

# Recomendaciones para tratar a las personas que viven con LMC

Un resumen para los pacientes, de las recomendaciones de 2020 de la European LeukemiaNet (Red Europea de Leucemia) para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica

Publicado por



## Contenido

---

Prólogo del grupo de trabajo.....	2
Introducción.....	3
Procedimientos diagnósticos .....	3
LMC en diferentes poblaciones (epidemiología) .....	4
Factores de pronóstico en el momento del diagnóstico .....	4
Definiciones de respuesta.....	4
Supervisión, respuesta al tratamiento e hitos.....	5
Tratamientos de la LMC disponibles actualmente.....	6
Tratamiento de primera línea.....	6
Imatinib (Glivec® or Gleevec® o imatinib genérico).....	7
Dasatinib (Sprycel®).....	7
Nilotinib (Tasigna®) .....	7
Bosutinib (Bosulif®) .....	8
Radotinib (Supect®).....	8
Interferón alpha (IFN $\alpha$ ).....	8
Genéricos.....	8
Costes del TKI y relación coste-eficacia .....	8
Tratamiento de segunda línea .....	9
Tratamiento posterior a la segunda línea .....	9
Ponatinib (Iclusig®).....	9
Toxicidad, efectos secundarios y complicaciones .....	10
Opciones de tratamiento para las mutaciones resistentes de <i>BCR-ABL</i> .....	11
Tratamiento de la LMC en fase avanzada.....	12
Trasplante de células madre.....	12
Calidad de vida .....	12
Remisión sin tratamiento .....	13
Embarazo y paternidad.....	13

## Prólogo del grupo de trabajo

---

La **leucemia mieloide crónica (LMC)** es un cáncer raro de la sangre y la médula ósea. La LMC es un tipo de leucemia que comienza en las células madre de la médula ósea. Normalmente, las células madre maduran y se convierten en una de las tres principales líneas de células sanguíneas: glóbulos blancos, glóbulos rojos o plaquetas. Cuando las células madre se vuelven anormales y se producen demasiados glóbulos blancos, comienza la LMC. Con el paso del tiempo, las células de la LMC sustituyen a las células normales en la médula ósea, lo que impide que la médula ósea produzca células sanguíneas sanas. A medida que la enfermedad progresa, el número de glóbulos blancos normales disminuye.

Existen tres fases de la LMC:

**Fase crónica (FC)** – Es la etapa inicial, en la que el cuerpo produce demasiados glóbulos blancos. Esta fase puede durar de meses a años. Si aparecen síntomas, probablemente sean leves y se pasen por alto fácilmente.

**Fase acelerada (FA)** – Si no se trata, las células de la LMC pueden sufrir más cambios biológicos y la enfermedad puede progresar a una etapa más avanzada.

**Fase blástica (FB)** – En esta fase, hay 20% o más células inmaduras de leucemia (cancerosas) en la sangre o en la médula ósea llamadas *blastos*, la enfermedad se agrava y el paciente suele sentirse mal.

En los seres humanos, cada célula contiene normalmente 22 pares de cromosomas y dos cromosomas sexuales (XX o XY). Cada cromosoma contiene miles de genes. En las células de la LMC, parte del cromosoma 9 se une con parte del cromosoma 22. Esto ocasiona la formación del llamado cromosoma Filadelfia (Ph). Como resultado, parte de un gen llamado *ABL1*, que normalmente se encuentra en el cromosoma 9, se une a parte de un gen llamado *BCR* ubicado en el cromosoma 22. El resultado es un gen anormal llamado *BCR-ABL* en el cromosoma 22. Este gen controla la producción de una proteína que tiene la función de una tirosina quinasa. Las tirosina quinasa normalmente ayudan a las células a dividirse y multiplicarse. Sin embargo, el gen anormal crea una tirosina quinasa que produce demasiados glóbulos blancos. El tratamiento que busca bloquear esta actividad anormal de la tirosina quinasa ha revolucionado el tratamiento de la LMC.

La **European LeukemiaNet (ELN)**, por sus siglas en inglés), una red de investigación financiada con fondos públicos, ofreció **recomendaciones para el tratamiento de la LMC** por primera vez en 2006, seguidas de actualizaciones en 2009, 2013 y 2020. Las recomendaciones actuales para los pacientes adultos de LMC fueron acordadas por 34 expertos en LMC de Europa, América y la región Asia-Pacífico, tomando como base los mejores datos científicos disponibles en el momento de la publicación. La ELN preparó las recomendaciones para los médicos y los pacientes a fin de mejorar la comprensión de la LMC.

La puesta al día de las recomendaciones de la ELN para el año 2020 refleja el hecho de que hay nuevas opciones de tratamiento disponibles. En particular, la primera formulación genérica de un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI, por sus siglas en inglés) ha sido aprobada para la LMC. También se ha introducido un nuevo índice de supervivencia a largo plazo (ELTS, por sus siglas en inglés) y se han identificado nuevos factores de riesgo. Las pruebas de diagnóstico se describen ahora de forma más detallada. Siempre que sea posible, se recomienda realizar un seguimiento de la respuesta al tratamiento mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) cuantitativa. La interrupción del tratamiento y el logro de una remisión sin tratamiento (TFR, por sus siglas en inglés) puede considerarse como un objetivo para los pacientes que reúnan los requisitos y que tengan acceso a una vigilancia molecular frecuente y de alta calidad. Ahora también hay nuevas recomendaciones disponibles para la planificación familiar.

Hemos resumido para usted las recomendaciones de la ELN, que podrá utilizar para hablar de su enfermedad y las opciones de tratamiento con su médico. El resumen ha sido preparado por el siguiente grupo de trabajo de defensores de los pacientes:

- **Denis Costello**, (presidente del grupo de trabajo), CML Advocates Network
- **Jan Geissler**, CML Advocates Network / LeukaNET, Alemania
- **Giora Sharf**, CML Advocates Network / Israeli CML Patients Organisation, Israel
- **Jana Pelouchová**, Diagnóza leukemie, República Checa
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Italia
- **Cornelia Borowczak**, LeukaNET, Alemania
- **Rita Christensen**, LYLE - Patient organization for Lymphoma, Leukemia and MDS, Dinamarca
- **Jelena Cugurovic**, CML Association of Serbia, Serbia
- **Zack Pemberton-Whiteley**, Leukaemia Care, Reino Unido

El resumen ha sido examinado por los siguientes expertos:

- **Prof. Andreas Hochhaus**, Universitätsklinikum Jena, Jena, Alemania
- **Prof. Francois-Xavier Mahon**, University of Bordeaux and Bergonié Institute, Francia
- **Prof. Guisepe Saglio**, University of Turin, Italia
- **Prof. Jerald Radich**, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, EE. UU.
- **Prof. Pia Raanani**, Rabin Medical Center, Petach Tikva, Israel

## Introducción

---

El tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) ha cambiado en los últimos años. La LMC ha pasado de ser un cáncer potencialmente mortal a una enfermedad manejable. La mayoría de los pacientes pueden beneficiarse de un tipo de fármacos altamente eficaces llamados inhibidores de la tirosina quinasa (TKI). En la actualidad hay varios TKI disponibles. Sin embargo, el tratamiento es caro y puede provocar complicaciones. Por lo tanto, la enfermedad debe ser manejada por médicos formados especialmente para tratar las necesidades específicas de cada paciente.

Muchos pacientes de LMC en fase crónica responden bien al tratamiento y tienen una esperanza de vida casi normal. Algunos pacientes pueden llegar a tener una respuesta molecular profunda (DMR, por sus siglas en inglés) estable. Estos pacientes también pueden conseguir dejar de tomar TKI y continuar sus vidas sin medicamentos. Esto se denomina remisión sin tratamiento (TFR). Este objetivo de tratamiento solo puede estar a disposición de unos pocos pacientes, que tienen acceso a medicamentos eficaces y a un seguimiento de calidad. Para la mayoría de los pacientes, los objetivos principales del tratamiento son conseguir una respuesta molecular mayor (RMM) y una supervivencia normal.

## Procedimientos diagnósticos

---

Se llevan a cabo varias pruebas y exámenes para confirmar si un paciente tiene LMC. Estos incluyen:

- **Examen físico** – El médico examina al paciente, especialmente para determinar el tamaño del bazo y el hígado. Si tiene LMC, su bazo podría estar agrandado.
- **Hemograma completo** – Se extrae sangre de la vena del brazo para evaluar los diferentes tipos de células sanguíneas y las cantidades de estas.
- **Pruebas citológicas y citogenéticas** – Se extrae una muestra de células de la médula ósea (**aspiración de médula ósea**) con una aguja hueca. Esta prueba permite al médico determinar la forma y la función de las células sanguíneas en la médula ósea y el estadio de la LMC. El médico también puede tomar una pequeña muestra de hueso para comprobar la presencia de células blásticas (**biopsia de médula ósea**). La presencia de células blásticas en esta muestra de hueso indica que el paciente podría tener un mayor riesgo. Las células de la médula ósea se estudian mediante pruebas citogenéticas. **Se recomienda el análisis de bandas cromosómicas (CBA**, por sus siglas en inglés) para detectar el cromosoma Filadelfia y otras anomalías cromosómicas que indican que el paciente tiene un mayor riesgo. Debe llevarse a cabo otra prueba conocida como **hibridación fluorescente in situ (FISH**, por sus siglas en inglés) si se ha identificado el *BCR-ABL* (gen de la LMC) pero el cromosoma Filadelfia no puede detectarse mediante otras pruebas citogenéticas y si no se dispone de una PCR cualitativa.
- **Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cualitativa** – Esta prueba altamente sensible detecta el *BCR-ABL* en la sangre o la médula ósea. Esta prueba debe llevarse a cabo en el momento del diagnóstico de la LMC. A partir de entonces, se utiliza la prueba PCR cuantitativa. Los resultados de la prueba cuantitativa sirven como valores de referencia y se utilizan para evaluar los cambios en la cantidad de *BCR-ABL* para comprobar que el tratamiento sea efectivo.
- **Electrocardiograma (ECG)** – Se registran las señales eléctricas del corazón para comprobar si hay enfermedades cardíacas y anomalías en la transducción de señales en el corazón.
- **Perfil bioquímico de la sangre** – Se llevan a cabo pruebas estándar con una muestra de sangre extraída de la vena. A continuación, los resultados se comparan con los valores estándar que muestran un estado saludable.

El médico también puede pedir al paciente que se someta a otros procedimientos de diagnóstico. Esto dependerá de sus características médicas, su historial médico y cualquier otra enfermedad que pueda tener.

## LMC en diferentes poblaciones (epidemiología)

---

La LMC puede afectar a cualquier persona en cualquier grupo de edad. En los países occidentales, los pacientes tienen una media de edad superior (más de 50 años). En África o Asia, la LMC es más común en los grupos de edad más jóvenes, incluyendo niños y adolescentes.

La edad tiene un papel importante en el tratamiento de la LMC y debe tenerse en cuenta al tomar decisiones sobre el tratamiento. Es más probable que los pacientes de mayor edad reciban tratamiento para otras enfermedades. En los pacientes más jóvenes, la planificación familiar y las cuestiones relativas al embarazo son consideraciones clave en el tratamiento.

## Factores de pronóstico en el momento del diagnóstico

---

En el momento del diagnóstico de la LMC, la edad, el tamaño del bazo y otras mediciones como el recuento de células sanguíneas pueden influir en la manera en que se responda al tratamiento con TKI. Estos factores de pronóstico deben evaluarse antes de comenzar cualquier tratamiento farmacológico. Los factores de pronóstico se emplean para calcular el índice de riesgo relativo del paciente. Conocer su índice de riesgo le ayudará a usted y a su médico a elegir el mejor tratamiento.

Se han utilizado tres sistemas de pronóstico para calcular el riesgo de progresión de la enfermedad y para evaluar la supervivencia con la LMC: Sokal, Euro y EUTOS. Un cuarto sistema más específico, el índice ELTS de supervivencia a largo plazo, fue desarrollado en 2016. Los expertos de la ELN recomiendan usar el nuevo índice en lugar de los anteriores. La puntuación ELTS no tiene en cuenta las muertes que no están relacionadas con la LMC, sino que se centra en el riesgo de morir por LMC. Esto se debe a que, en la actualidad, la mayoría de los pacientes tienen una esperanza de vida casi normal y no mueren de LMC.

Otros factores de pronóstico presentes en el momento del diagnóstico de la LMC también pueden influir en el resultado y deben ser supervisados cuidadosamente. Estos factores incluyen el contenido de fibrosis en la muestra de la aspiración de médula ósea y cambios cromosómicos adicionales (las llamadas aberraciones cromosómicas adicionales o ACA) en las células con el cromosoma Filadelfia.

## Definiciones de respuesta

---

El objetivo del tratamiento con TKI es lograr la remisión de la enfermedad. En la LMC, la respuesta al tratamiento se evalúa midiendo las cantidades de las copias de *BCR-ABL* (también llamadas transcripciones). Existen diferentes niveles de respuesta:

- **Respuesta hematológica completa (RHC)** — El recuento de células sanguíneas vuelve a la normalidad. Los análisis de sangre no muestran ningún glóbulo blanco inmaduro. Además, en caso de que se haya agrandado inicialmente, el bazo vuelve a su tamaño normal.
- **Respuesta citogenética completa (RCC)** — El análisis citogenético de las células de la médula ósea no muestra ninguna célula portadora del cromosoma Filadelfia en al menos 20 metafases (la metafase es una etapa del proceso de división celular).
- **Respuesta molecular mayor (RMM)** — La prueba PCR cuantitativa aún puede detectar la presencia de *BCR-ABL*, pero a un nivel inferior (menos del 0,1%). Esto se considera una respuesta excelente.
- **Respuesta molecular profunda (RM4 o RM4,5)** — La prueba PCR aún puede detectar *BCR-ABL*, pero a un nivel muy bajo, cerca del límite más bajo de detección (*BCR-ABL* por debajo del 0,01% para RM4 y por debajo del 0,0032% para RM4,5). Algunos laboratorios que no pueden detectar *BCR-ABL* a estos bajos niveles describen la enfermedad como no detectable a nivel molecular. Los laboratorios de análisis deben informar sobre la sensibilidad de su prueba PCR. Niveles de *BCR-ABL* tan bajos como  $\leq 0,001\%$  pueden ser detectados (véase la Tabla 1).

La respuesta molecular se mide de manera estandarizada según la Escala Internacional (EI). El laboratorio de análisis evaluará el número de copias de *BCR-ABL* en relación con el número de copias de un gen de referencia según se muestra en la Tabla 1 (el *ABL1* como gen de control u otras copias de genes de control aceptadas internacionalmente como el gen *GUSB*).

**Tabla 1.**

	RMM	RM <sup>4</sup>	RM <sup>4,5</sup>	RM <sup>5</sup>
Número mínimo de copias del gen de referencia en la muestra	10 000 ABL1 o 24 000 GUSB	10 000 ABL1 o 24 000 GUSB	32 000 ABL1 o 77 000 GUSB	100 000 ABL1 o 240 000 GUSB
Las copias del gen de referencia <i>BCR-ABL</i> en la Escala Internacional como porcentaje	≤ 0,1%	≤ 0,01%	≤ 0,0032%	≤ 0,001%

≤ significa menor o igual a

## Supervisión, respuesta al tratamiento e hitos

El médico supervisará la respuesta al tratamiento con un TKI mediante pruebas (como se muestra en la Tabla 2). Algunos pacientes responden y su tratamiento continúa. Otros pacientes no tienen una respuesta óptima al tratamiento o pueden volverse resistentes a su TKI y necesitan un cambio de tratamiento. Por último, algunos pacientes pueden necesitar un cambio de tratamiento porque no toleran su medicamento.

En muchos países se dispone de pruebas moleculares de alta calidad. Las pruebas citogenéticas ya no son necesarias para supervisar la respuesta después de lograrse una remisión citogenética completa. Siempre que sea posible, debe utilizarse una PCR cuantitativa para contar las cantidades de *BCR-ABL* en la sangre.

**Tabla 2.**

<b>Análisis de sangre</b>	Cada 2 semanas, hasta que se logre una respuesta hematológica completa. En ciertos casos puede ser necesario realizar pruebas con mayor frecuencia.
<b>Pruebas moleculares</b>	<b>PCR cuantitativa:</b> Al menos cada 3 meses, incluso después de lograrse y confirmarse la RMM. En ciertos casos puede ser necesario realizar pruebas con mayor frecuencia.
<b>Pruebas citogenéticas</b>	<b>Análisis de bandas cromosómicas (CBA):</b> Debe realizarse únicamente en pacientes con un intercambio inusual de material genético entre cromosomas (las denominadas translocaciones atípicas), con copias raras o inusuales de <i>BCR-ABL</i> que no puedan evaluarse mediante una PCR cuantitativa, a fin de descartar anomalías cromosómicas adicionales en pacientes que no respondan o sean resistentes al tratamiento, o en pacientes que progresen a la fase acelerada o a la fase blástica. <b>Hibridación fluorescente in situ (FISH):</b> Puede ser necesaria en pacientes con transcripciones de fusión <i>BCR-ABL</i> inusuales.




Los pacientes que llegan a una RMM logran una excelente respuesta. Sin embargo, estar en remisión no es lo mismo que estar curado. Incluso si las pruebas no encuentran ningún rastro de LMC en las células, la enfermedad puede volver. Por este motivo, la supervisión es muy importante. Podría ser necesario continuar o incluso cambiar el tratamiento.

Los siguientes hitos de supervisión se utilizan para evaluar la eficacia del tratamiento:

- Una **respuesta óptima** significa que el tratamiento lleva a una reducción en la cantidad de *BCR-ABL* como se muestra en la Tabla 3. El tratamiento actual debe ser continuado.
- Las **advertencias** son señales de que la enfermedad no está respondiendo al tratamiento como se esperaba. Es posible que el médico lleve a cabo revisiones con más frecuencia para decidir si es necesario un cambio de tratamiento.
- El **fallo** significa que es poco probable que el tratamiento sea eficaz. El paciente y el médico deben hablar de las posibles opciones de cambio de tratamiento.

En la Tabla 3 se muestran los hitos de supervisión y los niveles de respuesta en la LMC.

**Tabla 3.**

Tiempo	 Respuesta óptima	 Advertencias	 Fallo
<b>En el diagnóstico</b>	No se aplica en esta etapa	Aberraciones cromosómicas adicionales (ACA) de alto riesgo en células con el cromosoma Filadelfia Alto riesgo según la puntuación ELTS	No se aplica en esta etapa
<b>A los 3 meses</b>	$BCR-ABL \leq 10\%$ en la prueba PCR	$BCR-ABL > 10\%$ en la prueba PCR	$BCR-ABL > 10\%$ en la prueba PCR si se confirma en un plazo de 1-3 meses
<b>A los 6 meses</b>	$BCR-ABL \leq 1\%$ en la prueba PCR	$BCR-ABL > 1-10\%$ en la prueba PCR	$BCR-ABL > 10\%$ en la prueba PCR
<b>A los 12 meses</b>	$BCR-ABL \leq 0,1\%$ en la prueba PCR	$BCR-ABL > 0,1-1\%$ en la prueba PCR	$BCR-ABL > 1\%$ en la prueba PCR
<b>Después y en cualquier momento durante el tratamiento</b>	$BCR-ABL \leq 0,1\%$ en la prueba PCR*	$BCR-ABL > 0,1-1\%$ en la prueba PCR Pérdida de $\leq 0,1\%$ (RMM)*	$BCR-ABL > 1\%$ en la prueba PCR Mutaciones de resistencia Aberraciones cromosómicas adicionales (ACA) de alto riesgo en células con el cromosoma Filadelfia

\* La pérdida de RMM (nivel  $BCR-ABL > 0,1\%$ ) también indica un fallo después de TFR.

En los pacientes que intentan la TFR, la respuesta óptima (en cualquier momento) es  $BCR-ABL \leq 0,01\%$  (RM<sup>4</sup>).

Puede considerarse un cambio de tratamiento si no se ha logrado una RMM después de 36 - 48 meses de tratamiento.

## Tratamientos de la LMC disponibles actualmente

La ELN realiza recomendaciones específicas para el tratamiento de la LMC. La elección del tratamiento se basa en el estado de la enfermedad y depende de la LMC en el momento del diagnóstico. El médico también evalúa el índice de riesgo, la salud general y otras afecciones médicas. Los objetivos del tratamiento se consideran al determinar la mejor terapia para el paciente, pero esto puede diferir de las recomendaciones de la ELN. El médico también puede tener que considerar si determinados medicamentos están disponibles y si son asequibles.

Los objetivos del tratamiento pueden cambiar con el paso del tiempo. Para algunos pacientes, los objetivos del tratamiento pueden ser la supervivencia normal o una buena calidad de vida con solo unos pocos o leves efectos secundarios. En otros pacientes, los objetivos deseados pueden ser lograr una respuesta molecular profunda y estable y dejar la medicación.

Los tratamientos de la LMC se definen según el orden en el que suelen prescribirse: primera línea (primera línea de tratamiento después del diagnóstico), segunda línea, tercera línea, cuarta línea y quinta línea.

## Tratamiento de primera línea

Los pacientes con síntomas de LMC o altos niveles de glóbulos blancos pueden ser tratados con hidroxiurea por poco tiempo, hasta que el diagnóstico de LMC sea confirmado mediante pruebas genéticas. La hidroxiurea es una quimioterapia que se administra por vía oral y que reduce el número de glóbulos blancos. La hidroxiurea puede administrarse antes de comenzar el tratamiento de primera línea para la LMC con un TKI.

Los TKI funcionan bloqueando la actividad de la tirosina quinasa *BCR-ABL*. *BCR-ABL* es el gen que causa la LMC. Los TKI pueden reducir la enfermedad al mínimo, restaurar la salud y permitir una buena calidad de



vida. Algunos pacientes llegan incluso a niveles indetectables de *BCR-ABL* que les permiten dejar el tratamiento con TKI.

Se han aprobado varios TKI para el tratamiento de primera línea que están disponibles en la mayoría de países. La elección de un TKI idóneo depende del perfil de salud del paciente y los objetivos del tratamiento se basan en las decisiones tomadas conjuntamente por el paciente y el médico. Todos los TKI están contraindicados durante el embarazo.

### Imatinib (Glivec® o Gleevec® o imatinib genérico)

El imatinib fue el primer TKI que se empleó para tratar la LMC. Por eso es conocido como un TKI de primera generación. El imatinib también es un tratamiento de primera línea para la LMC. La terapia con imatinib resulta en una buena respuesta al tratamiento y una expectativa de vida normal en la mayoría de los pacientes con LMC. Tras 1 año de tratamiento, entre el 20% y el 60% de los pacientes lograron una RMM y tras 5 años de tratamiento entre el 60% y el 80% lograron una RMM. Es probable que entre el 35% y el 70% de los pacientes logren una DMR (MR<sup>4</sup> o más profunda) después de 5 años. En general, entre el 90% y el 95% de los pacientes sobreviven después de 5 años y hasta el 85% sobreviven después de 10 años.

La dosis estándar en la fase crónica de la LMC es de 400 mg una vez al día, pero puede reducirse a 300 mg si se logra una respuesta óptima y el imatinib no se tolera bien. En pacientes diagnosticados con la fase acelerada puede considerarse una dosis de 400 mg dos veces al día. Los pacientes que progresan a una fase más avanzada mientras toman imatinib deben cambiar a un TKI de segunda generación. En los pacientes que logren una RMM con imatinib, la dosis puede reducirse (véase la Tabla 4).

No hay informes sobre pacientes tratados con imatinib que contraindiquen su uso y no se conocen complicaciones potencialmente mortales. Sin embargo, los pacientes con una función cardíaca o renal deficiente deben ser supervisados atentamente. Algunos pacientes que tomen imatinib podrían sufrir calambres musculares y una sensación de cansancio (fatiga). También hay informes sobre acumulación de agua en el cuerpo, síntomas gastrointestinales, dolor en las articulaciones y erupciones cutáneas. Estos síntomas pueden desaparecer después de un tiempo o después de que los pacientes dejen de tomar imatinib durante un tiempo.

### Dasatinib (Sprycel®)

El dasatinib fue desarrollado después del imatinib y tiene un perfil bioquímico diferente, por lo que se conoce como un TKI de segunda generación. Dasatinib puede utilizarse como un tratamiento de primera línea para la LMC. Tiene una acción más fuerte que el imatinib y puede llevar a una respuesta más rápida y profunda, mientras que la supervivencia del paciente es similar. El dasatinib también es eficaz contra ciertas mutaciones que son resistentes al imatinib.

La dosis aprobada es de 100 mg una vez al día en la fase crónica de la LMC y 70 mg dos veces al día en la fase avanzada de la LMC. Algunos pacientes, sin embargo, han conseguido una buena respuesta al tratamiento con dosis tan bajas como 50 mg con menos efectos secundarios.

El dasatinib puede causar lesiones en los pulmones y el revestimiento de estos (toxicidad pleuropulmonar) y no debe utilizarse como tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedades pulmonares o cardíacas. Estas complicaciones también pueden producirse después de una terapia crónica con dasatinib. Por lo general, los demás efectos secundarios del dasatinib son similares a los del imatinib.

### Nilotinib (Tasigna®)

Su médico también podría recetarle nilotinib, otro TKI de segunda generación utilizado como tratamiento de primera línea. Al igual que el dasatinib, el nilotinib produce una respuesta más rápida y profunda que el imatinib, mientras que la supervivencia del paciente es similar. El nilotinib también es eficaz contra algunas mutaciones que son resistentes al imatinib.

El nilotinib está aprobado en una dosis de 300 mg dos veces al día para el tratamiento de primera línea. En las líneas de tratamiento de segunda línea y más avanzadas, después de una resistencia a la terapia de primera línea, la dosis será de 400 mg dos veces al día. Estas dosis más altas han producido efectos secundarios cardiovasculares y deben utilizarse cuidadosamente.

No debe utilizar el nilotinib como tratamiento de primera línea si tiene una enfermedad cardíaca, algún problema cardiovascular o una inflamación del páncreas. Los pacientes con presión arterial elevada, niveles altos de colesterol o diabetes mellitus deben usar el nilotinib cuidadosamente. Los efectos secundarios cardiovasculares suelen ser más frecuentes con el nilotinib que con el imatinib.

### Bosutinib (Bosulif®)

Otra opción para el tratamiento de primera línea de la LMC con un TKI de segunda generación es el bosutinib. Al igual que el dasatinib y el nilotinib, el bosutinib tiene una acción más fuerte y puede llevar a una respuesta más rápida y profunda que el imatinib. El bosutinib también puede recetarse a pacientes que tengan mutaciones resistentes al imatinib.

La dosis aprobada de bosutinib es de 400 mg una vez al día como tratamiento de primera línea y de 500 mg una vez al día si se utiliza como tratamiento de segunda línea. No se recomiendan dosis más altas. Pueden utilizarse dosis más bajas si los pacientes sufren efectos secundarios y la respuesta al tratamiento es óptima.

Casi uno de cada tres pacientes que comienzan a tomar bosutinib sufren diarrea, pero esta suele desaparecer con el tiempo. Los marcadores de inflamación del hígado pueden aumentar al inicio del tratamiento.

### Radotinib (Supect®)

El radotinib TKI de segunda generación únicamente está disponible como tratamiento de primera línea en Corea del Sur. Con una dosis de radotinib de 300 mg dos veces al día, se ha observado una respuesta molecular significativamente mayor que con el imatinib. Los valores de las pruebas de función hepática suelen aumentar con el radotinib.

### Interferón alfa (IFN $\alpha$ )

Antes de la introducción del imatinib, el interferón alfa (IFN $\alpha$ ) era el mejor tratamiento disponible para la LMC. El interferón alfa activa el sistema inmunológico contra las células de la LMC. Actualmente se dispone de formulaciones mejoradas de interferón alfa, conocidas como interferón pegilado (PEG-IFN $\alpha$ ). Están evaluándose diferentes combinaciones de PEG-IFN $\alpha$  con un TKI en pacientes para lograr una respuesta molecular más rápida y profunda y aumentar el número de pacientes que puedan dejar el tratamiento.

### Genéricos

Actualmente se dispone de una formulación genérica de imatinib en todo el mundo y se espera que pronto esté disponible un dasatinib genérico. Los TKI genéricos son menos costosos que los productos originales de TKI y, por lo que son más asequibles para los pacientes. El menor coste de los medicamentos puede mejorar el correcto uso de los mismos, especialmente entre los pacientes que tienen que pagar por sus medicamentos.

Los TKI genéricos son una alternativa aceptable al TKI original siempre que hayan demostrado tener la misma calidad. La dosis del genérico debe ser la misma que la del TKI original. El cambio de un paciente del medicamento original al genérico requiere una supervisión molecular más frecuente y la evaluación de los efectos secundarios hasta 6 meses, a fin de asegurar que el tratamiento sea efectivo y seguro. A partir de entonces, la supervisión de la respuesta debe ser la misma que para el TKI original. Idealmente, los pacientes con LMC no deberían cambiar entre diferentes productos genéricos con la misma sustancia activa.

### Costes del TKI y relación coste-eficacia

La mayoría de los pacientes con LMC deberán seguir tomando un TKI de por vida. Por tanto, la relación coste-eficacia del tratamiento es una consideración importante a la hora de elegir el TKI adecuado. Diferentes estudios han mostrado que el imatinib genérico es un tratamiento inicial con una buena relación coste-eficacia para la LMC en fase crónica.



## Tratamiento de segunda línea

---

El tratamiento de segunda línea es el tratamiento de una enfermedad o afección después del uso del tratamiento inicial (tratamiento de primera línea). El paciente y su médico pueden tomar la decisión de cambiar el TKI inicial de primera línea por otro de segunda línea. Esto no es inusual y tal decisión puede tomarse por las siguientes razones:

- Fallo o resistencia: el tratamiento actual debe ser cambiado y debe comprobarse la presencia de mutaciones
- Intolerancia y complicaciones relacionadas con el tratamiento: puede considerarse un cambio de tratamiento por estos motivos, así como debido a la respuesta al tratamiento
- Advertencia: la continuación o el cambio del tratamiento debe considerarse debido a una respuesta insuficiente, las características individuales del paciente y la tolerancia

El imatinib, el dasatinib, el nilotinib y el bosutinib pueden utilizarse como opciones de tratamiento de segunda línea tras una intolerancia a las dosis indicadas anteriormente. Para el tratamiento después de una resistencia, la dosis adecuada puede ser diferente. También se utilizarán las mismas definiciones de respuesta al tratamiento. No hay estudios que comparen los TKI entre sí y la elección del TKI se llevará a cabo en función del paciente. Por tanto, la ELN no recomienda el uso de ningún TKI específico de segunda generación a menos que los pacientes tengan una mutación del *BCR-ABL*. Las opciones de tratamiento en caso de existir mutaciones específicas figuran en la Tabla 5. Para el tratamiento de segunda línea, todos los pacientes deben continuar el tratamiento con un TKI en las fases aguda, blástica o crónica de la LMC. Los pacientes en la fase crónica que no lleguen a una respuesta citogenética deben continuar tomando su TKI si no hay otras opciones disponibles. El tratamiento continuado parece mejorar la supervivencia de estos pacientes.

## Tratamiento posterior a la segunda línea

---

Puede seguir habiendo opciones de tratamiento para los pacientes que no respondan a dos o más TKI. No obstante, la supervivencia puede no ser óptima en pacientes con un nivel de *BCR-ABL* >1% o en aquellos que no lleguen a una respuesta citogenética completa. La elección de un TKI dependerá de las mutaciones de *BCR-ABL* del paciente. Ponatinib es el único TKI que es eficaz para una mutación específica (T315I). El trasplante de células madre debe considerarse como una opción de tratamiento para la LMC en pacientes que no respondan adecuadamente a dos o más TKI.

### Ponatinib (Iclusig®)

El ponatinib es el medicamento con la acción más fuerte entre todos los TKI para *BCR-ABL* que se han aprobado. Si el paciente no responde a otros dos TKI, puede administrársele ponatinib, un TKI de tercera generación. También puede administrársele ponatinib si tiene la mutación genética conocida como T315I. Esta mutación puede causar una resistencia a todos los medicamentos excepto al ponatinib. Sin embargo, el médico podría considerar que el ponatinib no es adecuado para el paciente si este tiene algún problema cardiovascular.

La dosis inicial aprobada de ponatinib es de 45 mg una vez al día. Se han dado efectos secundarios cardiovasculares con el ponatinib, que se producen con mayor frecuencia a medida que se aumenta la dosis. Por tanto, la ELN recomienda iniciar el tratamiento en pacientes con riesgos cardiovasculares con una dosis menor de 30 mg o 15 mg. La dosis solo debe aumentar si se necesita urgentemente. Para los pacientes que han logrado una respuesta al tratamiento, la dosis diaria también se reduce a 15 mg.

En la Tabla 4 figura un breve resumen de la elección del TKI para la LMC en la fase crónica.

Tabla 4.

Línea de tratamiento	¿Qué pacientes?	¿Qué tratamiento?
1. <sup>a</sup> línea*	Todos los pacientes	<b>Imatinib</b> 400 mg una vez al día o menos si se consigue una RMM 300 mg una vez al día si no se tolera bien <b>Dasatinib</b> 100 mg una vez al día o una dosis menor de hasta 50 mg una vez al día <b>Nilotinib</b> 300 mg dos veces al día <b>Bosutinib</b> 400 mg una vez al día o una dosis menor si no se tolera bien <b>Radotinib</b> 300 mg dos veces al día (solo en Corea del Sur)
2. <sup>a</sup> línea	Fallo del tratamiento o resistencia	<b>Cualquier TKI</b> que no se haya usado en la 1. <sup>a</sup> línea, según el análisis de mutaciones de <i>BCR-ABL</i> ** : por ejemplo, F317L/V/I/C, T315A con <b>nilotinib</b> 400 mg dos veces al día o <b>bosutinib</b> 500 mg una vez al día
	Intolerancia y efectos secundarios	<b>Cualquier TKI</b> que no se haya usado en la 1. <sup>a</sup> línea, la elección dependerá del paciente y de la respuesta al tratamiento. Puede ser necesario adaptar las dosis.
3. <sup>a</sup> línea y líneas posteriores	Fallo del tratamiento o resistencia	<b>Cualquier TKI</b> que no se haya usado en la 1. <sup>a</sup> línea, según el análisis de mutaciones de <i>BCR-ABL</i> ** : por ejemplo, T315I con <b>ponatinib</b> 45 mg una vez al día o una dosis inferior si no se tolera bien; dosis inferior después de la respuesta inicial; también se prefiere el ponatinib cuando la 1. <sup>a</sup> y la 2. <sup>a</sup> línea han fallado y no hay mutaciones específicas.
	Mala respuesta a dos o más TKI	Considerar el trasplante de células madre

\* La hidroxiurea se administra a los pacientes sintomáticos en espera de la confirmación de la LMC, IFN $\alpha$  en combinación con TKI es un enfoque reciente para el tratamiento de primera línea de la LMC

\*\* Véase la Tabla 5 con todas las mutaciones específicas

## Toxicidad, efectos secundarios y complicaciones

Como todos los medicamentos, el tratamiento con TKI produce efectos secundarios no deseados y complicaciones, también conocidas como eventos adversos. El médico tendrá en cuenta estos eventos adversos, la salud en general y el estado de la LMC a la hora de elegir un TKI para el paciente. De acuerdo con la ELN, deben considerarse los siguientes tipos de eventos adversos:

- Eventos adversos hematológicos, como disminuciones anormales en los conteos sanguíneos (neutropenia, trombocitopenia y anemia). Por lo general, estos cambios se producen durante la primera fase del tratamiento. Es posible que deba reducirse la dosis durante un tiempo, pero normalmente no es necesario cambiar el TKI.
- Eventos adversos no hematológicos:
  - «Efectos secundarios» que afectan a cómo se tolera el tratamiento y afectan a la calidad de vida. Aprox. el 30% de los pacientes deben cambiar su tratamiento debido a estos efectos secundarios.
  - Los cambios que afectan a la salud y la calidad de vida o que incluso pueden provocar la muerte pueden denominarse «complicaciones». Hasta un 15% de los pacientes requieren un cambio de tratamiento debido a estas complicaciones.

Como con todos los medicamentos, el uso de cualquier TKI puede causar toxicidad; sin embargo, esta no es comparable con la de la quimioterapia. Las toxicidades causan complicaciones que tienen importancia a la hora de elegir el TKI adecuado para cada paciente. Si el paciente tiene o ha tenido una enfermedad o afección determinada, esto puede ser una razón para no administrarle un TKI específico.

Por ejemplo, una enfermedad de las arterias (enfermedad cardiovascular) es una importante contraindicación para el uso de nilotinib en la primera línea y ponatinib en la segunda o tercera línea, a menos que no exista otra opción de tratamiento. Un suministro de oxígeno deficiente (insuficiencia respiratoria) y una enfermedad

pulmonar (enfermedad pleuropulmonar) son importantes contraindicaciones para el dasatinib en la primera línea. El imatinib no debe administrarse a pacientes con problemas renales considerables (insuficiencia renal). En la actualidad no se conocen otras contraindicaciones significativas para el imatinib o el bosutinib.

El mayor riesgo de obstrucción de las arterias (enfermedad oclusiva arterial) es con el ponatinib, seguido del nilotinib y mucho menor con otros TKI.

La acumulación de agua alrededor de los pulmones (derrame pleural) se produce principalmente con el dasatinib.

Cualquier TKI puede provocar diarrea o estreñimiento. La diarrea se produce especialmente con el bosutinib, pero generalmente se soluciona. Los problemas pueden ser menores con una dosis de 400 mg de bosutinib una vez al día y puede utilizarse loperamida para ayudar a prevenir o tratar los síntomas.

El azúcar en la sangre puede aumentar (hiperglucemia) principalmente con el nilotinib y debe supervisarse atentamente. El nilotinib también puede provocar un aumento del colesterol en sangre.

Cualquier TKI puede causar toxicidad en el hígado (hepatotoxicidad), pero esta se produce principalmente con el bosutinib y el nilotinib. Generalmente solo aumentan los marcadores de inflamación, sin que se produzca ninguna lesión hepática grave.

Las reducciones en el recuento de células sanguíneas (citopenia) se producen con todos los TKI durante las primeras semanas de la terapia. Por lo general, estos efectos pueden mantenerse bajo control con cuidados de apoyo.

El nilotinib y el bosutinib pueden provocar un aumento de una proteína llamada lipasa. En ocasiones esto puede resultar en una inflamación del páncreas, en cuyo caso se prefiere otro TKI.

## Opciones de tratamiento para las mutaciones resistentes de *BCR-ABL*

La experiencia con el tratamiento de primera línea en pacientes con LMC muestra que entre el 10% y el 15% de los pacientes son resistentes al imatinib, mientras que menos del 10% de los pacientes son resistentes a un TKI de segunda generación. Resistencia significa que no se consigue una respuesta satisfactoria al tratamiento. La resistencia puede producirse porque los pacientes no sigan el tratamiento tal y como se les ha prescrito o porque tengan una mutación específica de *BCR-ABL* que no responda al TKI. Las mutaciones son la causa de la resistencia en uno de cada tres pacientes resistentes en la fase crónica y en dos de cada tres pacientes resistentes en las fases acelerada o blástica.

La Tabla 5 muestra los TKI recomendados en caso de mutación de resistencia de *BCR-ABL*, válidas para cualquier línea de tratamiento:

**Tabla 5.**

¿Qué mutaciones?	¿Qué tratamiento?
Pacientes que tengan la mutación T315I	Ponatinib
Pacientes que tengan la mutación F317L/V/I/C, T315A	Nilotinib, bosutinib*, o ponatinib
Pacientes que tengan la mutación V299L	Nilotinib o ponatinib
Pacientes que tengan la mutación Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Dasatinib, bosutinib*, o ponatinib

\* Aún ha de confirmarse si el bosutinib puede tratar eficazmente a pacientes con mutaciones, incluyendo E255V o E255K

## Tratamiento de la LMC en fase avanzada

Muy pocos pacientes progresan a la fase avanzada de la LMC. Los expertos de la ELN recomiendan que los médicos sigan los pasos detallados en la Tabla 6 para controlar la enfermedad en fase final.

Tabla 6.

Estrategia recomendada para el tratamiento de la LMC en fase avanzada	
Prevención del progreso de la enfermedad mediante la eliminación de <i>BCR-ABL</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asegurarse de que el tratamiento con TKI funciona bien</li> </ul>
Aparición de aberraciones cromosómicas adicionales (ACA) de alto riesgo como signo de avance temprano	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Observar atentamente, considere la posibilidad de intensificar el tratamiento usando ponatinib o mediante el trasplante de células madre</li> </ul>
Fase blástica primaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comenzar con imatinib, cambiar a un TKI de segunda generación según la presencia de mutaciones específicas</li> </ul>
Resistencia a un TKI de segunda generación en primera o segunda línea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizar ponatinib a menos que existan factores de riesgo cardiovascular o que se utilice un medicamento que se esté siendo probado en estudios clínicos</li> <li>• Considerar el trasplante de células madre</li> </ul>
Fallo con ponatinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se recomienda el trasplante temprano de células madre, ya que el riesgo de progresión de la enfermedad es alto</li> </ul>
Fase acelerada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratar al paciente como de alto riesgo; proceder al trasplante de células madre si la respuesta no es óptima</li> </ul>
Progresión a la fase blástica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intentar que la enfermedad vuelva a una segunda fase crónica</li> <li>• El resultado con el TKI disponible actualmente no es bueno (menos de 1 año)</li> <li>• Considerar la posibilidad de añadir quimioterapia</li> <li>• Elección del TKI en función en la terapia previa y del estado de la mutación de <i>BCR-ABL</i></li> <li>• Cuando se consiga llegar a la segunda fase crónica, proceder al trasplante de células madre sin demora</li> </ul>

## Trasplante de células madre

Si ninguno de los medicamentos recomendados para la LMC fuese eficaz o estuviese disponible, el médico puede sugerir al paciente que reciba células madre de un donante sano. Este procedimiento se conoce como trasplante de células madre alogénicas (alo-SCT) y puede ofrecer una cura.

El trasplante de células madre puede ser una posibilidad para los pacientes con LMC en la fase crónica que no respondan o sean intolerantes a dos o más TKI. En los países en los que el tratamiento de por vida con TKI es demasiado caro, el trasplante de células madre puede ser una opción de tratamiento menos costosa para los pacientes en la fase crónica de la LMC. El trasplante de células madre continúa siendo una posibilidad para los pacientes en la fase acelerada que no logren una respuesta óptima y para los pacientes en la fase blástica. Antes de recibir un trasplante de células madre, se trata a los pacientes con un TKI. El trasplante de células madre no se recomienda en una fase blástica resistente y no controlada. Para estos pacientes podrían ser más adecuados una quimioterapia y/o cuidados paliativos.

## Calidad de vida

El éxito del tratamiento con TKI significa que en la actualidad muchos pacientes viven casi tanto tiempo como las personas sin LMC. La calidad de vida se ha vuelto cada vez más importante y los cuestionarios de resultados informados por los pacientes han mostrado ser útiles a la hora de comprender los desafíos a largo plazo a los que se enfrentan los pacientes con LMC. Se necesitan estudios adicionales para seguir mejorando la calidad de vida de todos los pacientes con LMC en el futuro.

## Remisión sin tratamiento

---

Existe la posibilidad de que los pacientes que hayan respondido bien al tratamiento con TKI y que hayan mantenido una respuesta molecular profunda durante un largo período de tiempo ya no necesiten el tratamiento TKI. Algunos de estos pacientes pueden cumplir los requisitos para intentar interrumpir el tratamiento bajo supervisión médica. Este tipo de interrupción del tratamiento se conoce como remisión sin tratamiento (TFR). Cabe señalar que algunos pacientes que cumplen los requisitos para una TFR prefieren continuar con el tratamiento.

De acuerdo con las recomendaciones de la ELN, los siguientes criterios **deben** cumplirse antes de detener el tratamiento:

- El paciente está en la primera fase crónica de la LMC.
- El paciente está motivado para interrumpir el tratamiento y lo comunica claramente.
- El paciente tiene acceso a una PCR cuantitativa de alta calidad y puede recibir los resultados de las pruebas rápidamente.
- El paciente está de acuerdo con una supervisión más frecuente después de interrumpir el tratamiento. Esto significa mensualmente durante los primeros 6 meses, cada 2 meses durante los meses 6-12, y cada 3 meses a partir de entonces.

**Además de lo anterior**, antes de interrumpir el tratamiento, deben cumplirse los siguientes **criterios mínimos**:

- El paciente está tomando el TKI actual en primera o segunda línea si la intolerancia fue el único motivo para cambiar el TKI.
- El paciente tiene transcripciones de *BCR-ABL* típicas.
- El paciente ha recibido un TKI durante más de 5 años (o más de 4 años con un TKI de segunda generación).
- El paciente ha estado en DMR (RM<sup>4</sup> o mejor) durante más de 2 años.
- El paciente no ha tenido un fallo anterior en el tratamiento.

**Los criterios adicionales** para interrumpir el tratamiento se consideran **óptimos** cuando:

- El paciente ha recibido tratamiento con TKI durante más de 5 años.
- El paciente ha estado en DMR durante más de 3 años si RM<sup>4</sup>.
- El paciente ha estado en DMR durante más de 2 años si el RM<sup>4.5</sup>.

No todos los pacientes son capaces de mantener la TFR después de interrumpir el tratamiento, incluso si se cumplen todos los criterios indicados anteriormente. En los estudios clínicos, la enfermedad reapareció en aprox. el 50% de los pacientes después de la interrupción del TKI. Esto ocurrió principalmente durante los primeros 6-8 meses. Por este motivo es muy importante llevar a cabo pruebas moleculares con frecuencia durante el primer año de la interrupción del tratamiento. Aunque no sea habitual que la enfermedad regrese después de un año en TFR, existe la posibilidad de que esto ocurra aún más tarde. Por lo tanto, debe supervisarse a los pacientes de por vida cada 3 meses a fin de evitar que la enfermedad progrese sin ser detectada. Generalmente, los pacientes con reincidencia molecular pueden reiniciar el tratamiento con TKI. La mayoría de estos pacientes (90%-95%) vuelven a alcanzar niveles de la enfermedad indetectables.

Los pacientes que consideren intentar una TFR deben hablar con su médico. El médico debe examinar los riesgos y beneficios potenciales junto con el paciente. La decisión final de interrumpir el tratamiento con TKI solo debe ser tomada conjuntamente por el paciente y el médico.

## Embarazo y paternidad

---

Es posible que el paciente se encuentre en una etapa en la que esté planeando formar una familia. Y es posible que desee saber cómo la enfermedad y el tratamiento podrían afectar a estos planes.

Se ha constatado que los hombres que toman un TKI de primera o segunda generación no tienen un mayor riesgo de anomalías en sus hijos. Por lo tanto, los hombres que planeen ser padres no tienen que dejar de tomar imatinib, bosutinib, dasatinib o nilotinib. En la actualidad no se dispone de muchos datos sobre los efectos de otros TKI en el esperma o los hijos.

Sin embargo, en las mujeres, todos los TKI están contraindicados durante el embarazo y deben interrumpirse, ya que pueden causar daños al feto. Se aconseja a las mujeres que examinen con su médico las opciones para continuar o interrumpir el tratamiento y para continuar o interrumpir el embarazo, especialmente en las mujeres con una enfermedad más avanzada. Si fuese necesario, puede utilizarse IFN $\alpha$  para controlar la LMC durante el embarazo. Las mujeres no deben tomar TKI durante la lactancia, ya que pequeñas cantidades pasan a la leche materna.

Las mujeres que deseen quedarse embarazadas y cumplan los requisitos para una TFR pueden interrumpir el tratamiento con TKI. Por lo general, las mujeres que pierdan la RMM durante el embarazo no necesitan reiniciar el tratamiento antes de dar a luz. Las mujeres que pierden la RMM antes de quedarse embarazadas deben reiniciar el tratamiento. Cuando hayan logrado de nuevo una DMR duradera, podrán volver a intentar interrumpir el tratamiento y posteriormente intentar quedarse embarazadas.

---

## Agradecimientos

El presente resumen se basa en el artículo *Recomendaciones de 2020 de la Red Europea de Leucemia para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica* que fue publicado en la revista médica *Leukemia* en 2020 (referencia completa: Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, R.T. et al. Recomendaciones de 2020 de la Red Europea de Leucemia para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. *Leukemia* **34**, 966–984 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>). Puede acceder y descargarse el artículo original en <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>.

El grupo de trabajo desea dar las gracias a Lidija Pecova por su apoyo en la gestión del proyecto y a Marion Alzer por la redacción y edición de este resumen.

Este documento es el resultado de un proyecto dirigido realmente por pacientes. El contenido editorial completo y final es total y completamente responsabilidad de la CML Advocates Network (<https://www.cmladvocates.net/>), organizada por la Leukemia Patient Advocates Foundation, Münzgraben 6, 3000 Berna, Suiza.

El proyecto, incluidas las traducciones, ha sido financiado por medio de una subvención educativa sin restricciones de Pfizer a la CML Advocates Network.

La autoría y propiedad de este documento es exclusivamente de la CML Advocates Network.

Este documento está disponible en varios idiomas en <https://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.