a >1%.⁵¹

- **Lactancia**

Los ITK pueden reiniciarse después del parto, no se deben usar durante la lactancia, dado que pasan a la leche humana; la lactancia sin ITK podría ser segura, con un monitoreo molecular estricto, en pacientes con RM previa profunda y prolongada. Podría ser aceptable evitar los ITK en un corto periodo de 2-5 días, después del parto para que el recién nacido reciba el calostro.⁵¹

- **Discontinuación de tratamiento**

La discontinuación del tratamiento con ITK parece segura en un grupo seleccionado de pacientes. Hay estudios que han demostrado la seguridad y eficacia de la discontinuación del tratamiento con estrictos criterios de selección y monitoreo molecular estrecho.

Algunos pacientes presentan EA luego de la suspensión del tratamiento con ITK. Ésta debe efectuarse sólo con un consentimiento informado del paciente, luego de la discusión de los potenciales riesgos y beneficios.

- **Criterios para discontinuación del tratamiento** ^{62, 63}

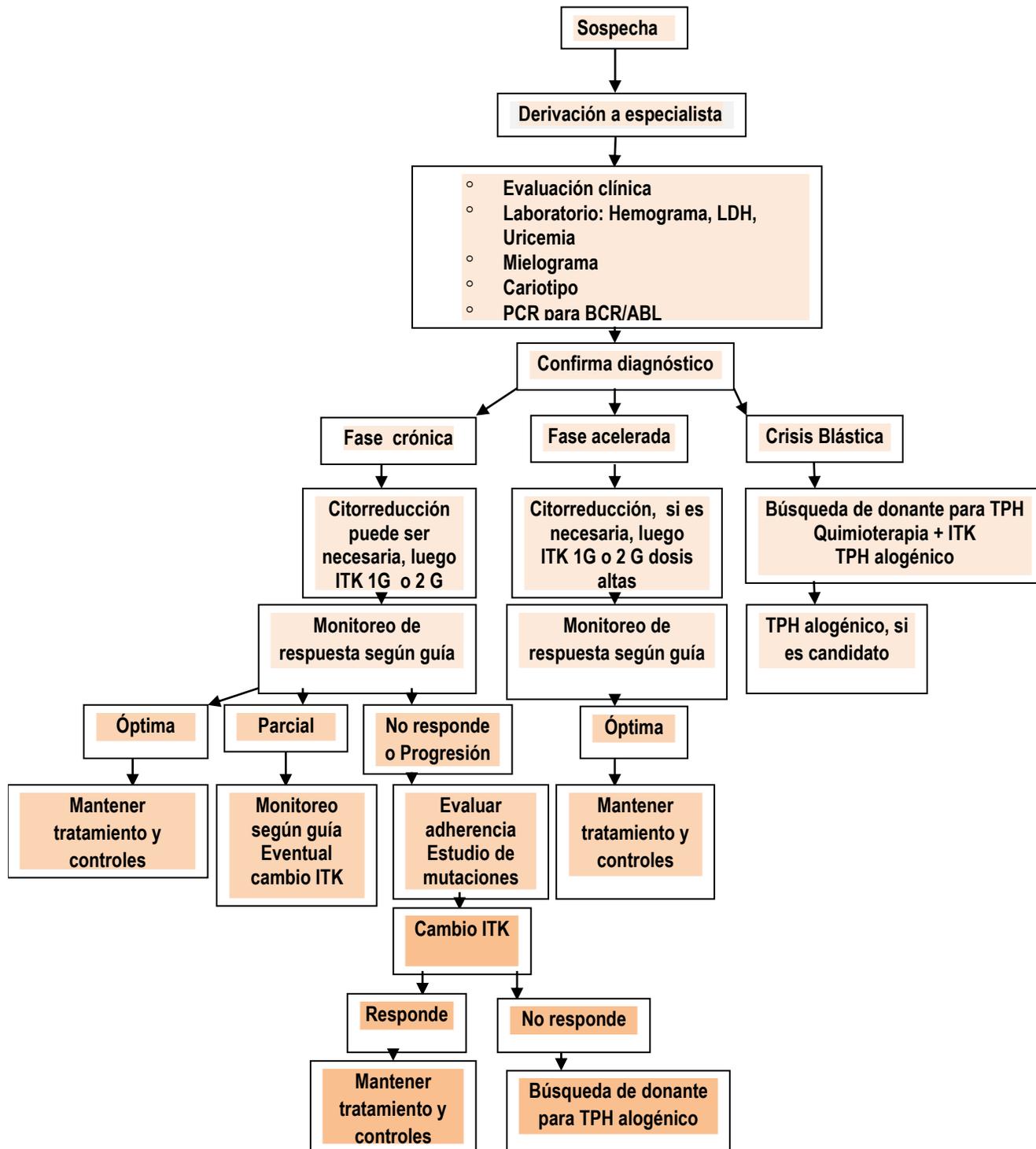
1. Edad: 18 años en adelante
2. LMC en fase crónica, sin historia previa de FA o CB
3. Tratamiento con un ITK aprobado por al menos 3 años
4. Haber tenido previamente transcritos de *BCR/ABL1* cuantificables

5. RM estable (RM4; *BCR/ABL1* < o igual a 0.01% IS) por al menos dos años, documentada en al menos 4 exámenes separados por un lapso de 3 meses.
6. Acceso a qPCR confiables con sensibilidad de detección de al menos RM 4.5 (*BCR/ABL1* < o igual a 0.0032% IS), que pueda entregar resultados dentro de 2 semanas
7. Monitoreo molecular mensual en los primeros 6 meses, luego cada 2 meses, entre los meses 7 y 12, de discontinuado el tratamiento y luego cada 3 meses en forma indefinida para pacientes que se mantengan en RMM (RM3; *BCR/ABL1* < o igual 0.1% IS)
8. Reinicio precoz del ITK dentro de 4 semanas de pérdida de la RMM con monitoreo molecular mensual, una vez reiniciado y luego cada 3 meses en forma indefinida.

En pacientes que no logren una RMM en 3 meses de reiniciado el tratamiento se debe efectuar estudio de mutaciones y chequeo molecular mensual por otros 6 meses.

La posibilidad de TFR luego de la discontinuación del tratamiento no ha sido evaluada aún con ITK diferentes del imatinib, nilotinib o dasatinib.

8. ALGORITMO



9. ANEXO

Hoja Seguimiento Leucemia Mieloide Crónica

Nombre			
Edad		RUT:	
Fono			
Fecha Diagnóstico		Sokal:	Hasford:
Hemograma al Diagnóstico			
Citometría de Flujo al dg.	Sólo en casos de crisis blástica para determinar linaje mieloide o linfoide para decidir tratamiento		
Citogenética al Diagnóstico			
FISH			
Mielograma al Diagnóstico			
Biopsia Ósea	En caso de sospecha de mielofibrosis		
Otro al dg:			
Seguimiento	Mes 3	Mes 6	Mes 12

Cariograma			
RQ –PCR			
Tratamiento Recibido			
Tolerancia/RAM			
Respuesta a tto:			
Médico Tratante			Fecha último Control:

10. BIBLIOGRAFÍA

1. <http://seercancer.govexplorer> Nov 18 2021
2. Chronic Myeloid Leukemia; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23, (Supplement 7): vii72-vii77, 2012
3. Sokal, J.; Cox, E.; Baccarani, M. y cols. Prognostic discrimination in “good risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984, 63: 789-799
4. Pffirrmann M, Baccarani M, Saussele S, Guilhot J, Cervantes F, Ossenkoppele G, Hoffmann VS, Castagnetti F, Hasford J, Hehlmann R, Simonsson B. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016 Jan;30(1):48-56. doi: 10.1038/leu.2015.261. Epub 2015 Sep 29. PMID: 26416462.
5. Hasford, J.; Pffirrmann, M.; Hehlmann, R.; y cols. A new prognostic score for survival in patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alpha. Writing committee for the Collaborative CML prognostic factors project group. *J. Natl Cancer Inst* 1998; 90: 850-858
6. Hasford, J.; Baccarani, M.; Hoffmann, V.; y cols. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011, 118(3): 686-692
7. Sweet K; Zhang L and Pinilla-Ibarz. Biomarkers for determining the prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Journal of Hematology & Oncology* 2013, 6:54
8. Baccarani M; Deininger M; Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013, 122:872-884
9. Baccarani M, Saglio G, Goldman J et al. European LeukemiaNet. 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
10. Baccarani M, Cortes J, Pane F et al. European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009; 27(35): 6041-6051.
11. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*. 2006, 108(1): 28-37.
12. Müller MC, Cross NC, Erben P et al. Harmonization in molecular monitoring of CML therapy in Europe. *Leukemia*. 2009; 23(11) 1957-1963.
13. Cross NCP, White HE, Müller MC et al. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012; 26(10): 2172-2175.
14. Marin D, Milojkovic D, Olavarría E et al. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood*. 2008; 112 (12): 4437-4444.
15. Cervantes F, Lopez-Garrido P, Montero MI et al. Early intervention during imatinib therapy in patients with newly diagnosed chronic phase myeloid leukemia: a study of the Spanish PETHEMA group. *Haematologica*. 2010; 95(8): 1317-1324.

16. Radich JP; Kopecky KL, Appelbaum FR et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2012; 120 (19):3898-3905.
17. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G et al. Nilotinib versus imatinib in the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome positive, chronic myeloid leukemia: 24 month minimum follow up on the phase 3 randomized ENESTnd trial.
18. Saglio G, Kim DW, Issarafrisil S et al. ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med*. 2010; 362 (24): 2251-2259.
19. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3 year follow-up. *Leukemia*. 2012;26(10):2197-2203.
20. Kantarjian H, Shah NP; Cortes JE et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med*. 2010; 362(24):2260-2270.
21. Kantarjian H, Shah NP, Cortes JE et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012; 119(5): 1123-1129.
22. Kantarjian HM; Giles FJ, Bhalla KN et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*. 2011; 117(4):1141-1145.
23. Giles FJ, le Coure PD, Pinilla-Ibarz J et al. Nilotinib on imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48 months follow-up results of a phase II study. *Leukemia*. 2013; 27(1): 107-112.
24. Shah NP, Kim DW, Kantarjian H et al. Potent transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Haematologica*.2010;95(2):232-240.
25. Rea D, Vellenga E, Junghanss C et al. Six years follow-up of patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia receiving dasatinib [abstract] *Haematologica*.2012; 97(s1).[Abstract 1430].
26. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM et al. Long term bosutinib for chronic phase myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol*. 2016; 91(12): 1206-1214
27. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NO et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemia. *N Eng J Med*. 2012; 367 (22): 2075-2088.
28. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J et al. A pivotal phase 2 trial of ponatinib in patients with chronic myeloid leukemia and Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib or the 315I BCR-ABL mutation: 12 months follow-up of the PACE trial. [abstract] *Blood*. 2012; 120(21). [Abstract 163].
29. Rea D, Mauro ML, Boquinpani C et al. A phase 3 open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood* 2021, 138(21) 2031-2041.
30. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A et al. German CML Study Group. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood*. 2010; 115(10):1880-1885.

31. Pavlu J, Szydlo RM, Goldman JM, Apperley JF. Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what we have learned?
32. Soverini S; Hochhaus A, Nicolini FE et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of EuropeanNet. *Blood*. 2011; 118(5):1208-1215.
33. Hochhaus A, SaglioLarson RA et al. Nilotinib is associated with reduced incidence of BCR-ABL mutations vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood*. 2013; 121(18):3703-3708.
34. Cortes JE, Talpaz M, Giles F et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood*. 2003; 101(10):3794-3800.
35. Milojkovic D, Apperley JF, Gerrard G et al. Responses to second line tyrosine kinase inhibitors are durable: an intention to treat analysis in chronic myeloid leukemia patients. *Blood*. 2012; 119(8): 1838-1843.
36. Hoffmann VS, Bacarani M, Lindorfer D et al. Validation of the EUTOS score for prediction of complete cytogenetic response and progression-free survival: application to an independent multicentric series of 1288 patients with chronic myeloid leukemia and review of publications. *Leukemia*. 2013; 27 (10): 2016-2022.
37. Hughes TP, Hochhaus A, Brandford S et al. IRIS investigators. Long term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS).
38. *Blood*.2010; 116(19):3758-3765.
39. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2012; 30(3): 232-238.
40. Jain P, Kantarjian HM, Nazha A et al. Early molecular and cytogenetic response predict for significantly longer event-free survival and overall survival in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase- an analysis of 4 tyrosine kinase inhibitor modalities (standard dose imatinib, high dose imatinib, dasatinib and nilotinib).[abstract].*Blood*. 2012; 120(21). [Abstract 70].
41. Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Blood*. 2007; 110(8): 2828-2837.
42. Hehlmann R. How I treat CML in blast crisis. *Blood*.2012; 120(4): 737-747.
43. Jabbour E, Deininger M, Hochhaus A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2011; 25(2): 201-210.
44. Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Bacarani M. Physician's guide to the clinical management of adverse events on nilotinib therapy for the treatment of CML. *Cancer Treat Rev*. 2012; 38(3):241-248.
45. Valent P. Severe adverse events associated with the use of second line BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: preferential occurrence in patients with comorbidities. *Haematologica*. 2011; 96(10):1395-1397.
46. Gurion R, Gafter-Gvili A, Vidal L et al. Has the time for first-line treatment with second generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myelogenous leukemia already come? Systematic review and meta-analysis. *Haematologica*.2013; 98(1):95-102.

47. Shami PJ, Deininger M. Evolving treatment strategies for patients newly diagnosed with chronic myeloid leukemia: the role of second-generation BCR-ABL inhibitor as firstline therapy. *Leukemia*. 2012; 26(2): 214-224.
48. Rüdinger H. CML-where do we stand in 2015? *Ann Hematol*. 2015, 94 (Suppl 2): S103-S105.
49. Fava C, Rege-Cambrin G, Saglio G. The choice of first-line Chronic Myelogenous Leukemia treatment. *Ann Hematol*. 2015; 94 (Suppl 2): S 123-S 131.
50. Hochhaus A, Ernst T, Eigendorff E et al. Causes of resistance and treatment choices of second- and thirs-line treatment in chronic myelogenous leukemia patients. *Ann Hematol*. 2015; 94 (Suppl 2): S 133-S140.
51. Alvandi F., Kwitkowski V., Ko C., Rothmann M., Ricci S., Saber H., Ghosh D., Brown J., Pfeiler E., et al. U.S. Food and Drug Administration approval summary: Omacetaxine mepesuccinate as treatment Chronic Myeloid Leukemia. *The oncologist* 2014;19:1-6. www.theoncologist.com
52. NCCN Guidelines for CML versión 2.2022
53. Cortes JE, Kim DW, Pinilla Ibanz J et al. A phase 2 trial of Ponatinib in Philadelphia positive chromosome leukemias *N Eng J Med* 2013; 369: 1783-1796
54. Cortes JE, Kim DW, Pinilla Ibanz J et al. Long term follow up of Ponatinib efficacy and safety in the phase 2 PACE trial (abstract 3135) *Blood* 2014 124: 3135.
55. Rea, Delphine; Mauro, Michael; Boquimpam, Cara et al. A phase 3 open label randomized study of Asciminib, a STAMP inhibitor versus Bosutinib in CML after >2 prior TKIs. *Blood* 18 Aug 2021, 138(supplement 1): 310.
56. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW et al. Bosutinib versus Imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia, results from the randomized BFORE trial *J Clin Oncol*.2018; 36:231-237.
57. Castagnetti F, GugliottaG, Baccarani M et al. Differences among young adults and elderly chronic myeloid leukemia patients. *Ann Oncol* 2015; 26: 1300-10.
58. 58 Valent P, Hadzjusufovic E, Hoermann G et al. Risk factors and mecanismos contributing to ITK-induced vascular events in patients with CML *Leukemia Res*. 2017; 59: 47-54
59. Ikeda K, Shiga Y, Takahashi A et al. Fatal hepatitis B reactivation in a chronic myeloid leukemia patient during imatinib mesylate treatment. *Leukemia Lymphoma* 2006; 47(1): 155-7.
60. Simth G, Apperley J, Milojkovic et al. A British Society for hematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. *Br J Haematol* 2020, 191: 171-193
61. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2013; 122: 872-84
62. Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ et al. Treatment free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study, *Leukemia*2017, 31:525-31
63. Aussele S, Richter J, Guilhot J et al. Discontinuation of tyrosine kinase therapy in chronic myeloid leukemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol* 2018; 19:747-57.