

Leucemia mieloide crónica



Coordinadoras:

Moiraghi, Beatriz
beatrizmoiraghi@hotmail.com

Pérez, Mariel Ana
mariel.ana.perez.2020@gmail.com

Autores:

Beligoy, Luis
Bendek, Georgina
Bengiό, Raquel
Enrico, Alicia
Franceschi, Erica
Freitas, María Josefina
Larripa, Irene
Mariano, Romina
Osycka, Victoria
Pavlovsky, Carolina
Riva, María Elisa
Riveros, Dardo
Rojas, Francisca
Tosín, Fernanda
Varela, Ana Inés
Ventriglia, Verónica

Declaración de conflictos de interés:

Beatriz Moiraghi declara haber recibido honorarios por parte de BMS, Novartis, Pfizer, Tecnopharma y Elea en concepto de conferencias en las que ha participado. Mariel Ana Pérez declara haber recibido honorarios por parte de Pfizer por concepto de consultorías 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. María Josefina Freitas declara haber recibido honorarios por parte de Pfizer por asesorías en las que ha participado. Carolina Pavlovsky declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, BMS, Pfizer y Pint Pharma por concepto conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Francisca Rojas declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Ana Ines Varela declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, BMS y Glaxo por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Abreviaturas.....	468
Introducción.....	469
Procedimientos diagnósticos.....	470
Tratamiento inicial de la fase crónica.....	471
Seguimiento de la enfermedad.....	472
Definiciones de respuesta a ITK.....	473
Farmacología de las drogas utilizadas en el tratamiento de la LMC.....	474
Tratamiento LMC en fase crónica.....	475
Tratamiento LMC en estadios avanzados.....	477
Resistencia a ITK.....	477
Manejo de la toxicidad con imatinib.....	478
Manejo de la toxicidad con nilotinib.....	478
Manejo de la toxicidad con dasatinib.....	478
Manejo de la toxicidad con ponatinib.....	478
Manejo de la toxicidad con bosutinib.....	478
Situaciones especiales en LMC.....	482
Discontinuación de tratamiento.....	484
Bibliografía.....	485

Abreviaturas

ACA	alteraciones citogenéticas adicionales	MDACC	<i>MD Anderson Cancer Center</i>
ACC	alteraciones cromosómicas clonales	MO	médula ósea
BHCG	gonadotropina coriónica humana fracción β	NA	no aplica
CB	crisis blástica	NR	no reportado
CG	citogenético	OMS	Organización Mundial de la Salud
CTCAE	criterios comunes de terminología para eventos adversos	PAOD	enfermedad oclusiva arterial periférica
CV	cardiovascular	Ph	<i>Philadelphia</i>
DRC	debajo reborde costal	QTc	QT corregido
EA	evento adverso	RAN	recuento absoluto de neutrófilos
EHSP	estudio hematológico de sangre periférica	RC	respuesta citogenética
FSP	frotis de sangre periférica	RCC	respuesta citogenética completa
FA	fase acelerada	RHC	respuesta hematológica completa
FC	fase crónica	RHN	respuesta hematológica nula
FISH	hibridización in situ con fluorescencia	RHP	respuesta hematológica parcial
IBMTR	Registro Internacional de Trasplante de Médula Ósea	RLT	remisión libre de tratamiento
IS	escala internacional	RM	respuesta molecular
ITK	inhibidores de tirosina kinasa	RMM	respuesta molecular mayor
ITK 2G	inhibidores de tirosina kinasa de segunda generación	RT-PCR	transcriptasa reversa reacción en cadena de polimerasa
HTP	hipertensión pulmonar	SAH	Sociedad Argentina de Hematología
HTA	hipertensión arterial	SP	sangre periférica
LMC	leucemia mieloide crónica	TCPH	trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
LSN	límite superior normal	WHO	<i>World Health Organization</i>

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 desregulación 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 tres 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 2021 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 mieloide. 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

WHO 2022: LMC 2 Fases: fase crónica y crisis blástica.

La fase acelerada (FA) en la era de los ITK se ha vuelto menos relevante en comparación con las carac-

terísticas de alto riesgo asociadas con la progresión de la FC y la resistencia a los ITK. Es por ello que la WHO redefine la LMC como una enfermedad bifásica: FC y CB.

Los criterios para CB incluyen:

- (1) $\geq 20\%$ de blastos mieloides en la sangre o la médula ósea;
- (2) presencia de una proliferación extramedular de blastos;
- (3) presencia de aumento de linfoblastos en sangre periférica o médula ósea*.

* El punto de corte óptimo para los linfoblastos no está claro y se requieren estudios adicionales.

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 cromosoma 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 bandeado 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 progresión de enfermedad (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

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

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 del 9 y 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::ABL1*, aunque no identifica el tipo de transcrito y puede realizarse en muestras de sangre periférica. Resulta de gran utilidad cuando el estudio citogenético por bandeado 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 todas sus isoformas: p210 (b2a2 [e13a2], b3a2 [e14a2]), p190 (e1a2), p230 (e19a2), etc. Es recomen-

dable identificar la isoforma molecular del gen de fusión al momento del diagnóstico para el correcto monitoreo de la enfermedad mínima residual, y así evitar posibles falsos negativos.

Tratamiento inicial de la fase crónica

En la actualidad existen cuatro inhibidores de tirosín kinasa (ITKs) aprobados como tratamiento de primera línea para pacientes con LMC en fase crónica: imatinib y los tres ITKs de segunda generación (ITK2G) bosutinib, dasatinib y nilotinib (por orden alfabético).

Para seleccionar un ITK como tratamiento inicial deben considerarse: el objetivo del tratamiento, la edad, la estratificación de riesgo del paciente, las comorbilidades, y la disponibilidad y perfil de efectos adversos de las drogas que aseguren la continuidad del tratamiento.

El objetivo principal es lograr una respuesta óptima para alcanzar una sobrevida similar a la de la población general. Actualmente el segundo objetivo es lograr una respuesta molecular profunda sostenida para considerar al paciente candidato a una remisión libre de tratamiento.

Tabla 4. Escalas de riesgo

SOKAL (pre-ITK)	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Bazo • Plaquetas • Blastos 	Bajo < 0.8 Intermedio 0.8-1.2 Alto > 1.2	Sobrevida a 4 años (%) 62 43 33
HASFORD (pre-ITK)	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Bazo • Plaquetas • Blastos • Basófilos • Eosinófilos 	Bajo ≤ 780 Intermedio 781-1480 Alto > 1480	Mediana de supervivencia (meses) 98 65 42
EUTOS	<ul style="list-style-type: none"> • Bazo • Basófilos 	Bajo < 87 Alto ≥ 87	Probabilidad de no RCyC a 18 meses Baja Alta
ELTS	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Bazo • Blastos • Plaquetas 	Bajo ≤ 1.5680 Intermedio > 1.5680 y ≤ 2.2185 Alto > 2.2185	Probabilidad de SV a largo plazo

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

La prevalencia de comorbilidades es significativa entre los pacientes con LMC y aumenta con la edad, así como la medicación concomitante. Se ha reportado que al diagnóstico aproximadamente un tercio de los pacientes presentan factores de riesgo cardiovascular, hipertensión arterial, alteraciones del metabolismo y dislipemias.

Debe considerarse el perfil de eventos adversos al seleccionar un ITK. Con anterioridad a la elección del ITK se sugiere realizar la evaluación con una escala de riesgo cardiovascular, ECG, ecocardiograma, perfil lipídico, glucemia, Hb glicosilada, amilasa y lipasa, y serologías para hepatitis virales. Se recomienda la evaluación por Cardiooncología previo al inicio del tratamiento para determinar el score de riesgo cardiovascular.

Tabla 5. Riesgo de exacerbación de comorbilidades preexistentes según ITK

Comorbilidad	Imatinib	Bosutinib	Dasatinib	Nilotinib
HTA	SC	SC	SC	IR
Enfermedad coronaria	SC	SC	SC	IR
ACV isquémico	SC	SC	SC	IR
Arteriopatía periférica	SC	SC	SC	IR
Insuficiencia cardíaca congestiva	IR	SC	IR	AR
Diabetes	SC	SC	SC	IR
Sangrado gastrointestinal	SC	BR	IR	SC
Hipertensión pulmonar	SC	SC	AR	SC
Enfermedad pulmonar crónica	SC	SC	IR	SC
Pancreatitis	SC	SC	SC	IR
Función hepática alterada	BR	IR	SC	IR
Insuf renal	IR	IR	BR	BR

SC: sin contraindicación

BR= bajo; IR= intermedio; AR= alto

Los ITK aprobados para el tratamiento en primera línea (por orden alfabético) son bosutinib 400 mg, dasatinib 100 mg, imatinib 400 mg y nilotinib 600 mg. Los ITK de primera generación y los ITK 2G utilizados en primera línea, no demostraron diferencias con respecto a la sobrevida global.

Elección de un ITK2G en primera línea:

- Pacientes con Sokal o ELTS intermedio y alto, con el objetivo de reducir la progresión de enfermedad a crisis blástica.
- Pacientes en los cuales inducir una respuesta molecular profunda podría potencialmente permitir la discontinuación del tratamiento (TFR).
- Mujeres que deseen embarazo, para alcanzar respuesta molecular rápida que permita discontinuación controlada del tratamiento durante la gestación.

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 (cm DRC) • Estudio hematológico de sangre periférica • Estudio CG en MO /BMO • 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"> • EHSP 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 $<10 \times 10^9/L$
 - Basófilos $<5\%$
 - Plaquetas $< 450 \times 10^9/L$
 - Ausencia de células inmaduras y blastos, promielocitos o metamielocitos en SP
 - Ausencia de esplenomegalia

Citogenética:

- Respuesta completa 0% células Ph+
- Respuesta parcial o mayor 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	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 $\leq 10\%$ y/o Ph+ $\leq 35\%$	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 quinasas: bosutinib, dasatinib, imatinib, nilotinib y ponatinib.

A. Mecanismo de acción:

El imatinib es un inhibidor de tirosina quinasa de primera generación siendo **bosutinib, dasatinib, nilotinib y ponatinib** 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.

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

Dasatinib es un inhibidor de múltiples tirosina quinasas: BCR::ABL1, Src, c-KIT, EPHA2 y PDGFRβ 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.

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

Asciminib, también de tercera generación, es un inhibidor alostérico de la tirosina quinasa que se une a la proteína BCR::ABL1 y la bloquea al dirigirse específicamente al bolsillo miristoilo de ABL (inhibidor STAMP). Este mecanismo de acción, diferente a los otros ITK, resulta en la ausencia de superposición de mutaciones habituales que otorgan resistencia. Actúa tanto sobre la forma natural como la mutada de la proteína, incluyendo la mutación T315I. (Aprobado por FDA y EMEA). Al momento de la edición de estas guías se espera una próxima aprobación por la ANMAT.

B. Interacciones medicamentosas

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

<https://crediblemeds.org/>

Tabla 9. Otras drogas: hidroxurea, interferón.

	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

Tratamiento de la LMC

A. Fase crónica al diagnóstico

Estudios para diagnóstico

- Examen físico. Evaluación del tamaño del bazo e hígado (cm por debajo del reborde costal)
- EHSP
- Estudio citológico y CG en MO/ BMO
- 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 transcripto
- ECG – Evaluación o interconsulta con Cardiología
- Química completa con serología para hepatitis B

LMC Adultos Fase crónica

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
- Determinar índice de riesgo (Sokal, Hasford, Eutos, ELTS)

ITK (en orden alfabético)**Primera línea de tratamiento****Bajo Riesgo Índice:****1° generación:***Imatinib 400 mg/ día***2° generación:***Bosutinib 400 mg/día**Dasatinib 100 mg/día**Nilotinib 300 mg c/ 12hs**Ensayo clínico***Riesgo intermedio o alto:****2° generación:***Bosutinib 400 mg/día**Dasatinib 100 mg/día**Nilotinib 300 mgc/ 12hs**Ensayo clínico*

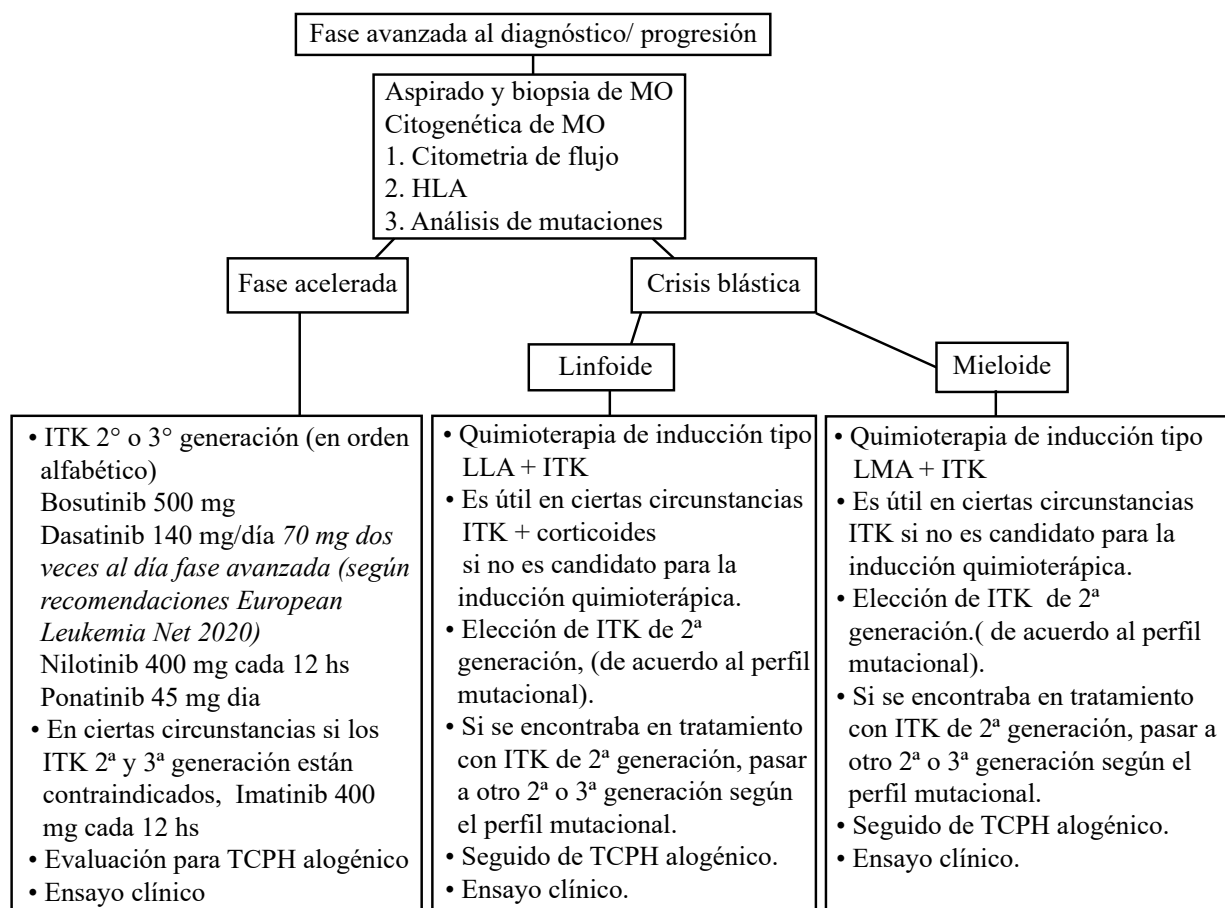
Segunda línea de tratamiento *En casos de falla / resistencia, el cambio es obligatorio y debe ir acompañado de la investigación de mutaciones BCR::ABL1.*

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.*

El objetivo del tratamiento es lograr una calidad de vida óptima, evitar toxicidad a largo plazo y lograr respuesta molecular profunda y sostenida para considerar la posibilidad de discontinuación de tratamiento con ITK “remisión libre de tratamiento” (RLT), en aquellos pacientes que la logran. El panel recomienda un ITK de segunda generación en primera línea para este último objetivo.

Estos pueden incluir: a pacientes más jóvenes con enfermedad de riesgo bajo, intermedio y alto, en quienes RLT es una prioridad, y para mujeres en edad gestante.

B. Estadios avanzados



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 en pacientes recibiendo imatinib.

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 peor pronóstico y riesgo de progresión de enfermedad si no se modifica la conducta terapéutica.

El estudio de mutaciones debe solicitarse en las siguientes situaciones:

- Falla de respuesta al ITK en cualquier línea de tratamiento.
- Debut en crisis blástica.
- Progresión a fases avanzadas.

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

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

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

	Bosutinib	Dasatinib	Imatinib	Nilotinib	Ponatinib
Resistente	T315I V299L G205E F317L	T315I/A V299L F317L/V/I/C	T315I F317L/V/I/C T315A V299L Y253H, E255V/K, F359V/I/C	T315I Y253H E225K/V F359V/I/C	No
Sensible	F317L/V/I/C, T315A, Y253H, E255V/K*, F359V/I/C	Y253H, E255V/K, F359V/I/C	M244 L248 A337 M351	F317L/V/I/C, T315A, V299L	F317L/V/I/C, T315A, Y253H, E255V/K, F359V/I/C V299L, T315I

Las mutaciones son numerosas para incluirlas todas en la tabla.

Existen actualmente mutaciones compuestas que pueden causar resistencia a ponatinib, después del tratamiento con ITK de segunda generación, pero son poco frecuentes.

Hay datos limitados disponibles sobre las mutaciones asociadas con la resistencia clínica a bosutinib in vivo. *Algunos datos in vitro sugieren que la E255K y, en menor medida, la mutación E255V, podrían ser poco sensibles a bosutinib. Además, bosutinib tiene una actividad mínima contra la mutación F317L, el nilotinib tiene más sensibilidad en pacientes con esta mutación.

Ponatinib y asciminib son una opción de tratamiento para pacientes con la mutación T315I.

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 eventos todavía no conocidos, no son acumulativos. Por ello, si un tratamiento está siendo eficaz, hay que optimizarlo al máximo, evitar cambios prematuros y no realizar disminuciones de dosis innecesarias.

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 versión v5.0.

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

Se debe evaluar 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 dos 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.

Con los EA grado 4 es necesaria la suspensión y en los casos que se pueda (disponibilidad de otra droga o si el estado del paciente lo permite) 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.

Tabla 11. 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.

TABLA 12. Manejo de Toxicidad Hematológica

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 ocurre 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	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 sobrevida 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 LSN, y transaminasas < 2.5 LSN, reanudar a menor dosis.

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.

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 msec: 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 msec y se encuentra dentro de un margen de 20 msec respecto a la basal dejar igual dosis.
- Si el QTc se ubica entre 450-480 msec al cabo de 2 semanas, reanudar con una dosis reducida.

Tras la reducción de la dosis, si el QTc retorna a >480 msec, 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, de acuerdo al grado de toxicidad.

Derrame pleural/pericárdico: diuréticos, interrumpir dosis, de acuerdo al grado de toxicidad. 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: corticoides tópicos o sistémicos, reducir, interrumpir o suspensión permanente de la dosis, según el grado de severidad. 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 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.

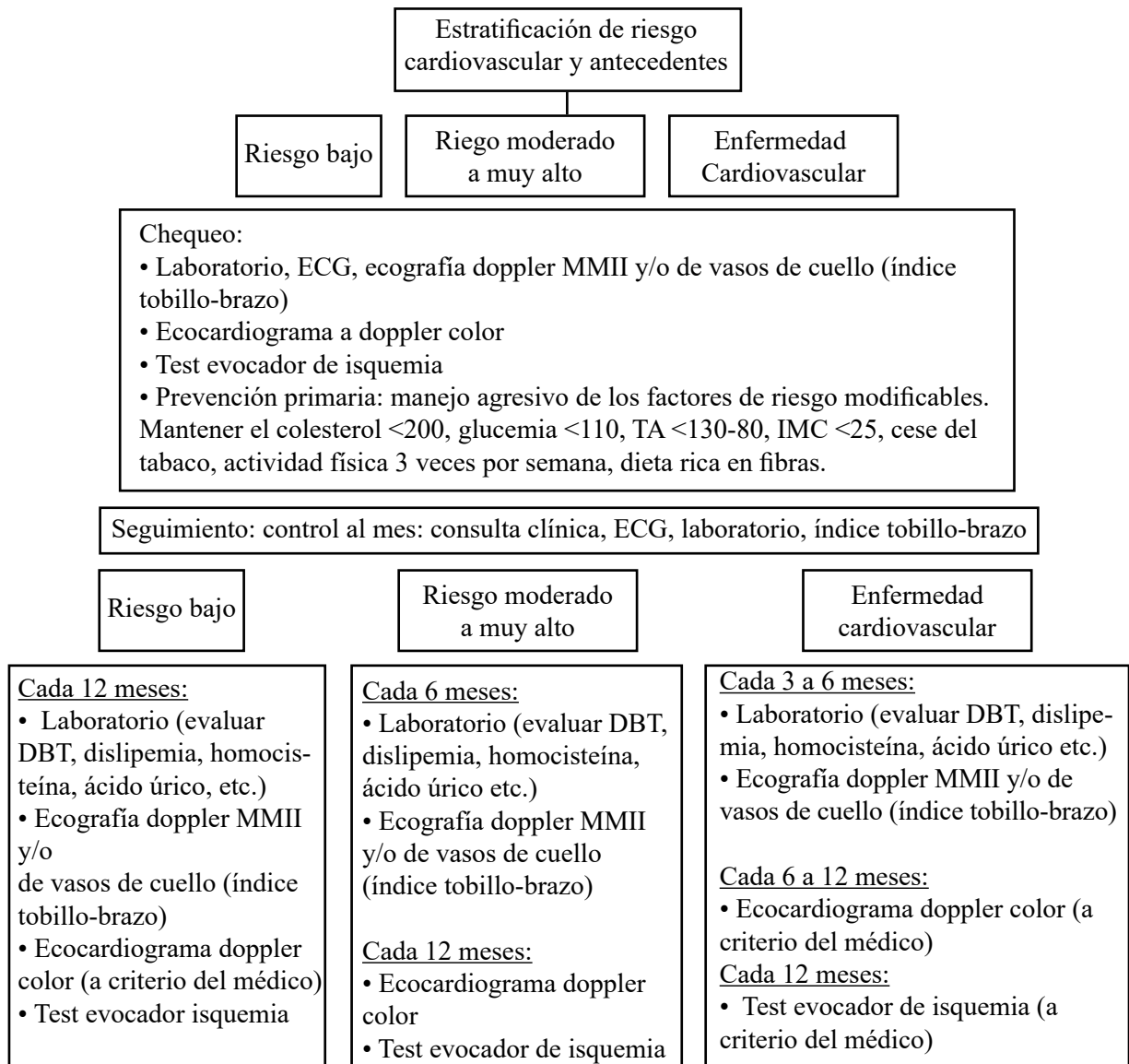
PAOD: nilotinib y ponatinib están asociados con un riesgo incrementado de PAOD y debe ser usado con cautela en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, o antecedentes de PAOD. En caso de confirmarse el diagnóstico de PAOD debe ser discontinuado permanentemente.

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 inhibidores con toxicidad cardiovascular, pacientes con riesgo deben ser referidos al cardiólogo. Y evaluar el riesgo con los diferentes índices de riesgo cardiovascular (*European CVD risk assessment model*, *QRISK3*: *HFA-ICOS score*).

Algoritmo estratificación de riesgo cardiovascular**Perfil de toxicidad del asciminib:**

(Aprobado por FDA y EMEA). Al momento de la edición de estas guías se espera una próxima aprobación por la ANMAT.

Toxicidades no hematológicas más frecuentes: fatiga, cefalea, aumento de la lipasa, artralgias, erupción, dolor abdominal.

El evento adverso cardiovascular más frecuente es la hipertensión arterial.

Las toxicidades hematológicas son comunes a los otros ITK.

Situaciones especiales en LMC**Embarazo**

El diagnóstico de LMC durante el embarazo no es frecuente, el 10% de todos los embarazos relacionados a leucemias corresponde a una LMC y el 20% de las LMC relacionadas con el embarazo se presentan en pacientes que se diagnostican durante el mismo.

La mayoría se encuentra en fase crónica, y el embarazo no afecta el curso de la LMC.

Al diagnóstico, hay tres aspectos principales a considerar, los cuales guiarán las decisiones terapéuticas: fase de la enfermedad, la carga tumoral y el tiempo al nacimiento.

Las conductas terapéuticas que se adopten son cruciales para evitar complicaciones durante la gestación y el parto: control de leucocitosis, trombocitosis y otros aspectos como las trombosis que pueden afectar a la madre y al feto.

Teniendo en cuenta la teratogenicidad del tratamiento, para las pacientes que estuvieran en crisis blástica asociada a embarazo o características de riesgo muy alto, se sugiere finalizar el periodo gestacional para comenzar el tratamiento: quimioterapia + ITK.

- 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 ya que la probabilidad de eventos graves supera el 10%.
- b) No se dispone de estudios sobre seguridad durante la lactancia. Imatinib/nilotinib se excretan por la leche materna en bajas concentraciones, pero sus efectos son desconocidos. No hay datos respecto a dasatinib, bosutinib, ponatinib, y asciminib; por lo que es más seguro evitarlos durante la lactancia; por lo tanto no considerar lactancia en mujeres bajo tratamiento con ITK. Categoría de riesgo de la FDA: D.
- c) 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 equipo tratante (hematólogo/obstetra). (Ver recomendaciones RLT).
Luego del parto se debe reiniciar el tratamiento con el mismo ITK; evaluar la respuesta molecular y la posibilidad de diferir reinicio para permitir la lactancia algunas semanas (2 a 3) en mujeres que lo desean. Esta conducta debe ser evaluada en forma individual para evitar progresión de la enfermedad.

Se sugiere la consulta con centro de mayor complejidad especializado en LMC o con la Subcomisión de LMC de la SAH para discutir si es apropiada la discontinuación, evaluar 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 con 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 y monitoreo molecular.

En el caso del hombre, el tratamiento con ITK no afecta la fertilidad, calidad del espermatozoides y la concepción. La recomendación actual es no suspender el tratamiento con ITK, se debería informar al equipo obstétrico. En todos los casos se recomienda seguimiento y enfoque multidisciplinario.

Tabla 13. Manejo de LMC de reciente diagnóstico en embarazo y lactancia

	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	Lactancia
Leucoaféresis	Iniciar con leucocitos de $100 \times 10^9/L$. Valorar signos de leucostasis	Idem	Idem	--
AAS+/- HBPM	Si plaquetas $> 500 \times 10^9/L$	Idem	Idem	--
IFN- α 2a y 2b	Evitar	Recomendado	Recomendado	Recomendado
Peg-IFN- α 2a y 2b	Evitar	Recomendado	Recomendado	Recomendado
Hidroxiurea	Evitar	Evitar	Evitar	Evitar
ITK (todos)	Evitar	Evitar	Evitar	Evitar

Pacientes añosos y con comorbilidades

La terapia con ITK puede considerarse para todos los pacientes con LMC, independientemente de la edad. Las comorbilidades favorecen un mayor riesgo de eventos adversos y son consideradas el único factor

pronóstico negativo independiente para sobrevida global en pacientes tratados con imatinib o ITK de 2ª generación.

Éstas impactan sobre el diagnóstico, tratamiento, resultados, costos y calidad de vida, sin afectar un potencial éxito terapéutico con los inhibidores, pudiendo ser definidas utilizando un índice de puntuación: índice de Charlson. (otros índices pueden ser utilizados).

Es necesario adaptar el ITK, adecuado de acuerdo a las mismas y no a la edad biológica.

Evitar tratamientos a largo plazo debido a toxicidades de aparición tardía (cardiovasculares, pulmonares, infecciosas) al igual que definir las interacciones potenciales con medicamentos que pueden acentuar la toxicidad de ITK impactando en la eficacia y tolerabilidad.

La evaluación del paciente y atención adecuada de su salud hacen que los riesgos puedan ser controlados, y así poder recibir el inhibidor que mejor se adapte a sus necesidades.

El seguimiento no sólo debe contemplar la respuesta de la LMC a los inhibidores de la tirosina quinasa, sino también la revisión y evaluación de las otras patologías preexistentes al inicio de la terapia o desarrolladas durante la misma, proporcionando el manejo óptimo con equipos multidisciplinarios (cardiología, endocrinología, neumonología, nefrología, etc.)

Se recomienda un seguimiento más cercano para minimizar y detectar posibles toxicidades relacionadas al tratamiento y definir modificaciones terapéuticas a tiempo para asegurar la adherencia al tratamiento, considerar RLT (si cumple con criterios), se recomienda siempre que sea posible.

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 remarca 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 la LMC en la vida diaria en la Argentina magnifica el desafío y por esto recomendamos seleccionar a los pacientes si cumplen todos los criterios para una discontinuación segura. (Recomendaciones LALNET).

1. Edad \geq 18 años
2. LMC BCR::*ABL1* positivo en FC, NO tener antecedentes de fase acelerada o crisis blástica.
3. Tratamiento con ITK aprobado (imatinib, nilotinib, dasatinib o bosutinib) en 1ª línea o en 2da línea debido a intolerancia a la 1ª línea, o en 2ª línea debido a falta de RM profunda con ITK de 1ª 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. Tener en cuenta la 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>::ABL1* detectada en cualquier momento durante el curso de la enfermedad resistente.
12. Acceso a prueba qRT-PCR con sensibilidad de al menos RM4.5 (*BCR>::ABL1* -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 (RM3; *BCR>::ABL1* $<0.1\%$ IS).

14. Si no está garantizado el monitoreo molecular seriado post discontinuación, no se debe discontinuar el ITK.
 INFORMAR A LOS PACIENTES LA IMPORTANCIA DEL MONITOREO ADECUADO, LOS RIESGOS DE LA DISCONTINUACIÓN y OBTENER SU CONSENTIMIENTO.
 Informar posibilidad de síndrome de discontinuación (dolor osteomuscular, rigidez)- manejo con AINES/ corticoides.
15. 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 la Subcomisión de LMC de la SAH para discutir si es apropiada la discontinuación, potenciales riesgos y beneficios, incluyendo el síndrome de discontinuación.

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

Bibliografía

- 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.
- 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).
- Cortes J, Apperley J, Lomaia E et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. *Blood.* 2021;138:2042-2050.
- 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.
- 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.
- 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 .
- Khoury JD, Solary E, Ablu O et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36:1703–1719.
- 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.
- Pavlovsky C, Abello PV, Pagnano K et al. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia: recommendations of the LALNET expert panel. *Blood Adv.* 2021 Dec 14;5(23):4855-4863.
- Robertson HF, and Apperley JF. Treatment of CML in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022 Dec 9;2022(1):123.
- Shah NP, Bhatia R, Altman J et al. NCCN Guidelines Chronic Myeloid Leukemia, version 2.2023. April 13, 2023.