

# Leucemia mieloide crónica



**COORDINADORES:**

Moiraghi, Beatriz  
beatrizmoiraghi@hotmail.com

Rojas, Francisca  
francarojas@hotmail.com

**AUTORES:**

Beligoy, Luis  
Bengio, Raquel  
Enrico, Alicia  
Freitas, Josefina  
Larripa, Irene  
Pavlovsky, Carolina  
Riva, María Elisa  
Riveros, Dardo  
Varela, Ana  
Ventriglia, Verónica

## ÍNDICE

Abreviaturas.....	430
Definiciones OMS.....	431
Procedimientos diagnóstico.....	432
Criterios de evaluación de respuesta en fase crónica.....	433
Resistencia al tratamiento.....	434
Manejo LMC. Fase crónica al diagnóstico.....	434
Manejo de LMC en los estadios avanzados.....	435
Definiciones de respuesta a ITK.....	436
Recomendaciones de tratamiento según respuestas.....	437
Monitoreo de la respuesta al tratamiento.....	437
Situaciones especiales en LMC.....	438
Farmacología de las drogas utilizadas en el tratamiento de la LMC.....	438
Manejo de la toxicidad por imatinib.....	440
Manejo de la toxicidad con nilotinib.....	441
Manejo de la toxicidad con dasatinib.....	442
Manejo de la toxicidad con ponatinib.....	443
Manejo de la toxicidad por bosutinib.....	444
Bibliografía.....	445

**Declaración de conflictos de interés:**

**Francisca Rojas:** Ha recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias y fondos para un miembro de su equipo de trabajo. **Beatriz Moiraghi:** Ha recibido honorarios por parte de Bureau por concepto de conferencias. **Carolina Pavlovsky:** Ha recibido honorarios por parte de Novartis y BMS por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. **Bengió Raquel:** honorarios por conferencias educativas y en reuniones de sociedades de hematología del interior y honorarios como conferencista por parte de laboratorios BMS y NVR. **Varela Ana:** Ha recibido honorarios de parte de Novartis SA por concepto de conferencias y actividades educativas. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

**Abreviaturas**

<b>ACC</b>	alteraciones cromosómicas clonales	<b>PAOD</b>	enfermedad oclusiva arterial periférica
<b>CB</b>	crisis blástica	<b>Ph</b>	Philadelphia
<b>CG</b>	citogenético	<b>QTc</b>	QT corregido
<b>EHSP</b>	estudio hematológico en sangre periférica	<b>RAN</b>	recuento absoluto de neutrófilos
<b>FA</b>	fase acelerada	<b>RC</b>	respuesta citogenética
<b>FISH</b>	hibridización in situ con fluorescencia	<b>RCC</b>	respuesta citogenética completa
<b>IS</b>	escala internacional	<b>RHC</b>	respuesta hematológica completa
<b>ITK</b>	inhibidores de tirosina kinasa	<b>RHN</b>	respuesta hematológica nula
<b>HTP</b>	hipertensión pulmonar	<b>RHP</b>	respuesta hematológica parcial
<b>LMC</b>	leucemia mieloide crónica	<b>RM</b>	respuesta molecular
<b>LSN</b>	límite superior normal	<b>RMM</b>	respuesta molecular mayor
<b>MO</b>	médula ósea	<b>SP</b>	sangre periférica
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud		

## I Introducción

La LMC es una enfermedad mieloproliferativa crónica que surge de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 (cromosoma Ph), el gen de fusión resultante –BCR/ABL1– desregula la actividad kinasa intracelular y permite el desarrollo de la enfermedad en 3 fases conocidas como fase crónica, acelerada o crisis blástica; cada una de ellas con características clínicas, patológicas y pronósticas bien definidas.

En Argentina la política de salud permite que estén disponibles para el manejo de estos pacientes los ITK –imatinib, dasatinib y nilotinib– todos los mecanismos de monitoreo, CG, PCR cualitativa y cuantitativa, con laboratorios que informan en IS y análisis de mutaciones.

Así la SAH ha decidido revisar las recomendaciones publicadas durante 2015 para unificar los criterios de manejo de esta enfermedad en Argentina y permitir que todos los pacientes tengan acceso a los mismos recursos que signifiquen ventajas en la evolución de la enfermedad.

## II Definiciones

### II A. OMS 2008

Fase crónica	Fase acelerada	Fase blástica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• SP: leucocitosis neutrofílica con precursores mieloides. Blastos 1-3%, eosinofilia, basofilia. Plaquetas normales o aumentadas. Fosfatasa alcalina leucocitaria ausente o disminuida</li> <li>• MO: hipercelular. Hiperplasia mieloide. Blastos + Promielocitos &lt; 10% de la celularidad total. Leve aumento de fibras de reticulina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blastos 10-19% en SP y/o células nucleadas de MO</li> <li>• SP: basófilos <math>\geq 20\%</math>; trombocitopenia persistente (<math>&lt; 100 \times 10^9/L</math>) sin relación al tratamiento, o trombocitosis persistente (<math>&gt; 1000 \times 10^9/L</math>) sin respuesta al tratamiento</li> <li>• <math>\uparrow</math> del bazo y de leucocitos que no responde al tratamiento</li> <li>• Evidencia citogenética de evolución clonal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blastos <math>\geq 20\%</math> en SP y/o células nucleadas de MO</li> <li>• Proliferación blástica extramedular</li> <li>• Clusters de blastos en MO</li> </ul>

### II B. Definiciones OMS 2016

Criterios LMC fase acelerada	
Uno o más de los siguientes criterios hematológicos/citogenéticos o criterios de respuesta a ITK	
Criterios hematológicos/citogenéticos	Criterios de respuesta a ITK “provisorios”
Persistencia o $\uparrow$ de leucocitos ( $> 10 \times 10^9/L$ ) que no responda al tratamiento	Resistencia hematológica al primer ITK (o falla en alcanzar una RHC al primer ITK) o
Persistencia o $\uparrow$ de la esplenomegalia que no responda al tratamiento	Cualquier indicador de resistencia hematológica citogenética o molecular a 2 ITK sucesivos o
Persistencia de trombocitosis ( $> 1000 \times 10^9/L$ ) que no responde a la terapia	Presencia de 2 o más mutaciones en BCR/ABL1 durante el tratamiento con ITK
Persistencia de trombocitopenia ( $< 100 \times 10^9/L$ ) no relacionada al tratamiento	
Basófilos $\geq 20\%$ en sangre periférica	
Blastos 10%-19% en SP y/o MO	
Anomalías cromosómicas clonales adicionales en células Ph+ al diagnóstico que incluyen anomalías de la ruta mayor (doble Ph, +8, i17q, +19); cariotipo complejo, o anomalías de 3q26.2	
Cualquier anomalía cromosómica clonal en células Ph+ que ocurran durante el tratamiento	

### III Procedimientos diagnósticos

#### A. Estudio citogenético.

El estudio citogenético por bandejo G es una metodología que tiene alta especificidad y baja sensibilidad, se recomienda su realización al momento del diagnóstico y hasta que alcance la RCC.

Este estudio se debe hacer en médula ósea (1-2 ml del primer aspirado) **extraída con heparina**.

En el 95% de los casos se detecta la t(9;22) (q34; q11), mientras que el 5% restante puede presentar variantes de la translocación clásica o cromosoma Ph enmascarado o críptico. El estudio citogenético al diagnóstico se realiza evaluando entre 10-20 metafases, durante el seguimiento es necesario analizar entre 20-25 metafases para poder definir correctamente el tipo de respuesta citogenética alcanzada (ver punto IV Criterios de evaluación). Cuando el número de metafases es insuficiente los mismos extendidos citogenéticos pueden ser procesados con la técnica de FISH.

En la LMC se ha observado que el clon Ph positivo puede adquirir nuevas alteraciones citogenéticas además del clásico cromosoma Ph lo cual se denomina evolución clonal.

Este mecanismo se asocia con evolución de la enfermedad. Las anomalías cromosómicas más frecuentes se indican a continuación (**Tabla 1**):

**Tabla 1.** 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 observadas en la progresión de la enfermedad

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

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

El estudio BCR/ABL1 cualitativo (RT-PCR) detecta la presencia del reordenamiento BCR/ABL1 con alta sensibilidad.

El estudio BCR/ABL1 cuantitativo (qRT-PCR) es una metodología de alta sensibilidad que permite cuantificar los transcritos BCR-ABL1 respecto de un gen control (ABL). Utiliza sondas y primers específicos y requiere un equipo de real time PCR.

Se realiza a partir de muestras de SP (10 ml) o MO (1 ml) extraídas con EDTA. El resultado de la qRT-PCR permite estimar la reducción logarítmica del reordenamiento BCR-ABL1.

#### C. Índices o escalas de riesgo.

La estratificación permite evaluar el riesgo del paciente en el momento previo al tratamiento y es útil además como una orientación pronóstica (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Escalas de riesgo

Estudio	VARIABLES para calcular	Estatificación de riesgo
<b>SOKAL et al, 1984</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad</li> <li>• Bazo</li> <li>• Rcto. plaquetas</li> <li>• Blastos</li> </ul>	Bajo Intermedio Alto
<b>HASFORD et al, 1998</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad</li> <li>• Bazo</li> <li>• Rcto. plaquetas</li> <li>• Blastos</li> <li>• Basófilos</li> <li>• Eosinófilos</li> </ul>	Bajo Intermedio Alto
<b>Todas las variables deberán ser recolectadas antes del inicio del tratamiento.</b>		

El riesgo relativo puede calcularse en:

[http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro\\_\\_and\\_sokal\\_score/index\\_eng.html](http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro__and_sokal_score/index_eng.html)

Se recomienda estratificar a los pacientes según riesgo bajo, intermedio y alto. No hay evidencia suficiente que alguno de los índices de riesgo Sokal, Eutos, Hasford, sea superior.

#### IV Criterios de evaluación de respuesta en fase crónica

##### • Hematológica:

###### - RHC:

Sin signos ni síntomas de LMC

Leucocitos  $<10 \times 10^9/L$

Basófilos  $<5\%$

Plaquetas  $<450 \times 10^9/L$

Ausencia de células inmaduras y blastos, promielocitos o metamielocitos en SP

Ausencia de esplenomegalia

- **RHP:** Recuento leucocitario normal con persistencia de esplenomegalia o células inmaduras o trombocitosis  $<50\%$  comparado con los niveles antes del tratamiento

- Cualquier otra respuesta menor será considerada **RHN**.

##### • Citogenética:

- Respuesta completa.....0% células Ph+

- Respuesta parcial.....1 - 35% células Ph+

- Respuesta menor.....36 - 65% células Ph+

- Respuesta mínima.....66 - 95% células Ph+

- Respuesta nula.....96 - 100% células Ph+

##### • Molecular:

BCR-ABL/ABL1	Red Log	Resp. Molecular	Copias gen ABL*
$\leq 0,001\%$ o indetectable	$\geq 5.0$ log	RM 5.0	$\geq 100.000$
$\leq 0,0032$ o indetectable	$\geq 4.5$ log	RM 4.5	$\geq 32.000$
$\leq 0,01$ o indetectable	$\geq 4.0$ log	RM 4.0	$\geq 10.000$
0,1 – 0.01%	$\geq 3.0$ log	RM Mayor	
1 – 0,1%	$\geq 2.0$ log	RM Menor	
10 – 1%	$\geq 1.0$ log	RM Mínima	
$> 10\%$	$< 1.0$ log	RM Nula	

\* En las Respuestas moleculares completas (RM<sup>4.0</sup>, RM<sup>4.5</sup> y RM<sup>5.0</sup>) se debe tener en cuenta el n° de copias del gen ABL para evitar falsos negativos.

**Resistencia al tratamiento**

- Resistencia primaria (intrínseca): incapacidad de alcanzar cualquier nivel de respuesta (RHC, RCC y RMM) en evaluaciones sucesivas desde el diagnóstico.
- Resistencia secundaria (adquirida): la pérdida de la respuesta (RHC, RCC, RMM) después de haberla alcanzado, durante los tratamientos con ITK no atribuible a la suspensión de los mismos.

Mecanismos de resistencia

- Dependientes de *BCR-ABL1*
- Independientes de *BCR-ABL1*

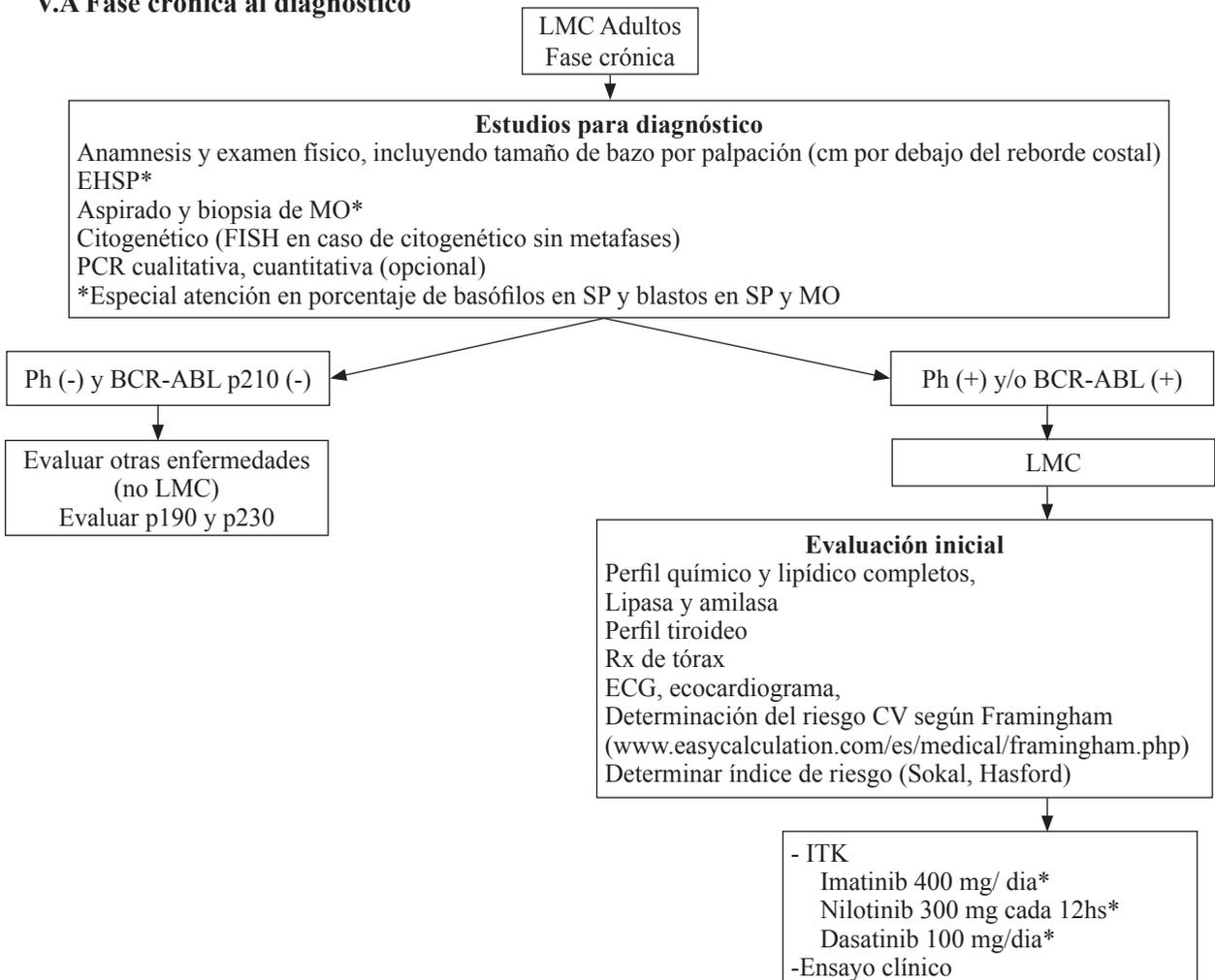
Las mutaciones de punto (dependientes de *BCR/ABL1*) originan sustitución de aminoácidos en el dominio quinasa de la proteína BCR/ABL1 y constituyen el mecanismo de resistencia a los ITK más frecuente y mejor conocido.

**Tabla 3.** Mutaciones de *BCR/ABL1* y su sensibilidad al ITK

	<b>Resistente</b>	<b>Pobre sensibilidad</b>
Dasatinib	T315I	Q252H, E255V, F317L
Nilotinib	T315I	Y253H, E255 K/V, F355V
Bosutinib	T315I	G250E, E255 K/V
Ponatinib		E255 V, H396R

**V Manejo LMC**

**V.A Fase crónica al diagnóstico**



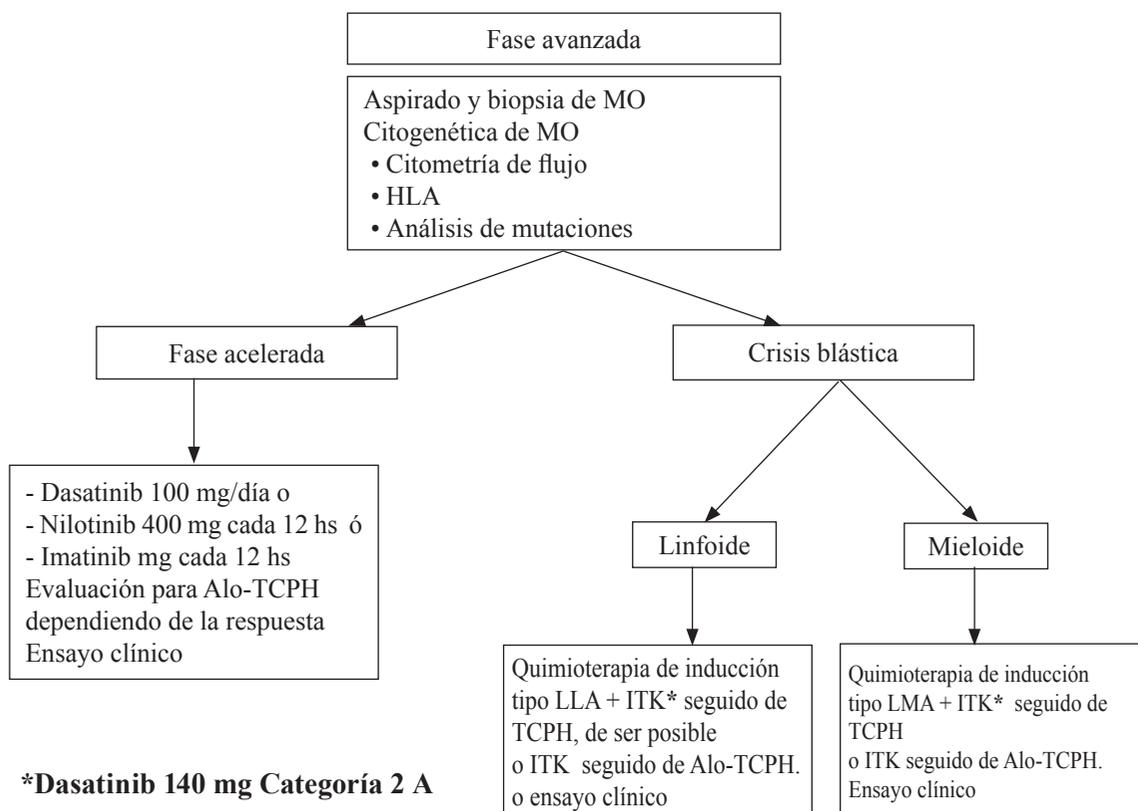
**\*Pacientes con Sokal bajo seguirían beneficiándose con Imatinib. Pacientes con Sokal intermedio y alto se beneficiarían con ITK de segunda generación en primera línea (Categoría 2A)**

**Tabla 4.** Elección del ITK según comorbilidades

Toxicidades	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
Hematológica	++	+++	+
Edemas	+++	+	+
Hipertensión Pulmonar	-	++	-
Derrame pleural	+/-	+++	+/-
Diarrea	++	++	+
Hepática	++	+	++
Pancreatitis	-	-	+
Hiper glucemia	-	-	++
Prolongación QTc	-	++	++
Cardiovasculares/trombosis	-	+	++
Rash	+	+/-	++
Musculo esquelético	++	+	+
Renal (↓ Filtrado glomerular)	++	-	-

### V.B Manejo de LMC en los estadios avanzados.

#### Algoritmo diagnóstico/terapéutico



## VI Definiciones de respuesta a ITK

Tabla 5. Definiciones de respuesta a los ITK en primera línea

	Respuesta óptima	Advertencia	Falla
<b>Al diagnóstico</b>	--	Alto riesgo o ACC adicionales en el clon Ph+, ruta mayor	--
<b>3 meses</b>	BCR/ABL1 $\leq$ 10% y/o Ph+ $\leq$ 35%	BCR/ABL1 > 10% y/o Ph+ 36-95%	Falta de respuesta hematológica y/o Ph > 95%
<b>6 meses</b>	BCR/ABL1 < 1% y/o Ph+0	BCR/ABL1: 1- 10% y/o Ph+ 1- 35%	BCR/ABL1 > 10% y/o Ph+ > 35%
<b>12 meses</b>	BCR/ABL1 $\leq$ 0.1%	BCR/ABL1 > 0.1-1%	BCR/ABL1 > 1% y/o Ph > 0
<b>En cualquier momento de la evolución</b>	BCR/ABL1 $\leq$ 0.1%	Alteraciones cromosómicas adicionales en el clon Ph - (-7 o 7q-)	Pérdida de RHC, pérdida de RCC, pérdida confirmada de RMM en dos oportunidades consecutivas#. Mutaciones. ACC adicionales en el clon Ph+

**Nota:** Las definiciones son las mismas para pacientes en fase crónica, acelerada y crisis blástica y aplican para la segunda línea cuando la primera fue cambiada por intolerancia.

# En 2 estudios consecutivos, en el cual se debe confirmar > 1% de BCR- ABL en uno de ellos.

Tabla 6. Definiciones de respuesta a la segunda línea en caso de falla a la primera línea

	Respuesta óptima	Advertencia	Falla
<b>Basal</b>	--	Falta o pérdida de RHC con imatinib o falta de respuesta citogenética a la primera línea o alto riesgo	--
<b>3 meses</b>	BCR/ABL1 $\leq$ 10% y/o Ph+ < 65%	BCR/ABL1 > 10% y/o Ph+ 65-95%	Falta de respuesta hematológica y/o Ph+ > 95% o nuevas mutaciones
<b>6 meses</b>	BCR/ABL1 $\leq$ 10% y/o Ph+ < 35%	Ph+ 35-65%	BCR/ABL1 > 10% y/o Ph+ > 65% y/o nuevas mutaciones
<b>12 meses</b>	BCR/ABL1 < 1% y/o Ph+ 0	BCR/ABL1 1-10% y/o Ph+ 1-35 %	BCR/ABL1 > 10% y/o Ph > 35% y/o nuevas mutaciones
<b>En cualquier momento de la evolución</b>	BCR/ABL1 $\leq$ 0.1%	ACC adicionales en el clon Ph - (-7 o 7q-) o BCR/ABL1 > 0.1%	Pérdida de RHC, pérdida de RCC o parcial, pérdida confirmada de RMM en dos oportunidades consecutivas#. Nuevas mutaciones. ACC adicionales en el clon Ph+

**Nota:** Estas definiciones están basadas en los datos reportados para nilotinib y dasatinib pero pueden ser usados provisoriamente para bosutinib y ponatinib. No pueden ser aplicadas para evaluación de la respuesta a la tercera línea. **(Categoría 1)**

# En 2 estudios consecutivos, en el cual se debe confirmar > 1% de BCR- ABL en uno de ellos

## VII Recomendaciones de tratamiento según respuestas (Tabla 7).

**Tabla 7**

LMC fase crónica 1° Línea	Imatinib 400 mg/día Dasatinib 100 mg/día Nilotinib 300 mg cada 12 hs
2° Línea Intolerancia	Cambiar a otro ITK. Tener en cuenta co-morbilidades y eventos adversos
Falla	Cambiar a otro ITK. Tener en cuenta mutaciones, co-morbilidades y eventos adversos. Alo-TCPH
3° Línea	Cambiar a otro ITK Omacetaxine mepesuccinato Alo-TCPH Ensayo clínico

**(Categoría 1)**

## VIII Monitoreo de la respuesta al tratamiento

El monitoreo en los tiempos indicados es una herramienta imprescindible para evaluación de respuestas y detección de recaídas tempranas.

Incluido en el monitoreo está el estudio de mutaciones para los casos de fallo al tratamiento y otras situaciones según **(Tabla 8)**.

**Tabla 8**

Al diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EHSP</li> <li>• Estudio CG en MO.</li> <li>• FISH en caso de Ph negativo para identificar translocaciones crípticas o fallas técnicas en el CG o diagnóstico dudoso.</li> <li>• RT PCR (cualitativa) para identificar el tipo de transcripto (sólo al diagnóstico).</li> <li>• Opcional: qRT PCR (cuantitativa) para establecer valor basal</li> </ul>
Durante el seguimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EHSP cada 2 semanas hasta la RHC, mensual hasta mes 3 y luego cada 3 meses.</li> <li>• qRT PCR (cuantitativa), para determinar el nivel de transcriptos BCR/ABL1 en escala internacional. Realizarlo cada 3 meses hasta obtener RMM (BCR/ABL1 menor 0,1 o RM<sup>3.0</sup>). Luego cada 3 o 6 meses.</li> </ul> <p>y/o</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudio CG en MO a los 3, 6, 12 meses hasta alcanzar RCC.</li> <li>• Si obtuvo RCC: CG en médula ósea cada 12 meses o FISH en sangre periférica si no es posible seguimiento molecular regular y estandarizado.</li> </ul>
Falla y progresión previo al cambio de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• qRT PCR confirmatorio de falla</li> <li>• Análisis de mutaciones</li> <li>• CG</li> <li>• En crisis blástica: los anteriores más Inmunofenotipo</li> </ul>
Advertencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios moleculares y CG a realizarse con mayor frecuencia.</li> <li>• CG de médula ósea en casos de citopenias persistentes no justificadas o en presencia de alteraciones CG adicionales</li> </ul>

**(Categoría 1)**

## IX Situaciones especiales en LMC

### Embarazo

- No usar ITK en el embarazo y suspender la lactancia.
- Hay estudios en animales y reportes en mujeres embarazadas. Se han comunicado presencia de malformaciones fetales y abortos espontáneos por el uso de imatinib en el embarazo. **Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos para pacientes en edad fértil.** Tampoco se disponen 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.

**Tabla 9.** Manejo de LMC de reciente diagnóstico en embarazo y lactancia

	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	Lactancia
<b>Leucoaféresis</b>	Mantener leucocitos < 100x10 <sup>9</sup> /L	Ídem	Ídem	--
<b>AAS+/- HBPM</b>	Si plaquetas > 500x10 <sup>9</sup> /L	Ídem	Ídem	--
<b>IFN-<math>\alpha</math></b>	Evitar	Evaluar	Evaluar	Evitar
<b>Peg-IFN-<math>\alpha</math></b>	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	Evitar
<b>Hidroxiurea</b>	Evitar	Evitar	Evitar	Evitar
<b>ITK</b>	Evitar	Evitar	Evitar	Evitar

### Categoría 2A

#### Paciente añoso

Pacientes mayores deberían recibir igual tratamiento a jóvenes pudiendo lograr los mismos resultados favorables con aceptable toxicidad.

Debe prestarse especial atención a las comorbilidades de cada paciente y medicación concomitante.

#### Suspensión del tratamiento

Se considerará sólo en pacientes bajo protocolo de investigación o en embarazo ya que actualmente no hay guías de recomendación al respecto.

### Categoría 2A

## X Farmacología de las drogas utilizadas en el tratamiento de la LMC

### Inhibidores de tirosina kinasas: imatinib, dasatinib y nilotinib.

#### - Mecanismo de acción:

El imatinib, nilotinib y dasatinib son inhibidores de tirosina kinasa. Imatinib y nilotinib son selectivos para BCR/ABL, c-KIT y PDGFR e inhiben a la tirosina kinasa BCR/ABL1 al unirse con alta afinidad a la conformación inactiva del dominio kinasa de ABL. Dasatinib es un inhibidor de múltiples tirosina kinasas: BCR/ABL1, Src, c-KIT, EPHA2 y PDGFR $\beta$  e inhibe a la tirosina kinasa BCR/ABL1 al unirse con alta afinidad tanto a la conformación activa como inactiva del dominio kinasa. La unión más fuerte de nilotinib y dasatinib a BCR/ABL1 se traduce en una mayor potencia con respecto a imatinib.

#### - Farmacocinética

En la Tabla 10 se mencionan las principales características farmacocinéticas de los ITK.

**Tabla 10.** Farmacocinética de los ITK

	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib
Efecto de alimentos	Ninguno	Aumentan significativamente su biodisponibilidad	Ninguno
Metabolismo	Microsomal extenso por P4503A4	Oxidación e hidroxilación hepáticas. Además, microsomal por CYP3A4.	Microsomal extenso por CYP3A4.
Excreción	Heces 70%	Heces 93%	Heces 85%
Vida media	18 hs	17 hs	3-4 hs

- **Interacciones:** es imprescindible una actualización continua así como la documentación y reporte de nuevas observaciones al programa de farmacovigilancia (**Tabla 11**).

**Tabla 11.** Interacciones medicamentosas con ITK

	<b>Imatinib</b>	<b>Nilotinib</b>	<b>Dasatinib</b>
Drogas que pueden aumentar los niveles séricos del ITK	Inhibidores de la bomba de protones Antagonistas H2 Glibenclamida Heparina Bloqueantes cálcicos Simvastatina. Atorvastatina Amiodarona Espironolactona Carvedilol IECA Losartan Levotiroxina Macrólidos Ciprofloxacina Levofloxacina Antimicóticos azólicos Ritonavir Lopinavir Diclofenac Midazolam Ácido Valproico Ciclosporina	Antagonistas H2 Bloqueantes cálcicos Amiodarona Levotiroxina Macrólidos Antimicóticos azólicos Ritonavir/Lopinavir Ciclosporina Acido valproico	Bloqueantes cálcicos Simvastatina Atorvastatina Amiodarona Espironolactona Metoprolol Carvedilol IECA Losartan Levotiroxina Macrólidos Ciprofloxacina Levofloxacina Antimicóticos azólicos Ritonavir /Lopinavir Ciclosporina Diclofenac Midazolam Acido Valproico
Drogas que pueden disminuir los niveles séricos del ITK	Dexametasona Rifampicina Efavirenz Nevirapina Fenobarbital. Fenitoína Carbamazepina Topiramato	Dexametasona Rifampicina Efavirenz Nevirapina Fenobarbital Fenitoína Carbamazepina Topiramato	Inhibidores de la bomba de prótones. Antagonistas H2 Dexametasona Rifampicina Efavirenz Nevirapina Fenobarbital Fenitoína Carbamazepina Topiramato
Drogas cuyos niveles séricos pueden aumentar por efecto de los ITK	Glibenclamida Rosiglitazona. Pioglitazona Repaglinide. Nateglinide Dicumarínicos Bloqueantes cálcicos Simvastatina. Atorvastatina Amiodarona Quinidina Metoprolol. Bisoprolol IECA Tamoxifeno Saquinavir Atazanavir Lopinavir Indinavir Efavirenz Nevirapina Ciclosporina Ibuprofeno Diclofenac ISRS. Antidepresivos tricíclicos Alprazolam Bromazepam Clonazepam Diazepam Fenobarbital Haloperidol Clozapina Risperidona Paracetamol Loratadina	Glibenclamida Rosiglitazona. Pioglitazona Repaglinide. Nateglinide Dicumarínicos Bloqueantes cálcicos Simvastatina. Atorvastatina Amiodarona Quinidina Metoprolol. Bisoprolol Carvedilol IECA Losartan Digoxina Tamoxifeno Cotrimoxazol Saquinavir Atazanavir Lopinavir Indinavir Efavirenz Nevirapina Ciclosporina Ibuprofeno Diclofenac ISRS Mirtazapina Clozapina Alprazolam Bromazepam Clonazepam Diazepam Fenobarbital Fenitoína Loratadina	Glibenclamida Rosiglitazona. Pioglitazona Repaglinide. Nateglinide Dicumarínicos, AINES, HBPM: aumenta riesgo de sangrado por trombocitopenia Bloqueantes cálcicos Simvastatina Atorvastatina Amiodarona Bisoprolol Efavirenz Nevirapina Ciclosporina Ibuprofeno Diclofenac Citalopram Sertralina venlafaxina Mirtazapina Alprazolam Bromazepam Clonazepam Diazepam Clozapina Loratadina
Drogas que pueden aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT		Metoclopramida Amiodarona Quinidina Digoxina Quinolonas Antimicóticos azólicos Ritonavir Quinina Cloroquina Mefloquina Fluoxetina Venlafaxina Trimipramina Amitriptilina Haloperidol Risperidona Metadona	

Pueden consultarse interacciones en: <http://www.bloodjournal.org/content/117/8/e75>

**Tabla 12.** Otras drogas: hidroxiurea, interferón, omacetaxine

	<b>Hidroxiurea</b>	<b>Interferón alfa</b>	<b>Omacetaxine</b>
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.	Derivado semisintético de homoharringtonina. Inducción de la apoptosis por disrupción mitocondrial y liberación de citocromo c con activación de caspasas.
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	Administración subcutánea Metabolismo hepático Excreción renal 11% sin metabolizar Vida media 9 horas
Efectos Adversos	Mielosupresión mucositis, úlceras orales, trastornos gastrointestinales, disnea, fibrosis pulmonar, toxicidad renal reversible, leucemia secundaria?	Síndrome gripal, mielosupresión, hiperglucemia, hiperkalemia, dislipemia, alteración de la función tiroidea y pérdida de peso	Mielosupresión. Diarrea. Hipotensión. Arritmias. Hiperglucemia. Reacciones en sitio de inyección.
Dosis	15-20 mg/kg/día	5.000.000UI/m <sup>2</sup> /día	1.25 mg/m <sup>2</sup> /12hs por 14 días cada 28 días

## XI Manejo de las toxicidades de los ITK

### 1. Manejo de la toxicidad por imatinib

#### Manejo de la toxicidad hematológica

**Fase crónica:** neutropenia (grado 3-4  $< 1.0 \times 10^9/L$ ) y/o trombocitopenia (grado 3-4  $< 50 \times 10^9/L$ ); suspender imatinib hasta la recuperación RAN  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  y/o plaquetas  $> 75 \times 10^9/L$ , luego reanudar la dosis de inicio original (400 mg /día). Si ocurre: RAN  $< 1.0 \times 10^9/L$ , o plaquetas  $< 50 \times 10^9/L$  suspender hasta RAN  $> 1,5 \times 10^9/L$  o plaquetas  $> 75 \times 10^9/L$ . Reducir la dosis de imatinib a 300 mg día.

**Fase acelerada o crisis blástica** RAN  $< 0.5 \times 10^9/L$  y/o plaquetas  $< 10 \times 10^9/L$ : 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  $\geq 1,0 \times 10^9/L$  y/o plaquetas  $\geq 20 \times 10^9/L$  reanudar la dosis a 300 mg.

- Factores de crecimiento: pueden ser usados en combinación con imatinib en pacientes con neutropenia resistente.
- 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.

#### Manejo de la toxicidad no hematológica por imatinib

**Bilirrubina  $> 3$  LSN o transaminasas  $> 5$  (LSN):** Suspender imatinib hasta valor de bilirrubina  $< 1.5$  y transaminasas  $< 2.5$ , reanudar dosis reducida de imatinib (400 mg a 300mg, 600 mg a 400 mg, o 800 mg a 600 mg).

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

**Pacientes con deterioro moderado de la función renal:** (depuración creatinina: 20-39 mL/min) deben recibir el 50% de la dosis recomendada de inicio, y puede incrementarse según tolerabilidad. Dosis mayores de 600 mg no están recomendadas con deterioro leve de la función renal (depuración creatinina: 40-59 mL/min). Dosis mayores de 400 mg no están recomendadas con deterioro moderado de la función renal. Imatinib debe ser usado con cuidado en pacientes con deterioro severo de la función renal.

### **Intervenciones específicas.**

**Retención de líquidos: derrame pleural, derrame pericárdico, edema, ascitis:** diuréticos, tratamiento sintomático, reducir, interrumpir o suspensión permanente. Considerar la realización de ecocardiograma a fin de verificar la fracción de eyección del VI.

**Malestares gastrointestinales:** tomar Imatinib con los alimentos y un gran vaso de agua.

**Calambres musculares:** suplementar con calcio (se recomienda dosaje previo), agua tónica.

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

**Diarrea:** tratamiento sintomático.

## **2. Manejo de la toxicidad con nilotinib**

**Prolongación del intervalo QTc:** nilotinib prolonga el intervalo QT. Previo a la administración se sugiere monitorear la hipokalemia y la hipomagnesemia. En caso de confirmarlo se indica corregir las deficiencias antes del inicio. Se debe realizar ECG y monitorear el intervalo QTc basal, y controlar a los 7 días y periódicamente. De la misma forma cuando se ajusta dosis. Han sido reportados episodios de muerte súbita. Evitar el uso concomitante de drogas que prolonguen el intervalo QT e inhibidores fuertes de la CYP3A4. Se debe informar al paciente de evitar ingerir alimentos dos horas antes y una hora después de la toma de nilotinib.

ECG con QTc > 480 msec: suspender si los niveles séricos de K y Mg se encuentran por debajo del límite inferior normal, corregir con suplementos hasta alcanzar los límites normales. Rever el uso de medicación concomitante. Reanudar dentro de las 2 semanas subsecuentes a la dosis previa (400 mg dos veces al día) si el QTc resulta inferior a 450 msec y se encuentra dentro de un margen de 20 msec respecto a la basal. Si el QTc se ubica entre 450-480 msec al cabo de 2 semanas, reanudar con una dosis reducida (400 mg una vez al día). Tras la reducción de la dosis, si el QTc retorna a >480 msec, se debe suspender nilotinib permanentemente. Debe obtenerse un ECG siete días después de cualquier ajuste posológico a fin de monitorear el QTc.

### **Ajuste de dosis**

#### **Toxicidad hematológica:**

**Fase crónica o fase acelerada:** neutropenia (grado 3-4 <  $1 \times 10^9/L$ ) trombocitopenia (grado 3-4, <  $50 \times 10^9/L$ ): suspender nilotinib y monitorear recuentos sanguíneos. Con recuperación de los valores dentro de las 2 semanas: RAN >  $1 \times 10^9/L$  y/o plaquetas >  $50 \times 10^9/L$ ; reanudar con la dosis previa. Si los recuentos perduran > 2 semanas: reducir la dosis a 400 mg una vez al día.

- Factores de crecimiento: pueden ser usados en combinación con nilotinib en pacientes con neutropenia y trombocitopenia persistente.

- Anemia grado 3-4: se recomienda realizar recuento de reticulocitos, ferritina, saturación de hierro y dosaje de ácido fólico y vitamina B12; corregir déficit nutricional si está presente. En caso de anemia sintomática: soporte con transfusiones.

#### **Manejo de la toxicidad no hematológica con nilotinib**

**Lipasa sérica elevada, amilasa, hiperbilirrubinemia o transaminasas elevadas:** grado  $\geq 3$  del LSN, interrumpir nilotinib y monitorear hasta que el evento llegue a grado  $\leq 1$  y reducir la dosis a 400 una vez al día.

**Deterioro de la función hepática:** considerar terapia alternativa.

**Glucosa:** evaluar niveles de glucosa antes de iniciar el tratamiento y monitorear si clínicamente está indicado.

**Efectos secundarios raros pero serios:**

**PAOD:** Nilotinib está asociado 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. Previo al inicio de tratamiento se deben evaluar los antecedentes de los pacientes. En caso de confirmarse el diagnóstico de PAOD debe ser discontinuado permanentemente.

**Intervenciones específicas**

**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. Antihistamícos y períodos breves de tratamiento con esteroides (prednisona, 20–25 mg día por 3–4 días, seguido de suspensión) puede aliviar los síntomas.

**3. Manejo de la toxicidad con dasatinib**

**Ajuste de dosis: toxicidad hematológica**

**Fase crónica:** neutropenia (grado 4:  $< 0.5 \times 10^9/L$ ) trombocitopenia (grado 3-4  $< 50 \times 10^9/L$ ); suspender dasatinib hasta  $RAN \geq 1.0 \times 10^9/L$  plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/L$  a la misma dosis de inicio, si la recuperación ocurre dentro de los 7 días. Si las plaquetas  $< 25 \times 10^9/L$  o  $RAN < 0.5 \times 10^9/L$  continúan bajos  $> 7$  días se requiere suspender hasta  $RAN \geq 1.0 \times 10^9/L$  y plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/L$  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).

**Fase acelerada o crisis blástica:**  $RAN < 0.5 \times 10^9/L$  y/o plaquetas  $< 10 \times 10^9/L$  puede ser citopenia relacionada con la enfermedad, en caso que la citopenia no esté relacionada con la enfermedad reducir la dosis hasta  $RAN \geq 1,0 \times 10^9/L$  y/o plaquetas  $\geq 20 \times 10^9/L$  reanudar la dosis original. Si el evento recurre suspender dasatinib hasta  $RAN \geq 1,0 \times 10^9/L$  y/o plaquetas  $\geq 20 \times 10^9/L$  e iniciar a dosis de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg (3er episodio).

- Factores de crecimiento pueden ser usados en combinación con dasatinib en pacientes con neutropenia persistente.

- Anemia grado 3-4: se recomienda realizar recuento de reticulocitos, ferritina, saturación de hierro y dosaje de ácido fólico y vitamina B12; corregir déficit nutricional si está presente. En caso de anemia sintomática: soporte con transfusiones.

**Toxicidad no hematológica por dasatinib**

Si el evento no hematológico es severo: dasatinib debe ser suspendido hasta que el evento se resuelve o mejora. Posteriormente el tratamiento puede reanudarse según corresponda a una dosis reducida en función de la gravedad inicial del evento.

**Efectos secundarios raros pero serios:**

**HTP:** dasatinib puede incrementar el riesgo de desarrollar de HTP, puede ocurrir en cualquier momento incluso después de un año de iniciado el 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.

**Intervenciones específicas**

**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 continuarse

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).

**Malestar gastrointestinal:** tomar dasatinib con los alimentos y un vaso de agua grande.

**Rash:** corticoides tópicos o sistémicos, reducir dosis, interrumpir o discontinuar.

**Diarrea:** tratamiento sintomático.

#### 4. Manejo de la toxicidad con ponatinib

**Oclusión vascular:** trombosis arterial y venosa; incluye infarto de miocardio y stroke. Se debe monitorear con pruebas para detectar el evento. Interrumpir o suspender ponatinib inmediatamente en caso de oclusión vascular.

**Falla cardíaca:** se ha reportado en pacientes tratados con ponatinib. Se indica monitoreo de la función cardíaca. Se debe interrumpir o suspender ponatinib en caso de nueva falla cardíaca o empeoramiento de misma.

**Hepatotoxicidad:** falla hepática y muerte han ocurrido en pacientes tratados con ponatinib. Se debe monitorear la función hepática antes y durante el tratamiento. Interrumpir la administración cuando se sospecha hepatotoxicidad.

**Riesgo cardiovascular:** se indica identificar 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.

Ponatinib está asociado con rash grado > 3 y pancreatitis que conducen a modificaciones de dosis (retrasos o reducciones).

**Dosis:** la dosis inicial recomendada de ponatinib es de 45 mg una vez al día. Sin embargo, una dosis inicial de 30 mg puede ser segura y efectiva, para pacientes con factores de riesgo. La seguridad y eficacia de ponatinib en dosis por debajo de 45 mg está siendo evaluada en ensayos clínicos randomizados.

#### Ajuste de dosis toxicidad hematológica

**RAN < 1 x 10<sup>9</sup> /L y/o trombocitopenia < 50 x 10<sup>9</sup>/L). Primer episodio:** suspender ponatinib hasta la recuperación RAN > 1.5 x 10<sup>9</sup>/L y/o plaquetas > 75 x 10<sup>9</sup>/L reanudar la dosis de inicio original. Segundo episodio: suspender ponatinib hasta RAN > 1.5 x 10<sup>9</sup>/L o plaquetas > 75 x 10<sup>9</sup>/L. Reducir dosis a 30 mg día. Tercer episodio: suspender ponatinib hasta RAN > 1.5 x 10<sup>9</sup>/L o plaquetas > 75 x 10<sup>9</sup>/L. Reducir la dosis a 15 mg día.

- Factores de crecimiento pueden ser usados en combinación con dasatinib en pacientes con neutropenia resistente.

- Anemia grado 3-4: se recomienda realizar recuento de reticulocitos, ferritina, saturación de hierro, dosaje de ácido fólico, vitamina B12, corregir déficit nutricional si está presente. En caso de anemia sintomática: soporte con transfusiones.

#### Toxicidad no hematológica

**Transaminasas:** > 3 x LSN monitorear la función hepática. Suspender la droga hasta que los valores se encuentren por debajo de 3. Reducir la dosis a 30 mg si el paciente recibía 45 mg, a 15 mg si recibía 30 mg y suspender si el paciente recibía 15 mg.

TGO o TGP > 3 x LSN concurrente con bilirrubina > 2 x LSN y fosfatasa alcalina < a 1 del LSN: discontinuar ponatinib.

**Elevación de lipasa/amilasa:** grado 1-2 (asintomático), considerar interrumpir o reducir dosis. Elevación de lipasa grado 3 ó 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 de 30 mg si el paciente recibía 45 mg, 15 mg si recibía 30 mg. Discontinuar si recibía 15 mg.

Pancreatitis (sintomática) grado 3, interrumpir ponatinib y reanudarlo a dosis de 30 mg tras la recuperación menor grado 1. Reanudarlo a dosis de 30 mg si el paciente recibía 45 mg, 15 mg si recibía 30 mg. Discontinuar si recibía 15 mg. Grado 4 discontinuar ponatinib.

**Efectos secundarios raros pero serios:**

**Hemorragia:** los eventos hemorrágicos fueron reportados en los ensayos clínicos. Sangrado gastrointestinal y cerebral fueron los más comunes. Las hemorragias severas deben ser manejadas con interrupción de la dosis.

**Arritmia cardíaca:** asesorar al paciente a reportar los signos y síntomas sugestivos a alteraciones de la frecuencia cardíaca (palpitaciones, dolor torácico).

**Síndrome de lisis tumoral:** asegurar una adecuada hidratación, corregir los valores elevados de ácido úrico en pacientes con enfermedad avanzada antes de iniciar ponatinib.

**Intervenciones específicas:**

**Retención de fluidos:** (edema, ascitis, derrame pleural o pericárdico) son manejados con interrupción o discontinuación de ponatinib como clínicamente esté indicado.

**Hipertensión:** monitoreo y manejo de la tensión arterial.

Rash: corticoides tópicos o sistémicos, reducir dosis, interrumpir o discontinuar.

**5. Manejo de la toxicidad por bosutinib****Ajuste de dosis**

RAN  $< 1.0 \times 10^9/L$ , trombocitopenia  $< 50 \times 10^9/L$ . Suspender bosutinib hasta RAN  $> 1.0 \times 10^9/L$  y/o plaquetas  $> 50 \times 10^9/L$ . Reanudar la dosis de inicio original si la recuperación ocurrió antes de las 2 semanas. Si los recuentos continúan bajos  $> 2$  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 evaluada.

- Factores de crecimiento: pueden ser usados en combinación con dasatinib en pacientes con neutropenia resistente.

- Anemia grado 3-4: se recomienda realizar recuento de reticulocitos, ferritina, saturación de hierro, dosaje de ácido fólico vitamina B12, corregir déficit nutricional si esta presenta. En caso de anemia sintomática: soporte con transfusiones.

**Toxicidad no hematológica**

**Elevación de transaminasas:**  $> 5 \times$  LSN suspender bosutinib hasta que los valores se encuentren  $<$  de 2.5, y reducir la dosis a 400 mg una vez al día. Si la recuperación tomó más de 4 semanas discontinuar bosutinib. Si la elevación de las transaminasas  $> 3 \times$  LSN concurrente con bilirrubina  $> 2 \times$  LSN y fosfatasa alcalina  $< 2$  LSN, discontinuar bosutinib.

**Diarrea:** grado 3-4 (definido por más de 7 deposiciones diarias sobre el pretratamiento) suspender bosutinib hasta recuperación a grado 1 y puede ser reintroducido a una dosis de 400 mg.

Otras toxicidades no hematológicas moderadas o severas: suspender bosutinib hasta que el evento se recupera a grado 1. Bosutinib puede ser reiniciado a dosis de 400 mg/día.

**Poblaciones especiales:**

En pacientes con deterioro leve, moderado o severo de la función hepática la dosis recomendada de bosutinib es de 200 mg.

**Intervenciones específicas:**

**Retención de fluidos:** (edema, ascitis, derrame pleural o pericárdico) son manejados con interrupción o discontinuación de ponatinib como clínicamente este indicado.

**Hipertensión:** monitoreo y manejo de la tensión arterial

**Rash:** corticoides tópicos o sistémicos, reducir dosis, interrumpir o discontinuar

*Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS*

**Trasplante en LMC** (Ver sección trasplante)

**Bibliografía** (por orden alfabético)

- 1- Arbner DA y col. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 19 may 2016 x volume 127, number 20.
- 2- 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.
- 3- Cross N C, White HE, Müller MC y col. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012 Apr 16. doi: 10.1038/leu.2012.104.
- 4- Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A y col. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood*. 2011;118(26):6760-6768.
- 5- Haouala A y col. Drug interactions with tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib and nilotinib. *Blood*. 2011;117(8):e75-e87.
- 6- Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A y col.: Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase, chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010; 362: 2260--2270.
- 7- Luatti S, Castagnetti F, Marzocchi G y col. 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.
- 8- Mitelman F, Johansson B, Mertens F, editors: *Mitelman Database of Chromosome Aberrations in Cancer*, 2008. Available <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosome/Mitelman>
- 9- NCCN Guidelines version I.2015.
- 10- O'Brien SG, Guilhot F, Goldman J y col. International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: Sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib (IM). *Blood*. 2008; 112: 76 (abstr 186).
- 11- Palani R, Milojkovic D & Apperley JF. Managing pregnancy in chronic myeloid leukaemia. *Ann Hematol*(2015) 94 (Suppl 2): S 167-S 176).
- 12- Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S y col. Granulocyte-colony-stimulating factor (filgrastim) may overcome imatinib-induced neutropenia in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 2004 Jun 15;100(12):2592-7.
- 13- Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G y col. Physician's guide to the clinical management of adverse events on nilotinib therapy for the treatment of CML. *Cancer Treatment Rev*. 38 (2012) 241–248.
- 14- Shah NP1, Kantarjian HM, Kim DW y col. A. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 1;26(19):3204-12
- 15- Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S y col. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010; 362: 2251-2259.

