

Leucemia mieloide crónica



Coordinadores:

Bendek, Georgina
gbendek89@gmail.com

Freitas, María Josefina
josefinafreitas@hotmail.com

Autores:

Beligoy, Luis
Bengiό, Raquel
Enrico, Alicia
Franceschi, Erica
Larripa, Irene
Moiraghi, Beatriz
Osycka, Victoria
Pavlovsky, Carolina
Pérez, Mariel
Riva, María Elisa
Riveros, Dardo
Rojas, Francisca
Tosín, Fernanda
Varela, Ana

Declaración de conflictos de interés:

Josefina Freitas declara haber recibido honorarios por parte de Pfizer por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Luis Beligoy declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Pfizer y Janssen por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Beatriz Moiraghi declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, BMS, Pfizer y Pint Pharma en concepto de conferencias en las que ha participado. Carolina Pavlovsky declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, BMS, Pfyzer y Pint Pharma por concepto conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Mariel Pérez declara haber recibido honorarios por parte de Pfizer por concepto de consultorías y actividades educativas en las que ha participado. Dardo Riveros declara haber recibido honorarios por parte de Bristol Myers por concepto de conferencias, actividades educativas, consultorías / asesorías en las que ha participado. Ana Ines Varela declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Bristol Myers Squibb por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Abreviaturas.....	476
Introducción	477
Procedimientos diagnósticos.....	478
Elección del tratamiento inicial	479
Seguimiento	480
Definiciones de respuesta a ITK	481
Farmacología de las drogas utilizadas en el tratamiento de la LMC	483
Manejo LMC en fase crónica.....	484
Manejo de LMC en estadios avanzados	485
Resistencia	485
Manejo de la toxicidad con imatinib.....	487
Manejo de la toxicidad con nilotinib	487
Manejo de la toxicidad con dasatinib	487
Manejo de la toxicidad con ponatinib.....	488
Manejo de la toxicidad con bosutinib	488
Situaciones especiales	490
Discontinuación de tratamiento	491
Bibliografía.....	492

Abreviaturas:

ACC	alteraciones cromosómicas clonales	PAOD	enfermedad oclusiva arterial periférica
CB	crisis blástica	Ph	Philadelphia
CG	citogenético	QTc	QT corregido
CTCAE	Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos	RAN	recuento absoluto de neutrófilos
EA	evento adverso	RC	respuesta citogenética
FSP	frotis de sangre periférica	RCC	respuesta citogenética completa
FA	fase acelerada	RHC	respuesta hematológica completa
FISH	hibridización in situ con fluorescencia	RHN	respuesta hematológica nula
IBMTR	Registro Internacional de Trasplante de Médula Ósea	RHP	respuesta hematológica parcial
IS	escala internacional	RLT	remisión libre de tratamiento
ITK	inhibidores de tirosina kinasa	RM	respuesta molecular
HTP	hipertensión pulmonar	RMM	respuesta molecular mayor
LMC	leucemia mieloide crónica	RT-PCR	transcriptasa reversa reacción en cadena de polimerasa
LSN	límite superior normal	SAH	Sociedad Argentina de Hematología
MDACC	<i>MD Anderson Cancer Center</i>	SP	sangre periférica
MO	médula ósea	TCPH	trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
NA	no aplica	WHO	<i>World Health Organization</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud		

Introducción

La LMC es una neoplasia mieloproliferativa crónica que constituye el 15% de las leucemias del adulto y tiene una incidencia de 1-2 casos cada 100.000 personas. Aunque se puede presentar en cualquier grupo etario, la mediana de edad para el comienzo de la enfermedad es de 67 años. Se caracteriza por la presencia del cromosoma Philadelphia (Ph), resultado de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 [t(9;22)(q34;q11)]. Este fenómeno, que la diferencia de otras neoplasias mieloproliferativas, lleva a la expresión del gen de fusión BCR-ABL1 y a su producto, la proteína p210, que tiene actividad incrementada de tirosina-kinasa y conduce a disregulación del ciclo celular.

Existen otras isoformas del producto generado por el BCR-ABL1, como son la p190 y la p230, pero estas variantes se observan en menos del 1% de los casos de LMC. El curso clínico y biológico de la LMC transita 3 etapas: FC, FA y CB (Tablas 1 y 2).

Aproximadamente 80-90% de los casos se presentan inicialmente en FC, y se estima que transcurren aproximadamente 3-5 años para la transformación a fases avanzadas de una FC no tratada. No hay un consenso uniforme para la definición de FA.

La SAH ha decidido revisar las recomendaciones publicadas durante 2019 para unificar los criterios de manejo en Argentina, de acuerdo a normativas vigentes de los organismos regulatorios nacionales.

Definición

Tabla 1. Definición de fase crónica y fase o crisis blástica

Fase crónica	Fase blástica	
	WHO	IBMTR/MDACC
SP: leucocitosis neutrofilica con precursores mieloides, basofilia <20%. Blastos <10%. Plaquetas normales o aumentadas. Esplenomegalia. Hepatomegalia. Fosfatasa alcalina leucocitaria ausente o disminuida. MO: hipercelular. Hiperplasia mieloides. Algunos blastos. Promielocitos < 10% de la celularidad total. Leve aumento de fibras de reticulina.	Blastos $\geq 20\%$ en SP y/o células nucleadas de MO Proliferación blástica extramedular Focos de blastos en MO	$\geq 30\%$ de blastos en SP o MO (Categoría 1) Infiltración extramedular

Tabla 2. Lista de los criterios que definen fase acelerada

Criterio	MDACC	WHO	ELN
Blastos	SP o MO 10-29%	SP o MO 10-19%	SP o MO 15-19%
Blastos y promielocitos	$\geq 30\%$	NA	$\geq 30\%$ con blastos < 30%
Basófilos	SP o MO $\geq 20\%$	SP $\geq 20\%$	SP $\geq 20\%$
Plaquetas	$>1000 \times 10^9/l$ $<100 \times 10^9/l$ sin relación al tratamiento	$>1000 \times 10^9/l$ o $<100 \times 10^9/l$ sin respuesta al tratamiento	Trombocitopenia persistente ($<100 \times 10^9/l$ no relacionada al tratamiento)
Leucocitos	$>10 \times 10^9/l$	Incremento del recuento sin respuesta al tratamiento	NA
Anemia	NA	NA	NA

Esplenomegalia	Persistente sin respuesta al tratamiento	Aumento del tamaño del bazo sin respuesta al tratamiento	NA
Citogenético	NA	Evolución clonal al momento del diagnóstico o durante el tratamiento	Anormalidades cromosómicas clonales en las células Ph+ (ACA/Ph+ ruta mayor en tratamiento)

NA: no aplica

Procedimientos diagnósticos

La enfermedad se identifica mediante el examen clínico y el análisis de la sangre periférica. Síntomas generales (pérdida de peso, sudores nocturnos), esplenomegalia, hepatomegalia y leucocitosis con desviación a la izquierda predominan entre las manifestaciones iniciales.

La confirmación del diagnóstico se obtiene por la búsqueda del Ph utilizando diferentes técnicas citogenéticas y por análisis moleculares que identifican y cuantifican al gen de fusión *BCR-ABL1* y sus isoformas.

A. Estudio citogenético

El estudio citogenético por bandeo G se efectúa en médula ósea, recomendándose su realización antes de iniciar tratamiento y hasta obtener la RCC. En el 95% de los casos se detecta la t(9;22) (q34;q11), denominada translocación clásica. El clon Ph+ puede adquirir nuevas alteraciones citogenéticas, fenómeno conocido como evolución clonal que está asociado con enfermedad progresiva (Tabla 3).

Tabla 3. Alteraciones citogenéticas clonales y su valor pronóstico

Alteraciones Citogenéticas de la ruta mayor#	% de casos	Valor pronóstico
Trisomía 8 [+8]	35%	Adverso
Duplicación Ph [+der(22)t(9;22) (q34;q11)]	30%	Adverso
Isocromosoma 17 [i(17)(q10)]	20%	Adverso
Trisomía 19 [+19]	15%	Adverso
Isoderivado 22 [ider(22)(q0)t(9;22)(q34;q11)]	5-10%	Adverso
Otros hallazgos citogenéticos*		
Deleción del derivado 9 [del (9)]	10-15%	Sin valor pronóstico
Ph variante	2-10%	Sin valor pronóstico

Se denominan de la ruta mayor por ser las alteraciones cromosómicas más frecuentemente observados en la progresión de la enfermedad

* La del(9) y Ph variante no poseen valor pronóstico en la era de los ITK

En el 5% restante puede no detectarse el Ph aunque exista la fusión BCR-ABL1 (Ph enmascarado), resultado de translocaciones variantes que involucran otros cromosomas además de la que compromete al 9 y al 22. En este caso, la confirmación del diagnóstico depende de la detección del BCR-ABL1 por otros métodos más específicos y sensibles (FISH y PCR).

B. FISH

La técnica emplea sondas locus específicas y permite detectar el 100% de las fusiones BCR-ABL, aunque no identifica el tipo de transcripto y puede realizarse en muestras de sangre periférica. Resulta de gran utilidad cuando el citogenético por bandeo G no es concluyente.

C. Estudio molecular BCR-ABL1 cualitativo (RT-PCR) y cuantitativo (qRT-PCR).

El estudio RT-PCR identifica de manera específica el reordenamiento BCR-ABL1 con alta sensibilidad, en toda sus isoformas: p210 (b2a2, b3a2), p190 (e1a2), p230 (e19a2), etc. Es recomendable identificar la isoforma molecular del gen de fusión al momento del diagnóstico para el correcto monitoreo de enfermedad mínima residual, y así evitar posibles falsos negativos.

Tratamiento inicial de la fase crónica

Los ITK aprobados en nuestro medio para comenzar tratamiento son el imatinib y los llamados ITK de segunda generación (nilotinib, dasatinib y bosutinib). Estudios comparativos sobre la eficacia de estos agentes demostraron que imatinib era inferior en lo que respecta a la velocidad y profundidad de la respuesta alcanzada, pero no se comprobó superioridad de los ITK de segunda generación en la supervivencia global. Por otra parte, el perfil de seguridad entre ellos es diferente, especialmente en la potencialidad de agravar enfermedades preexistentes. En este sentido imatinib es superior, ya que es más tolerable y no se han demostrado a largo plazo efectos adversos graves que pongan en riesgo la vida.

Teniendo en cuenta estas evidencias, el tratamiento inicial en la FC se selecciona sobre la base de factores vinculados al huésped y a la enfermedad, como son la edad, la existencia de comorbilidades y la posibilidad de progresión clínica. Con este fin se han diseñado algunas escalas que tienen probada aplicación práctica (Tabla 4).

Tabla 4. Escalas de riesgo

SOKAL	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Bazo • Plaquetas • Blastos 	Bajo < 0.8 Intermedio 0.8-1.2 Alto > 1.2
HASFORD	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Bazo • Plaquetas • Blastos • Basófilos • Eosinófilos 	Bajo ≤ 780 Intermedio 781-1480 Alto > 1480
EUTOS	<ul style="list-style-type: none"> • Bazo • Basófilos 	Bajo Alto
ELTS	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Bazo • % de blastos • Plaquetas 	Bajo Intermedio Alto

El riesgo relativo puede calcularse en:

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

Otros factores a considerar y normas a seguir para la elección de la modalidad terapéutica inicial son:

- Toxicidad de los ITK y su impacto en las enfermedades preexistentes (Tabla 5)
- Estado serológico para el virus de la hepatitis B
- Aspectos financieros y accesibilidad
- Detección temprana de la toxicidad por ITK y su interacción con otros medicamentos
- Cumplimiento del tratamiento y monitoreo de la respuesta

Tabla 5. Riesgo de exacerbación de comorbilidades preexistentes según ITK

Comorbilidad	Imatinib	Bosutinib	Dasatinib	Nilotinib
HTA	SC	SC	SC	RI
Enf coronaria	SC	SC	SC	RI
ACV isquémico	SC	SC	SC	RI
Arteriopatía periférica	SC	SC	SC	RI
Insuf cardíaca congestiva	RI	SC	RI	AR
Diabetes	SC	SC	SC	RI
Sangrado gastrointestinal	SC	BR	RI	SC
HPT pulmonar	SC	SC	AR	SC
Enf pulmonar crónica	SC	SC		SC
Pancreatitis	SC	SC	SC	RI
Fx hepát alterada	BR	RI	SC	RI
Insuf renal	RI	RI	BR	BR

SC: sin contraindicación

BR: riesgo bajo;

RI: riesgo intermedio;

AR: alto riesgo

Sobre la base de la escala de riesgo Sokal y con las consideraciones de otros factores asociados se selecciona el tratamiento inicial (Tabla 6)

Tabla 6. Tratamiento inicial de la fase crónica

SOKAL	Elección del ITK
Intermedio/alto	<ul style="list-style-type: none"> • Dasatinib/nilotinib/bosutinib (1) • Imatinib (2) • Estudio clínico
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> • Imatinib • Dasatinib/nilotinib/bosutinib (1) • Estudio clínico

(1) Menores de 30 años o mujeres con objetivo de embarazo

(2) Mayores de 65 años o dificultad de acceso

Dosis

Imatinib 400 mg cada 24 hs

Nilotinib 300 mg cada 12 hs

Dasatinib 100 mg cada 24 hs

Bosutinib 400 mg cada 24 hs

Seguimiento de la enfermedad

Es fundamental que el paciente sea controlado en los tiempos indicados para una correcta evaluación de la respuesta y detección de recaídas tempranas (Tabla 7).

Tabla 7. Procedimientos al diagnóstico y seguimiento

Al diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Exámen físico. Evaluación del tamaño del bazo e hígado • Hemograma con recuento diferencial • Estudio CG en MO (considerar biopsia de MO en caso de aspirado seco,) • FISH en caso de Ph negativo para identificar translocaciones crípticas o fallas técnicas en el CG o diagnóstico dudoso • PCR cualitativa para identificar el tipo de transcrito • ECG – Evaluación o interconsulta con Cardiología • Química completa con serología para hepatitis B
Durante el seguimiento	<ul style="list-style-type: none"> • FSP cada 2 semanas hasta la RHC, mensual hasta mes 3 y luego cada 3 meses. • qRT PCR para determinar el nivel de transcritos BCR/ABL1 en IS cada 3 meses desde el inicio del ITK hasta alcanzar RMM(<0.1%), luego cada 3 o 6 meses. • Considerar estudio CG cuando no alcanza la RM deseada, citopenias o previo cambio de ITK x falla • Si obtuvo RCC: repetir CG cada 12 meses o FISH en SP si no es posible un seguimiento molecular regular y estandarizado. • CG: si presenta translocaciones atípicas o rearreglo atípico que no puede ser detectado en qRT-PCR
Falla y progresión, previo al cambio de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • CG • qRT PCR confirmatorio de falla • Análisis de mutaciones • En crisis blástica: los anteriores más inmunofenotipo
Advertencia	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio moleculares y CG a realizarse con mayor frecuencia • CG de MO en casos de citopenias persistentes no justificadas o en presencia de alteraciones CG adicionales.

Definición de respuesta**➤ Hematológica:**

- RHC:
Sin signos ni síntomas de LMC
Leucocitos <10 x 10⁹/L Basófilos <5 %
Plaquetas < 450 x 10⁹/L
Ausencia de células inmaduras y blastos, promielocitos o metamielocitos en SP
Ausencia de esplenomegalia

➤ Citogenética:

- | | | |
|---|---------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta completa • Respuesta parcia • Respuesta menor | } Rta C Mayor | <ul style="list-style-type: none"> 0% células Ph+ 1 - 35% células Ph+ 36 - 65% células Ph+ |
| <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta mínima • Respuesta nula | | <ul style="list-style-type: none"> 66 - 95% células Ph+ 96 - 100% células Ph+ |

➤ Molecular

BCR-ABL/ABL1	Respuesta molecular	Copias gen ABL*
< 0,001% o indetectable	RM 5.0	≥ 100.000
<0,0032 o indetectable	RM 4.5	≥ 32.000
<0,01 o indetectable	RM 4.0	≥ 10.000
0,1 – 0.01%	RM Mayor	
1 – 0,1%	RM Menor	
10 – 1%	RM Mínima	
> 10%	RM Nula	

*En las respuestas moleculares completas (RM 4.0, RM 4.5 y RM 5.0) se debe tener en cuenta el n° de copias del gen ABL para evitar falsos negativos

Criterios de respuesta a los ITK

Tabla 8. Definiciones de respuesta a los ITK

	RESPUESTA ÓPTIMA	ADVERTENCIA	FALLA
AL DIAGNÓSTICO	--	Alto riesgo o ACC adicionales en el clon Ph+, ruta mayor, Sokal o ELTS de alto riesgo	--
3 MESES	BCR/ABL1 ≤ 10% y/o Ph+ ≤ 35%	BCR/ABL1 >10% y/o Ph+ 36-95%	Falta de respuesta hematológica y/o Ph > 95% BCR/ABL1 >10% confirmada en los siguientes 3 meses
6 MESES	BCR/ABL1 < 1% y/o Ph+ 0%	BCR/ABL1 ≥ 1- 10% y/o Ph+ 1- 35%	BCR/ABL1 > 10% y/o Ph+>35%
12 MESES	BCR/ABL1 ≤0.1%	BCR/ABL1 > 0.1-1%	BCR/ABL1 > 1% y/o Ph>0%
EN CUALQUIER MOMENTO DE LA EVOLUCIÓN	BCR/ABL1 ≤ 0.1%	BCR/ABL1 > 0.1-1% Pérdida de RMM (≤0.1%)	Pérdida de RHC, pérdida de RCC, pérdida confirmada de RMM en dos oportunidades consecutivas una de ellas >1%. Mutaciones, ACC adicionales en el clon Ph+

Respuesta óptima: continuar con el mismo tratamiento.

Advertencia: requiere un monitoreo más cercano, evaluar adherencia, tolerancia e interacciones, no implica necesariamente un cambio de ITK.

Falla: cambiar ITK.

Farmacología de las drogas utilizadas en el tratamiento de la LMC.**Inhibidores de tirosina quinasa: imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib.****A. Mecanismo de acción:**

El imatinib es un inhibidor de tirosina quinasa de primera generación siendo nilotinib, dasatinib y bosutinib los ITK de segunda generación aprobados en nuestro país. Imatinib y nilotinib son selectivos para BCR/ABL, c-KIT y PDGFR e inhiben a la tirosina quinasa BCR/ABL1 al unirse con alta afinidad a la conformación inactiva del dominio quinasa de ABL.

Dasatinib es un inhibidor de múltiples tirosina quinasa: BCR/ABL1, Src, c-KIT, EPHA2 y PDGFR β e inhibe a la tirosina quinasa BCR/ABL1 al unirse con alta afinidad tanto a la conformación activa como inactiva del dominio quinasa. La unión más fuerte de nilotinib y dasatinib a BCR/ABL1 se traduce en una mayor potencia con respecto a imatinib.

Bosutinib se une al dominio quinasa de BCR/ABL1, así como también a la familia de quinasa Src y mínimamente al c-KIT y PDGFR.

Ponatinib es el único inhibidor de tercera generación autorizado en Argentina. Posee una gran afinidad al BCR/ABL1 tanto natural como mutado, es el único con actividad contra la mutación T315I. Además, posee actividad contra FLT3, KIT y miembros de las familias de las quinasa FGFR, PDGFR y VEGFR.

B. Interacciones medicamentosas

<https://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm>

<https://crediblemeds.org/>

Tabla 9. Otras drogas: hidroxiaurea, interferón, omacetaxina

	HIDROXIUREA	INTERFERÓN ALFA
Farmacodinamia	Ciclo-específico de la fase S, inhibe la síntesis de ADN al bloquear a la ribonucleótido reductasa.	Desencadena vía de señalización intracelular responsable del efecto antiviral, antiproliferativo e inmunomodulador.
Farmacocinética	Biodisponibilidad entre 80 y 100% luego de la absorción por vía oral Unión proteica: 75 a 80% Metabolismo: hepático, utiliza el sistema CYP 450. Excreción: 80% por vía renal. Vida media: 3-4 horas	Biodisponibilidad del 84% luego de su administración parenteral Metabolismo: renal y en menor medida hepática Excreción: renal. Vida media: 4 -8 horas
Efectos adversos	Mielosupresión mucositis, úlceras orales, trastornos gastrointestinales, disnea, fibrosis pulmonar, toxicidad renal reversible	Síndrome gripal, mielosupresión, hiperglucemia, hiperkalemia, dislipemia, alteración de la función tiroidea y pérdida de peso
Dosis	15-20 mg/kg/día	5.000.000 UI/m ² /día

Manejo de la LMC

A. FASE CRÓNICA al diagnóstico

LMC Adultos
Fase crónica

Estudios para diagnóstico

- Anamnesis y examen físico, incluyendo tamaño de bazo por palpación (cm por debajo del reborde costal) FSP*
- Aspirado y biopsia de MO*
- Citogenético (FISH en caso de citogenético sin metafases) PCR cualitativa, cuantitativa (opcional)

* Especial atención en porcentaje de basófilos en SP y blastos en SP y MO

Ph (-) y BCR-ABL p210 (-)

Ph (+) y/o BCR-ABL (+)

Evaluar p190 y p230
Evaluar otras enfermedades (no LMC)

LMC

Evaluación inicial

Perfil químico y lipídico completos, subunidad BHCG
Serologías hepatitis B Lipasa y amilasa Perfil tiroideo
Rx de Tórax
ECG, ecocardiograma,
Determinación del riesgo CV según Framingham
(www.easycalculation.com/es/medical/framingham.php)
Determinar índice de riesgo (Sokal, Hasford, Eutos)

• **ITK**

Bajo Riesgo Índice: En primera línea ITK 1° generación: imatinib 400 mg/ día*

Otro régimen recomendado 2° generación:
Nilotinib 300 mg cada 12hs*
Dasatinib 100 mg/día*
Bosutinib 400 mg/día*
Ensayo clínico

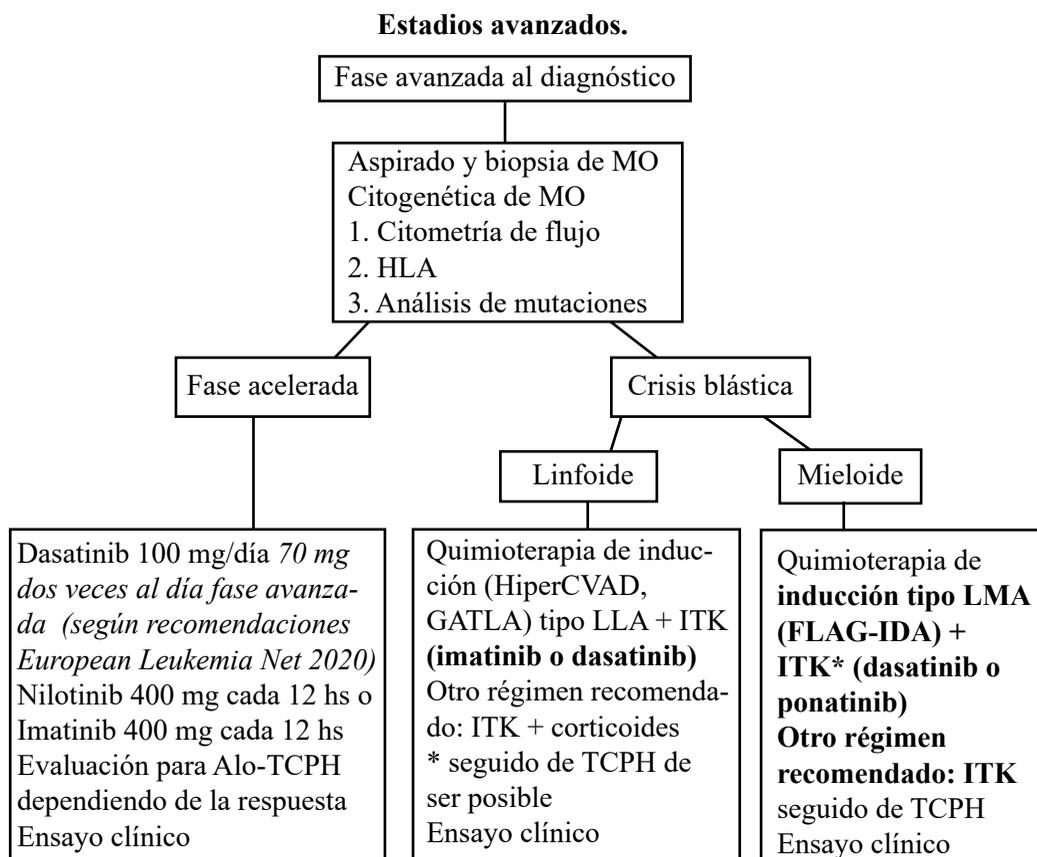
Riesgo Intermedio o Alto Score: En primera línea ITK 2° generación:

Nilotinib 300 mg cada 12hs*
Dasatinib 100 mg/día*
Bosutinib 400 mg/día*
Otra régimen o Ensayo clínico

Segunda línea de tratamiento En casos de falla / resistencia, el cambio es obligatorio y debe ir acompañado de la investigación de mutaciones BCR-ABL1

Mutación T315I: ITK 3° generación: ponatinib 45 mg día (estadificación de riesgo cardiovascular y antecedentes) / Falla con ponatinib alto riesgo de progresión, se recomienda TCPH temprano

**Pacientes con Sokal bajo seguirían beneficiándose con imatinib. Pacientes con Sokal intermedio y alto se beneficiarían con ITK de segunda generación en primera línea.*



*Dasatinib 140 mg 70 mg dos veces al día (según recomendaciones European Leukemia Net 2020)

Ponatinib: 45 mg día

**en pacientes añosos considerar utilizar solo ITK

Resistencia a ITK

Resistencia primaria: Falta de respuesta a los ITKs desde el inicio del tratamiento. Se han postulado causales como expresión aberrante de los transportadores plasmáticos o niveles inadecuados de OCT1 intracelular.

Resistencia secundaria (adquirida): Pérdida de alguna de las respuestas alcanzadas (RHC, RCC o RMM) durante el tratamiento con ITKs siendo el mecanismo más frecuente la adquisición de mutaciones en el dominio quinasa del ABL1. Este evento se asocia con pobre pronóstico y riesgo de progresión de enfermedad si no se modifica la conducta terapéutica.

Mutaciones en el dominio quinasa del BCR-ABL1: El análisis de mutaciones en BCR-ABL1 provee información útil en elección del futuro tratamiento.

La mutación T315I confiere resistencia completa a imatinib, dasatinib, nilotinib y bosutinib siendo sensible al ponatinib.

Las mutaciones T315A, F317L/I/V/C y la V299L son resistentes a dasatinib, mientras que la E255K/V, F359V/C y la Y253H a nilotinib. Bosutinib tiene actividad mínima contra la mutación F317L.

Tabla 10. Mutaciones de BCR-ABL1 y su sensibilidad a ITKs

Mutación	Resistente	Sensible
T315I	imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib	Ponatinib
F317L/V/I/C, T315A	imatinib, dasatinib	nilotinib, bosutinib*, ponatinib
V299L	imatinib, dasatinib	nilotinib, ponatinib
Y253H, E255V/K, F359V/I/C	imatinib, nilotinib	dasatinib, bosutinib*, ponatinib

**datos limitados respecto a la sensibilidad del bosutinib in vivo*

ELN Recommendations Leukemia (2020) 34: 966-984

Manejo de toxicidades

Los EA de los ITK suelen aparecer al comienzo del tratamiento, la mayoría mejora con el tiempo, son dependientes de la dosis, pueden estar asociados a una toma incorrecta del fármaco y, salvo excepciones o efectos todavía no conocidos, no son acumulativos. Por ello, si un tratamiento está siendo eficaz, hay que optimizarlo al máximo, evitar cambios prematuros y no hacer disminuciones de dosis evitables.

La monitorización de las toxicidades debe ser más cuidadosa en la población de riesgo.

Se ha de graduar su gravedad en grado 1, 2, 3 y 4 según CTCAE

(https://ctep.cancer.gov/proto-coldevelopment/electronic_applications/ctc.htm).

Por último, se debe juzgar si existe o no relación causal con el ITK.

Los EA grado 1 requieren tratamiento óptimo del EA sin interrupción ni ajuste de dosis del ITK.

Los EA grado 2 requieren tratamiento óptimo del EA sin interrupción ni ajuste de dosis del ITK, aunque si persiste más de una semana se debe suspender el ITK, hasta que el EA sea menor de grado 2. Si se repite 2 o tres veces se debe reducir la dosis de ITK.

Los EA grado 3 requieren interrupción del tratamiento con ITK. Cuando el EA mejora a grado 1, se puede instaurar el tratamiento con o sin ajuste de dosis, según la toxicidad de la que se trate o del número de ocurrencias de dicho EA; esto puede requerir medicación concomitante, pero en algunos casos es necesario cambiar el ITK. No se debe reducir la dosis a niveles inferiores a los comprobados como eficaces.

Los EA grado 4, es necesaria la suspensión y rotar a otro ITK.

Ante un EA sostenido que afecta la calidad de vida del paciente, aunque sea grado 1-2, se debe considerar el cambio de tratamiento, pero siempre que sea posible, se procurará retrasar esta conducta hasta haber alcanzado la respuesta óptima.

La intolerancia cruzada no hematológica es poco frecuente entre los diversos ITK. Sin embargo, la intolerancia cruzada grado 3-4 hematológica es más frecuente.

Frecuencia de EA de todos los grados

	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib	Ponatinib
Fatiga	++++	+++	++++	NR	++++
Rash	++++	+++	++++	++++	++++
Cefalea	+++	++++	++++	++++	++++
Mialgia	+++++	++++	NR	++	++++
Dolor óseo	+++	NR	NR	++	NR
Diarrea	++++	++++	+++	+++++	NR
Náusea	++++	++++	+++	++++	++++
Vómito	+++	+++	++	++++	NR

Dolor abdominal	++	NR	NR	++++	++++
Pancreatitis	+	NR	++	NR	NR
Edemas	++++	+++	+++	+++	NR
Derrame pleural	++	++++	++	NR	NR
Aumento lipasa	++++	NR	++++	++++	++++
Hepatotoxicidad	+++++	+	+++++	+++++	+++
Mielotoxicidad	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++
PAOD	NR	NR	++	NR	++++

+ MENOS DE 1 %, ++ 1 a 5%, +++ 5 a 10% +++++ 10 a 50% ++++++ 50 a 100%

Mielosupresión:

Es muy común y es la causa más frecuente de discontinuación o interrupción del tratamiento. En fase crónica el pico de incidencia es en las primeras 4 a 6 semanas del comienzo de tratamiento.

ITK	Fase/dosis	Toxicidad hematológica	Ajuste de dosis
Imatinib	FC, 400 mg día	Neutropenia RAN < 1.0 x 10 ⁹ /L y/o trombocitopenia < 50 x 10 ⁹ /L	Suspender imatinib hasta la recuperación RAN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas > 75 x 10 ⁹ /L, luego reanudar la dosis de inicio original. Si recurre bajar a 300 mg
Imatinib	FA, CB, 600 mg día	RAN < 0.5 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas < 10 x 10 ⁹ /L	Puede ser citopenia relacionada con la enfermedad, se recomienda realizar aspirado de MO o biopsia; en caso que la citopenia no esté relacionada con la enfermedad reducir la dosis a 400 mg. Si la citopenia persiste por 2 semanas, se recomienda la dosis de 300 mg. Si persiste por 4 semanas, suspender imatinib hasta RAN ≥ 1,0 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas ≥ 20 x 10 ⁹ /L reanudar la dosis a 300 mg.
Nilotinib	FC, 1 línea, 300 mg cada 12hs FC, 2 línea, 400 mg cada 12hs	RAN < 1 x 10 ⁹ /L trombocitopenia < 50 x 10 ⁹ /L	Suspender nilotinib y monitorear recuentos sanguíneos. Con recuperación de los valores dentro de las 2 semanas: RAN > 1 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas > 50 x 10 ⁹ /L; reanudar con la dosis previa. Si los recuentos perduran > 2 semanas: reducir la dosis a 400 mg una vez al día.
Dasatinib	FC, 100mg por día		RAN < 0.5 x 10 ⁹ /L trombocitopenia < 50 x 10 ⁹ /L

Dasatinib	FC, 100mg por día	RAN < 0.5 x 10 ⁹ /L	Suspender dasatinib hasta RAN ≥ a 1.0 x 10 ⁹ /L plaquetas ≥ a 50 x 10 ⁹ /L. Reanudar a la misma dosis de inicio si la recuperación ocurre dentro de los 7 días. Si las plaquetas < 25 x 10 ⁹ /L o RAN < 0.5 x 10 ⁹ /L continúan bajos > a 7 días se requiere suspender hasta RAN ≥ a 1.0 x 10 ⁹ /L y plaquetas ≥ a 50 x 10 ⁹ /L reducir a 80 mg día en el segundo episodio. En caso de 3er evento se sugiere reducir a 50 mg/día, (para pacientes de reciente diagnóstico) o discontinuar dasatinib (para pacientes intolerantes o resistentes a terapias previas incluido imatinib).
Dasatinib	FA, CB, LLA PHI+ 140 mg por día	RAN < 0.5 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas < 10 x 10 ⁹ /L	En citopenia no relacionada con la enfermedad reducir la dosis hasta RAN ≥ 1,0 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas ≥ 20 x 10 ⁹ /L y luego reanudar la dosis original. Si el evento recurre suspender dasatinib hasta RAN ≥ 1,0 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas ≥ 20 x 10 ⁹ /L e iniciar a dosis de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg (3er episodio).
Bosutinib	FA, FA, CB, 500 mg por día	RAN < 1.0 x 10 ⁹ /L, trombocitopenia < 50 x 10 ⁹ /L	Suspender bosutinib hasta RAN > 1.0 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas > 50 x 10 ⁹ /L. Reanudar la dosis de inicio original si la recuperación ocurrió antes de las 2 semanas. Si los recuentos continúan bajos > a 2 semanas se requiere reducir 100 mg y reiniciar el tratamiento. Si la citopenia recurre luego de la recuperación, la reducción de otros 100 mg adicionales está sugerida. Dosis menores a 300 mg/día no han sido evaluadas
Ponatinib	FC, FA, CB, LLA PHI+. 45 mg por día	RAN < 1 x 10 ⁹ /L y/o trombocitopenia < 50 x 10 ⁹ /L	Primer episodio: suspender hasta la recuperación RAN > 1.5 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas > 75 x 10 ⁹ /L reanudar la dosis de inicio original. Segundo episodio: suspender ponatinib hasta RAN > 1.5 x 10 ⁹ /L o plaquetas > 75 x 10 ⁹ /L. Reducir dosis a 30 mg/día. Tercer episodio: suspender ponatinib hasta RAN > 1.5 x 10 ⁹ /L o plaquetas > 75 x 10 ⁹ /L. Reducir la dosis a 15 mg/día.

- Factores de crecimiento: pueden ser usados en combinación con imatinib en pacientes con neutropenia persistente.
- Anemia grado 3-4: se recomienda realizar recuento de reticulocitos, ferritina, saturación de hierro, dosaje de ácido fólico y vitamina B12. Corregir déficit nutricional si está presente. En caso de anemia sintomática: soporte con transfusiones. El uso de eritropoyetina no tiene impacto en la supervivencia ni en el grado de respuesta citogenética, pero está asociada a mayor riesgo de trombosis.

Toxicidad hepática

Bilirrubina > 3 LSN o transaminasas > 5 (LSN), grado 3: Suspender ITK hasta valor de bilirrubina <1.5 y transaminasas < 2.5, reanudar dosis reducida.

Hepatotoxicidad severa: suspender ITK hasta que el evento se resuelva. El tratamiento puede reanudarse según corresponda en función a la gravedad del evento, o considerar cambio de ITK.

Rash: corticoides tópicos o sistémicos, reducir, interrumpir o suspensión permanente de la dosis.

Diarrea: tratamiento sintomático

Prolongación del intervalo QTc: la mayoría de los ITK prolongan el intervalo QT. Previo a la administración se sugiere monitorear la hipokalemia y la hipomagnesemia. En caso de confirmarlo, corregirlas antes del inicio. Se debe realizar ECG y monitorizar el intervalo QTc basal. Controlar a los 7 días y periódicamente. De la misma forma cuando se ajusta dosis. Evitar el uso concomitante de drogas que prolonguen el intervalo QT e inhibidores fuertes de la CYP3A4. Evitar ingerir alimentos dos horas antes y una hora después de la toma de nilotinib. ECG con QTc > 480 mseg: suspender si los niveles séricos de K y Mg se encuentran por debajo del límite inferior normal y corregir. Reanudar dentro de las 2 semanas:

- Si el QTc resulta inferior a 450 mseg y se encuentra dentro de un margen de 20 mseg respecto a la basal dejar igual dosis.
- Si el QTc se ubica entre 450-480 mseg al cabo de 2 semanas, reanudar con una dosis reducida. Tras la reducción de la dosis, si el QTc retorna a >480 mseg, se debe suspender ITK permanentemente. Debe obtenerse un ECG siete días después de cualquier ajuste posológico a fin de monitorear el QTc.

HTP: dasatinib puede incrementar el riesgo de desarrollar de HTP, puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. La HTP puede ser reversible con la suspensión de dasatinib. Los pacientes deben ser evaluados antes de iniciar y durante el tratamiento para detectar signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente. Si la HTP se confirma, dasatinib debe ser discontinuado en forma permanente.

Retención de líquidos (ascitis, edema, derrame pleural y pericárdico): diuréticos, tratamiento sintomático.

Derrame pleural/pericárdico: diuréticos, interrumpir dosis. Si los síntomas son significativos considerar el uso de corticoides por períodos cortos (prednisona 20 -50 mg día x 3-4 días puede continuar con 20 mg día x 3-4 días): cuando se resuelve el evento evaluar reducir un nivel de dosis (de acuerdo a la severidad del evento).

Rash / prurito: prurito es un evento común, observado en las primeras semanas de tratamiento, que generalmente es autolimitado o requiere sólo tratamiento sintomático sin interrupción del ITK. Sólo en casos severos, que son infrecuentes, puede ser necesario interrumpir transitoriamente.

Se sugiere el seguimiento por dermatología. Antihistamínicos y períodos breves de tratamiento con esteroides (prednisona, 20–25 mg día por 3-4 días, seguido de suspensión) puede aliviar los síntomas.

Elevación de lipasa/amilasa: grado 1-2 (asintomático), considerar interrumpir o reducir dosis. Elevación de lipasa grado 3 o 4 (> 2.0 x LSN) sin síntomas o síntoma radiológico de pancreatitis: interrumpir hasta que los niveles se encuentren menos de 1.5 x LSN. Reanudarlo a dosis menores.

Pancreatitis (sintomática) grado 3, interrumpir ITK y reanudarlo a dosis menores. Grado 4 discontinuar.

PAOD: nilotinib y ponatinib están asociados con un riesgo incrementado de eventos adversos vasculares incluyendo PAOD y debe ser usado con cautela en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, o antecedentes de PAOD. En caso de confirmarse el diagnóstico de PAOD debe ser discontinuado permanentemente.

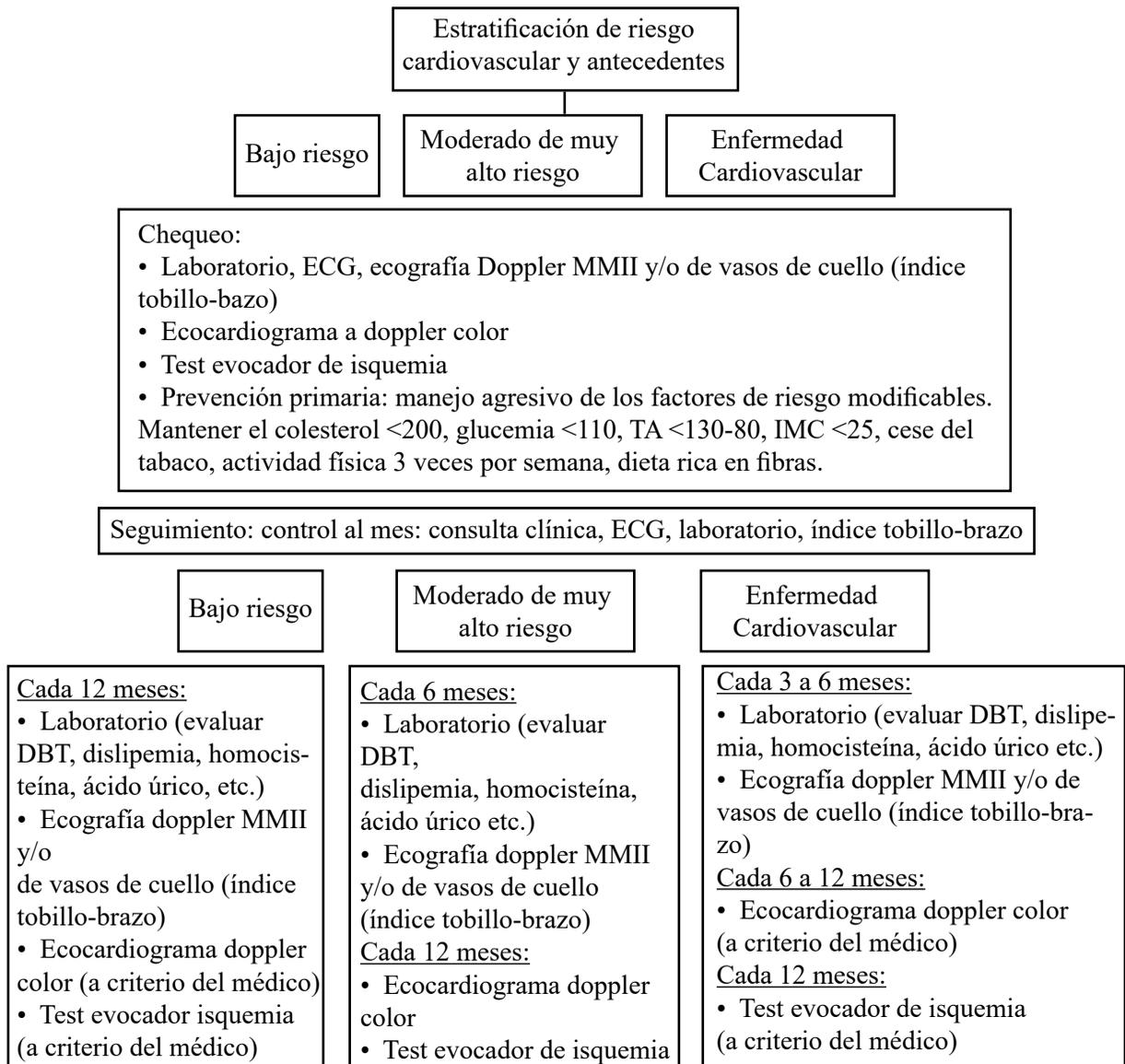
Oclusión vascular: trombosis arterial y venosa; incluye infarto de miocardio e isquemia cerebral. Monitorear con pruebas para detectar el evento. Interrumpir o suspender inmediatamente en caso de oclusión vascular.

Falla cardíaca: monitoreo de la función cardíaca. Interrumpir o suspender en caso de repetir evento o empeoramiento del mismo.

Deterioro función renal: pacientes tratados con imatinib por tiempos prolongados pueden tener una disminución del filtrado glomerular. Imatinib debe ser usado con cuidado en pacientes con deterioro severo de la función renal.

Riesgo cardiovascular: se indica identificar y tratar los factores de riesgo tradicionales (diabetes mellitus, HTA, hiperlipemia, tabaquismo, uso de estrógenos) antes de iniciar la terapéutica con ponatinib, pacientes con riesgo deben ser referidos al cardiólogo.

Algoritmo estratificación de riesgo cardiovascular



Situaciones especiales en LMC Embarazo

- a) ITK en el embarazo: No existen estudios prospectivos sobre el impacto y seguridad de los ITK en la fertilidad y el desarrollo fetal. Las pacientes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos. No se dispone de estudios sobre seguridad durante la lactancia. Imatinib se excreta por leche materna. No hay datos al respecto sobre dasatinib y nilotinib. Categoría de riesgo de la FDA: D.
- b) Planificación de embarazo: La planificación de un embarazo es una situación cada vez más frecuente que debe ser discutida con las pacientes en edad reproductiva al diagnóstico de la enfermedad en conjunto con el obstetra. (Ver Recomendación RLT)
- Luego del parto se debe reiniciar el tratamiento con mismo ITK luego. (Evaluar respuesta molecular la posibilidad de diferir reinicio para permitir lactancia algunos meses).

Consulta con centro de mayor complejidad especializado en LMC o Subcomisión de LMC para discutir si es apropiada la discontinuación, potenciales riesgos y beneficios previos a discontinuar.

No obstante, dado que sólo una pequeña proporción de pacientes cumplen estos requisitos, la evaluación debe ser individualizada comprendiendo los riesgos. Se recomienda previo a la discontinuación realizar una consulta gineco-obstétrica e interconsultar un centro de fertilización asistida. Aquellas pacientes que

conserven la respuesta molecular profunda con el ITK suspendido podrían considerar la lactancia, siempre con estricto control médico continuando con estrictos monitoreos moleculares. No se debe considerar la lactancia en mujeres bajo tratamiento con ITK ya que pasa a leche materna.

En el caso del hombre, los reportes no demostraron un incremento del riesgo en aquellos niños concebidos durante la toma de ITK. La recomendación actual es no suspender el tratamiento debiendo explicar claramente a la pareja la calidad de la evidencia e informar al equipo obstétrico.

Tabla 11. Manejo de LMC de reciente diagnóstico en embarazo y lactancia

	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	Lactancia
Leucoaféresis	Mantener leucocitos <100 x 10 ⁹ /L	Idem	Idem	--
AAS+/- HBPM	Si plaquetas 500 x 10 ⁹ /L	Idem	Idem	--
IFN- α	Evitar	Evaluar	Evaluar	Evitar
Peg-IFN- α	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	Evitar
Hidroxiurea	Evitar	Evitar	Evitar	Evitar
ITK	Evitar	Evitar	Evitar	Evitar

Pacientes añosos

La terapia con ITK puede considerarse para todos los pacientes con LMC, independientemente de la edad. Sin embargo, se deben considerar las comorbilidades de cada paciente, los factores de riesgo cardiovascular y las interacciones de medicamentos que pueden acentuar la toxicidad de ITK impactando en la eficacia del tratamiento. Se recomienda realizar un seguimiento más cercano para detectar posibles toxicidades. La elección del tratamiento será determinada por la comorbilidad y no por la edad biológica.

Discontinuación de tratamiento

La remisión libre de tratamiento (RLT) es una opción que puede ofrecerse a pacientes que logran respuesta molecular profunda sostenida, pero se recomienda solo valorarlo en pacientes seleccionados si se puede asegurar el seguimiento del monitoreo post suspensión en forma adecuada.

Recomendamos la discontinuación de ITK dentro de estudios de investigación con estricta coordinación, supervisión y control del monitoreo molecular pero esta opción puede no estar disponible. Por eso se recalca que realizar la discontinuación de ITK en LMC implica una gran responsabilidad del médico y del paciente para cumplir con TODOS los requisitos y así evitar riesgos.

La realidad en el manejo de LMC en la vida diaria en Argentina magnifica el desafío y por esto recomendamos apegarse a las guías LALNET 2020 seleccionar los pacientes si cumplen todos los criterios:

1. Edad \geq 18 años
2. LMC BCR-ABL positivo en FC NO tener antecedentes de fase acelerada o crisis blástica.
3. Tratamiento con ITK aprobado (imatinib, nilotinib, dasatinib o bosutinib) en 1^a línea
 - o en 2da línea debido a intolerancia a la 1^a línea.
 - o en 2da línea debido a la falta de RM profunda con ITK de 1^a línea, que nunca presentó criterios de falla de tratamiento.
4. \geq 5 años de tratamiento con imatinib, nilotinib, dasatinib o bosutinib
5. Logro de RM 4.5 en laboratorio estandarizado, (BCR-ABL1 IS \leq 0,01).
6. Evidencia de RM 4.5 sostenida durante \geq 2 años, según lo documentado en al menos 4 pruebas realizada con 3 meses de diferencia entre cada una como mínimo. Se recalca correlación entre sobrevida libre de recaída molecular y duración de RM profunda
7. Evidencia de transcripto BCR-ABL1 típico cuantificable (b3a2 [e14a2] y / o b2a2 [e13a2],

isoformas típicas de la p210).

8. No haber discontinuado ITK previamente y demostrando luego recurrencia de la enfermedad.
9. NO HABER PRESENTADO falla a cualquier ITK en cualquier momento.
10. No tener transcripto atípico no cuantificable por RT qPCR
11. No tener Mutación BCR-ABL detectada en cualquier momento durante el curso de la enfermedad resistente.
12. Acceso a prueba qRT-PCR con sensibilidad de al menos MR4.5 (BCR-ABL1 \geq 0.0032% IS) que entregue resultados dentro de las 2 semanas de realizada la prueba.
13. Monitoreo molecular mensual los primeros 6 meses, luego cada 2-3 meses hasta el Mes 12. A partir del 2do año cada 4 meses para los pacientes que sostienen RMM (MR3; BCR-ABL1 \leq 0.1% IS).

INFORMAR A PACIENTES IMPORTANCIA DE ADECUADO MONITOREO, RIESGOS DE DISCONTINUACIÓN y OBTENER SU CONSENTIMIENTO

Informar posibilidad de síndrome de discontinuación (dolor osteomuscular, rigidez)- manejo con AINES/ corticoides.

14. Reinicio inmediato de tratamiento con mismo ITK ante pérdida de RMM y monitoreo cada 4 semanas hasta lograr nuevamente RMM (realizar estudio de mutaciones para quienes no logran RMM tras 3 meses de reinicio y continuar monitoreo mensual por 6 meses más).

Se propone consulta con centro especializado en LMC o Subcomisión de LMC para discutir si es apropiada la discontinuación, potenciales riesgos y beneficios incluyendo síndrome de suspensión

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA (ver sección de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas).

Bibliografía

- Arbner DA et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 19 may 2016 x volume 127, number 20.
- Abruzzese E, de Fabritiis P, TrawinskaMM et al. Back to the future: Treatment-free remission and pregnancy in chronic myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 2019 Feb;102(2):197-199.
- Baccarani M, Saglio G, Goldman J y col.: Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006; 108: 1809-1820.
- Baccarani M, Cortes J, Pane F y col. Chronic myeloid leukemia: An update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (35): 6041-6051.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia 2013. *Blood*. 2013; 122(6):872-884.
- Constance C, Trudeau L, Jolicoeur EM, Langleben D, Rivard A, Chehayeb R et al. Cardiologist's perspective to the European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016; Dec 2;31(3):771-2.
- Cortes JE, Jones D, O'Brien S, Jabbour E, Konopleva M, Ferrajoli A et al. Nilotinib as front-line treatment for patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):392-39.
- Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, BaccaraniM, Mayer J, Boqué C, Shah NP, Chuah C, Casanova L, Bradley-Garelik B, Manos G, Hochhaus A Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2333.
- Cortes JE et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the Phase 2 PACE trial. *Blood*. 132(4), 393-404 (2018).
- Cross N C, White HE, Müller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012 Apr 16. doi: 10.1038/leu.2012.104.
- Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase,

- chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010; 362: 2260--2270.
- Khoury HJ et al. Analysis of the cardiovascular risk profile of Ph⁺ leukemia patients treated with ponatinib. *J Clin Oncol*. 2013; 31(15 suppl),7048–7048 .
 - Luatti S, Castagnetti F, Marzocchi G et al. Additional chromosome abnormalities in Philadelphia positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood*. 2012;120(4):761-767.
 - Luskin MR. Chronic Myeloid Leukemia and pregnancy: patient and partner perspectives. *Expert Rev Hematol*. 2018 Aug;11(8):597-99.
 - 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, multicenter Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11 (11):1029-35.
 - Hochhaus A, Saglio G, Hughes T P et al. Long-term benefits and risks of front line nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30:1044–54
 - Hochhaus A, Baccarani M, Hehlmann R et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34:966-984.

