



CIM

À TARDE NA SOCIEDADE FARMACÊUTICA

Leucemia Mielóide Crónica

Vera Domingos
Joana Russo



Agenda

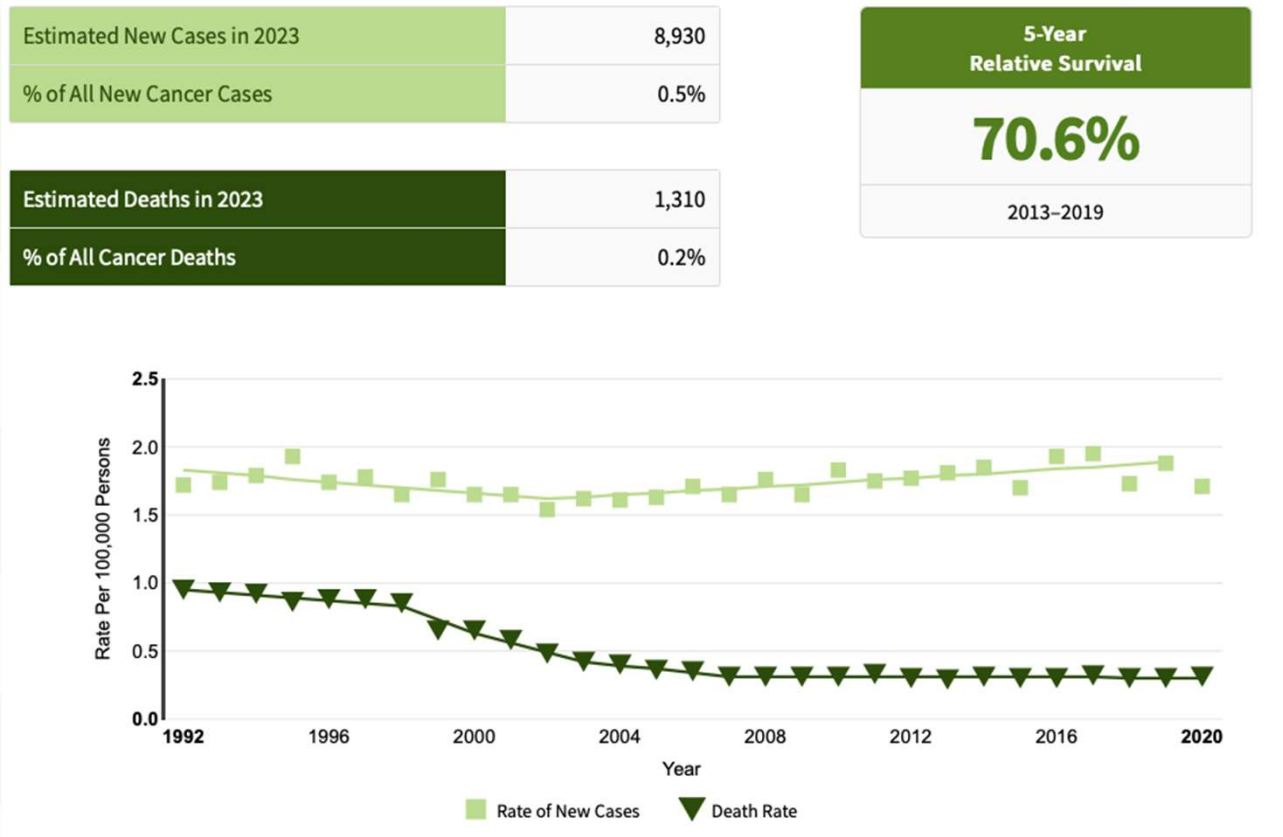
- Epidemiologia
- Fisiopatologia
- Apresentação clínica
- Diagnóstico
- Estratificação de risco
- Monitorização da reposta
- Tratamento
- Remissão Livre de Tratamento
- Gestão de efeitos secundários
- Adesão

Epidemiologia

15-20% dos casos de leucemias nos adultos

2% dos casos de leucemias nas pediatria

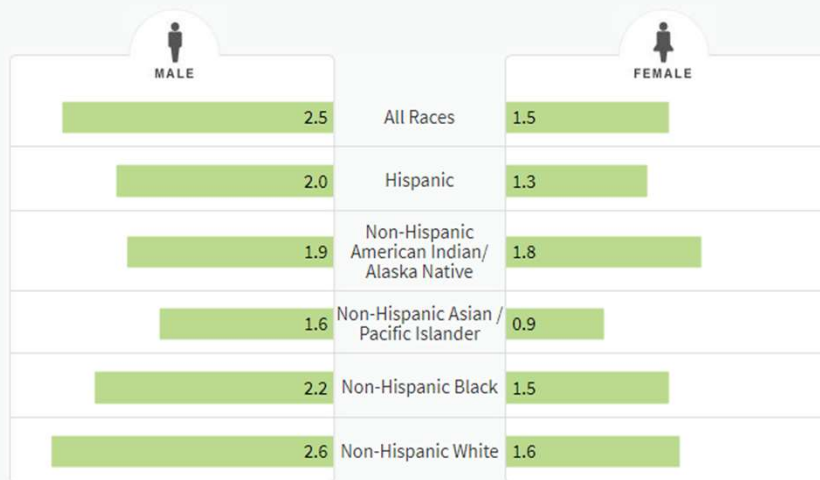
Potenciais fatores de risco: exposição a altas doses de radiação ionizante
Exposição ocupacional a benzeno



**CIM À TARDE NA
SOCIEDADE FARMACÊUTICA**

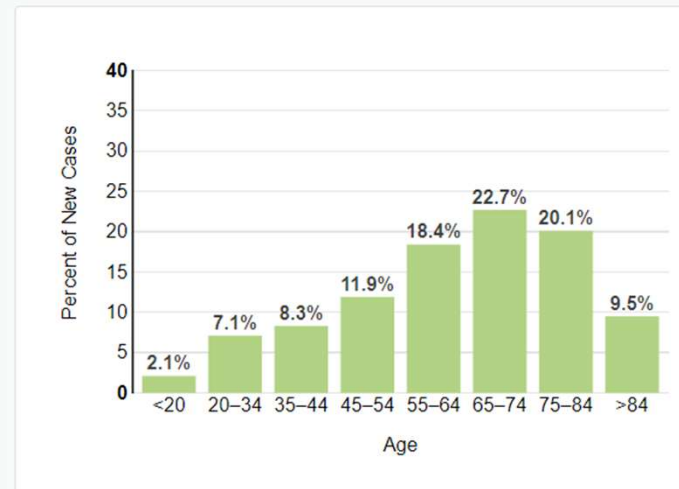
Epidemiologia

Rate of New Cases per 100,000 Persons by Race/Ethnicity & Sex: Chronic Myeloid Leukemia (CML)



SEER 22 2016–2020, Age-Adjusted

Percent of New Cases by Age Group: Chronic Myeloid Leukemia



SEER 22 2016–2020, All Races, Both Sexes

Chronic myeloid leukemia is most frequently diagnosed among people aged 65–74.

Median Age
At Diagnosis

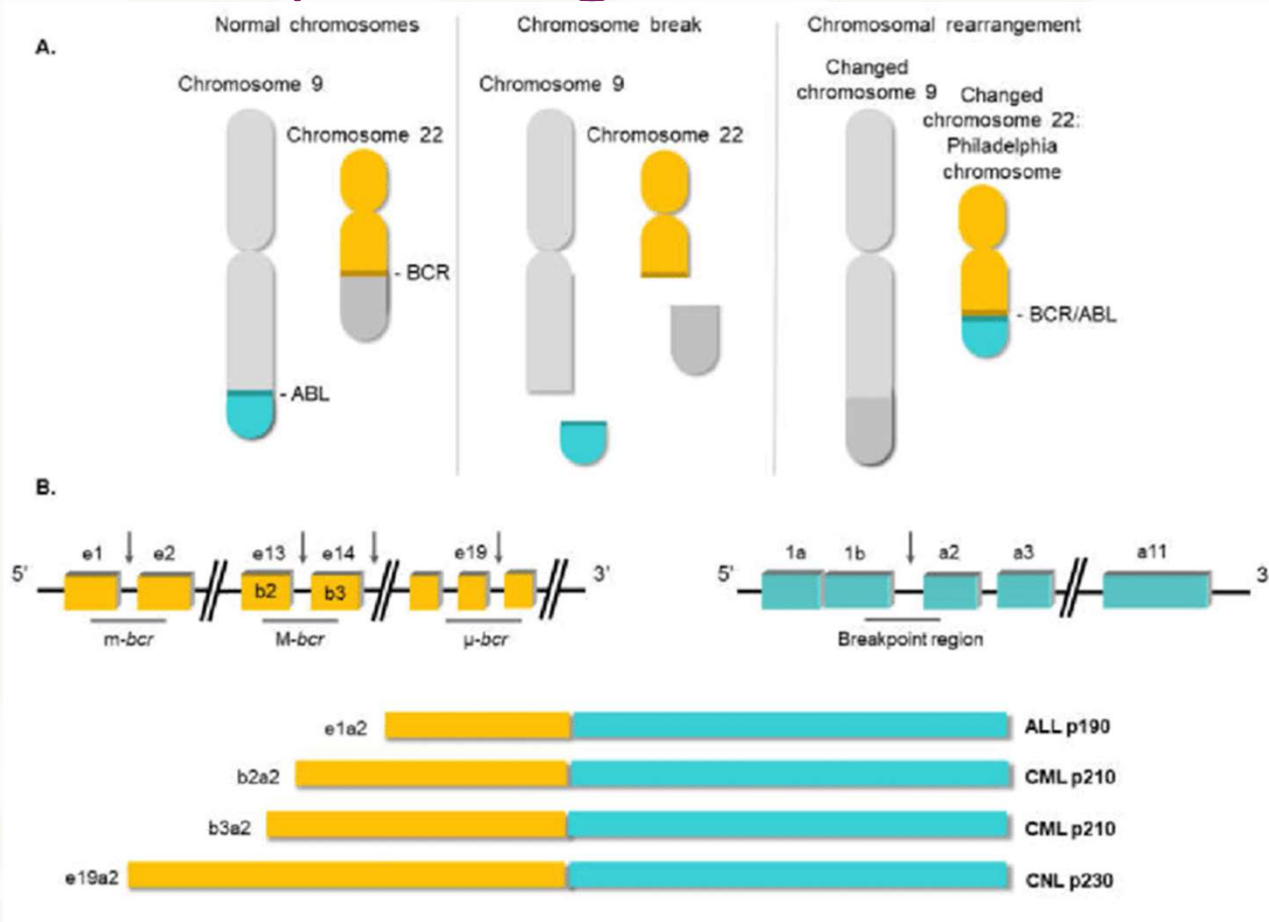
66



**CIM À TARDE NA
SOCIEDADE FARMACÊUTICA**

<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cmyle.html>

Fisiopatologia



Translocação recíproca e balanceada entre os braços longos dos cromossomas 9 e 22 (t (9;22))

Cromossoma Filadélfia (Ph)

Fusão dos genes BCR (Breakpoint cluster region) e ABL1 (Abelson Leukemia gene 1)

Gene de fusão *BCR::ABL1*

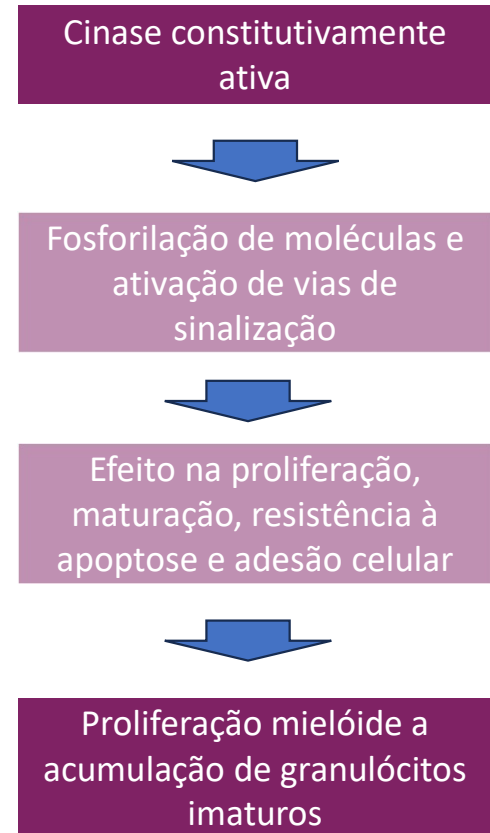
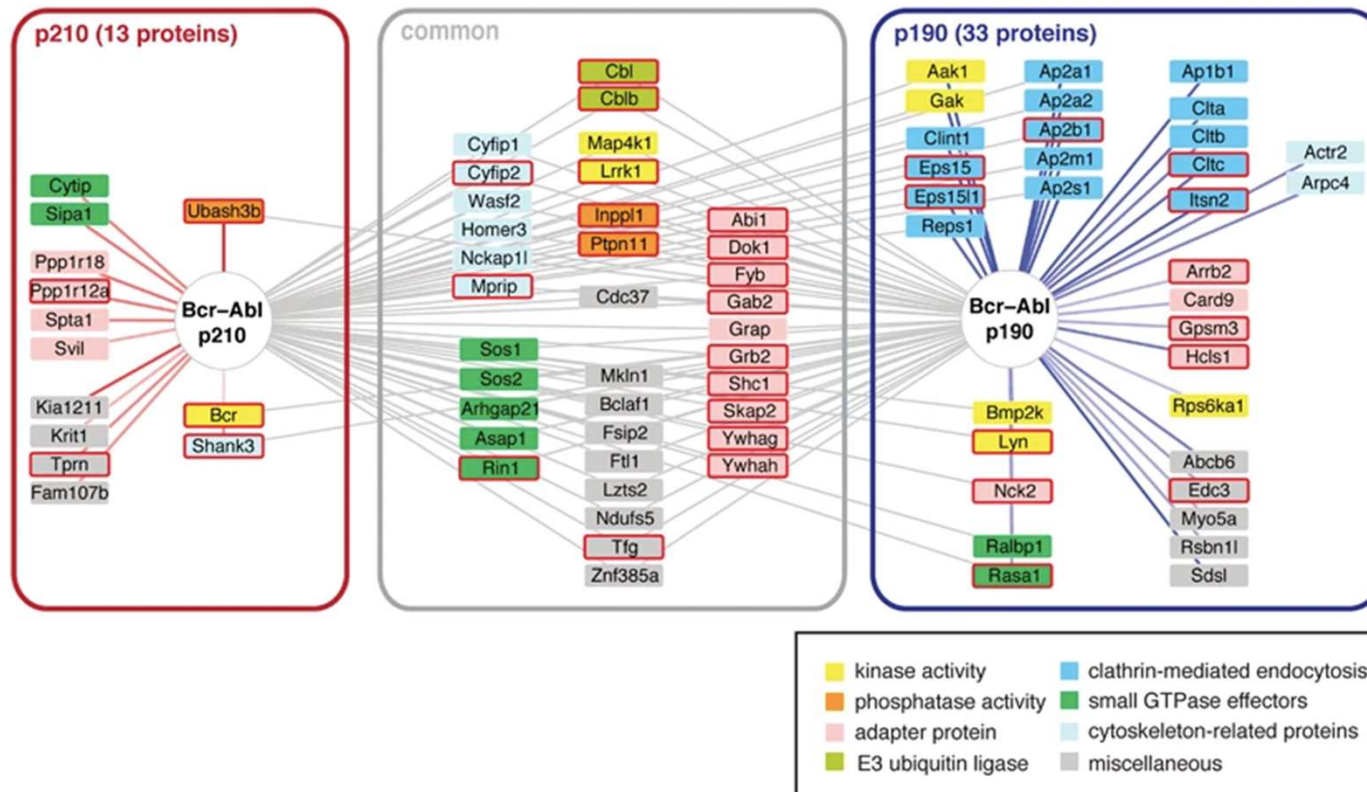
Transcritos *BCR::ABL1*

Proteína de fusão



**CIM À TARDE NA
SOCIEDADE FARMACÊUTICA**

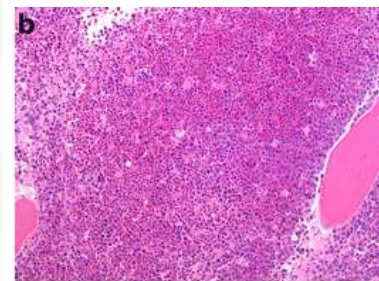
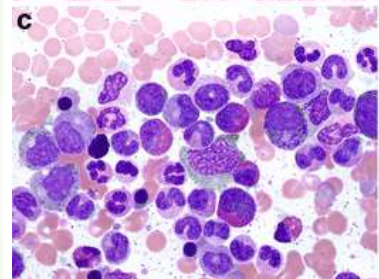
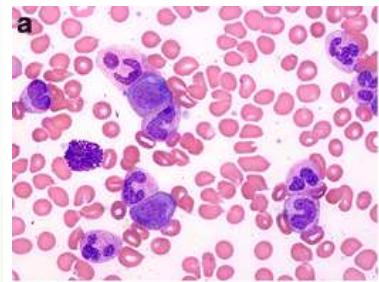
Fisiopatologia



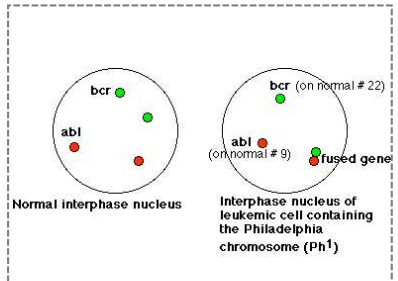
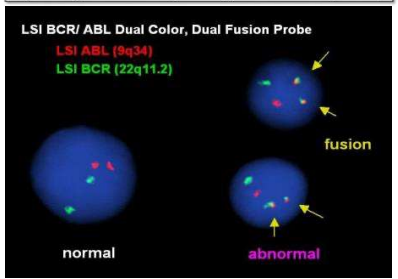
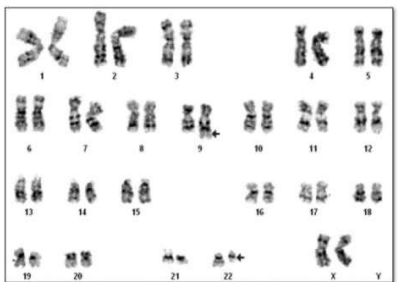
Exames de diagnóstico

Informação clínica
exame objectivo
hemograma
esfregaço sangue periférico
aspirado medular
biópsia medula óssea

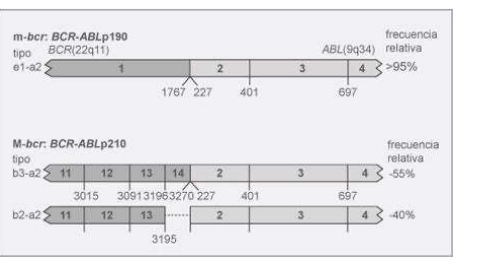
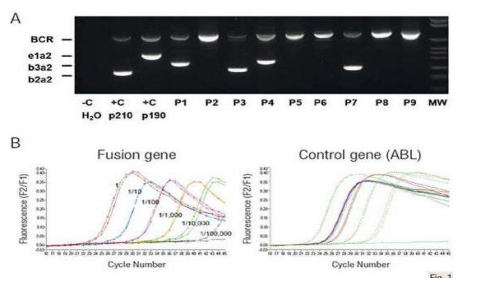
MORFOLOGIA | IMUNOHISTOQUÍMICA



CITOGENÉTICA CONVENCIONAL | MOLECULAR

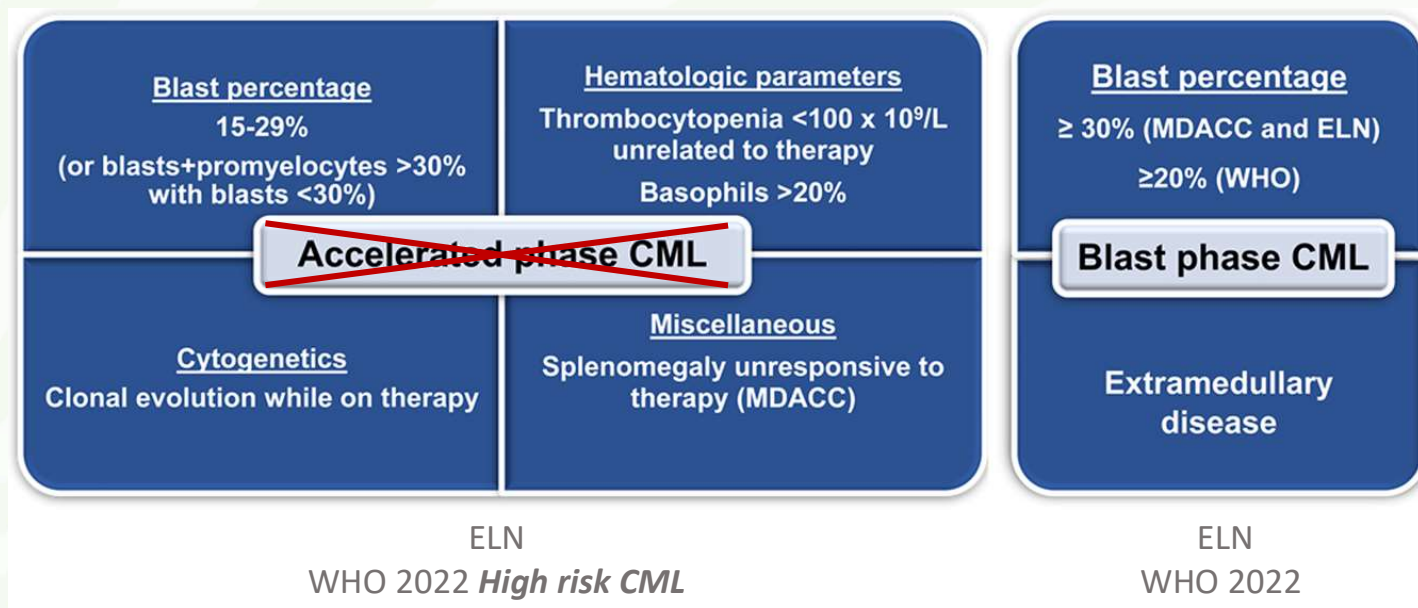
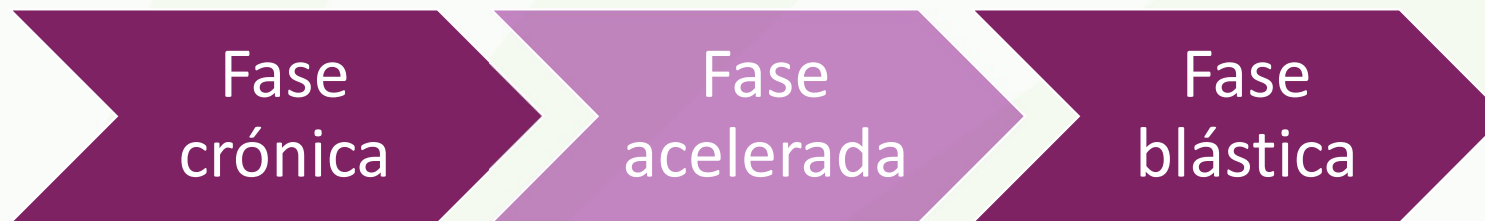


BIOLOGIA MOLECULAR RT-PCR e qRT-PCR | SEQUENCIACÃO



Diagnóstico e monitorização

Cinética da doença



CIM À TARDE NA
SOCIEDADE FARMACÊUTICA

Apresentação clínica

~90% em fase crónica com apresentação insidiosa
20-40% assintomáticos ao diagnóstico
10-15% em fase blástica associada ao agravamento dos sintomas

- ✓ Sintomas mais comuns:
- ✓ Fadiga, mal-estar, perda de peso, sudorese nocturna
- ✓ Sintomas relacionados com a esplenomegália

- ✓ Manifestações menos comuns:
- ✓ Infeção
- ✓ Trombose
- ✓ Hemorragias
- ✓ Doença vaso-oclusiva, AVC, EAM, trombose venosa, priapismo, perturbações visuais e insuficiência pulmonar (leucocitose intensa)



Estratificação de risco

SOKAL	HASFORD(EURO)	EUTOS	ELTS
Age	Age	Basophils	Age
Spleen size	Spleen size	Spleen size	Spleen size
%MB	%MB		%MB
Platelets	Platelets		Platelets
	Basophils		
	Eosnophils		



Leukemia (2020) 34:2138–2149
<https://doi.org/10.1038/s41375-020-0931-9>

ARTICLE

Chronic myelogenous leukemia

The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia



**CIM À TARDE NA
SOCIEDADE FARMACÊUTICA**

Sokal JE, Blood 1994; Hasford J, J Natl Cancer Inst. 1998; Hasford J, Blood 2011; Pffirmann M, Leukemia 2016

Döhner H, et al. Blood 2017; **129(4)**:424–447.

Estratificação de risco

- ✓ Fibrose medular
- ✓ Alterações citogenéticas
- ✓ Mutações somáticas – genes associados a patologia mieloide
- ✓ Mutações no domínio cinase BCR-ABL

Genetically Based Risk Assessment.

Chromosomal abnormalities	Somatic mutations	Frequency of mutation in BC (%)	
		Grossmann 2011 ⁷⁹ n = 39	Branford 2018 ⁸⁰ n = 46
High-risk ACA			
Wang et al 2016 ⁴⁷			
Gong et al 2017 ⁷⁸			
Hehlmann et al 2020 ⁴⁸	Mutated genes, selection		
+8	RUNX1	33.3	28
+Ph	ASXL1	20.5	23
i(17q)	IKZF1	17.9	33
+19	WT1	15.4	NA
+21	TET2	7.7	NA
+17	IDH1/2	7.7	8
-7/7q-	CBFB/MYH11	NA	6
3q26.2	TP53	2.6	3
11q23	ABL1 kinase domain	33.3	58
Complex aberrant			

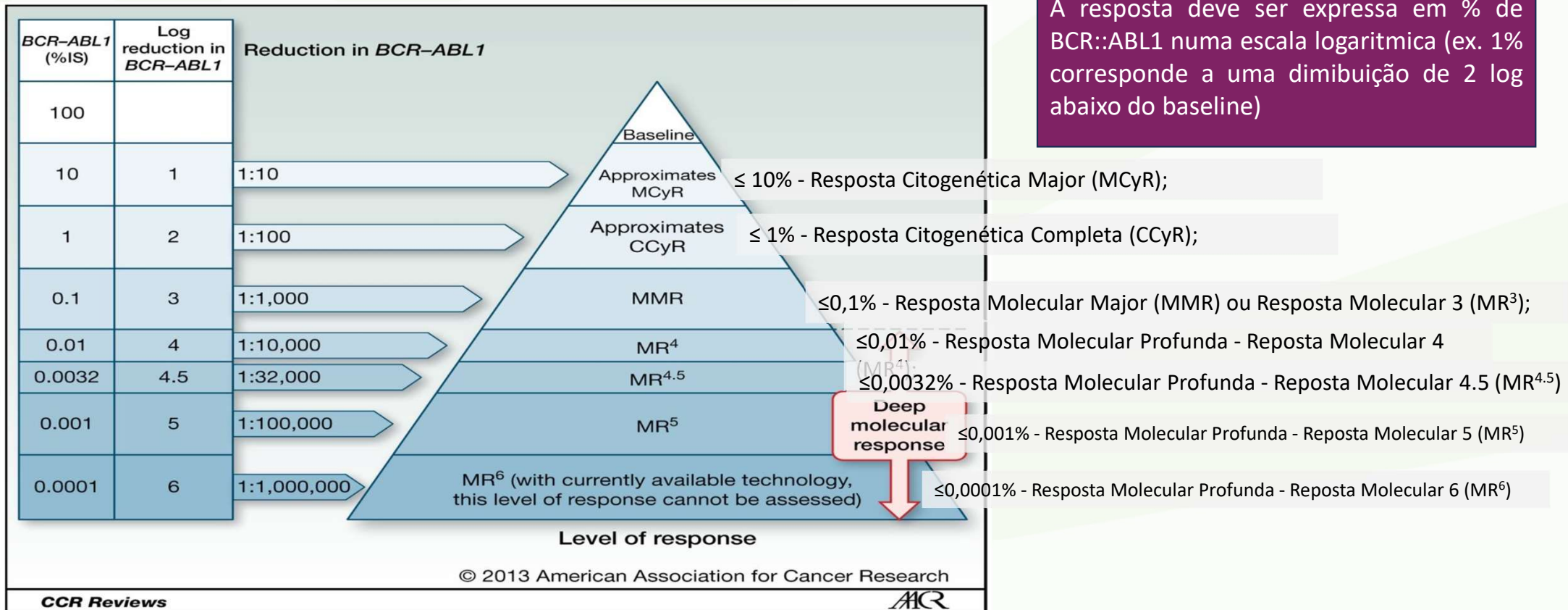
ACA = additional chromosomal abnormalities, BC = blast crisis



Monitorização da resposta

RT-PCR quantitativo
Escala Internacional

A resposta deve ser expressa em % de BCR::ABL1 numa escala logaritmica (ex. 1% corresponde a uma diminuição de 2 log abaixo do baseline)



**CIM À TARDE NA
SOCIEDADE FARMACÊUTICA**

Monitorização da resposta

TABELA 1: REFERÊNCIAS PARA O TRATAMENTO DA LMC DE ACORDO COM NÍVEL TRANSCRITOS *BCR::ABL1* NA IS

	Resposta "Ótima"	Resposta "Alerta"	Resposta "Falência"
Ao diagnóstico	NA	ACA alto risco, score ELTS alto risco	NA
3 meses	≤ 10%	> 10 %	> 10 % se confirmado em 1 a 3 meses
6 meses	≤ 1%	> 1-10 %	> 10 %
12 meses	≤ 0,1%	> 0,1-1 %	> 1 %
Em qualquer momento	≤ 0,1%	> 0,1-1 %, perda de ≤ 0,1% (MMR) ^a	> 1%, mutações resistentes, ACA alto risco

Para os doentes candidatos a Remissão Livre de Tratamento (TFR), a resposta ótima (em qualquer momento) é *BCR::ABL* ≤ 0,01% (MR4)

Deve ser considerada uma mudança no tratamento se a MMR não for alcançada em 36-48 meses

NA: não aplicável; ACA: anomalias cromossômicas adicionais nas células Ph+; ELTS (EUTOS *long-term survival*) EUTOS (*European Treatment and Outcome Study*) score

^a Perda de MMR (*BCR::ABL1* >0,1%) indica falência após TFR

Eficácia do
tratamento

Vigilância mais
apertada

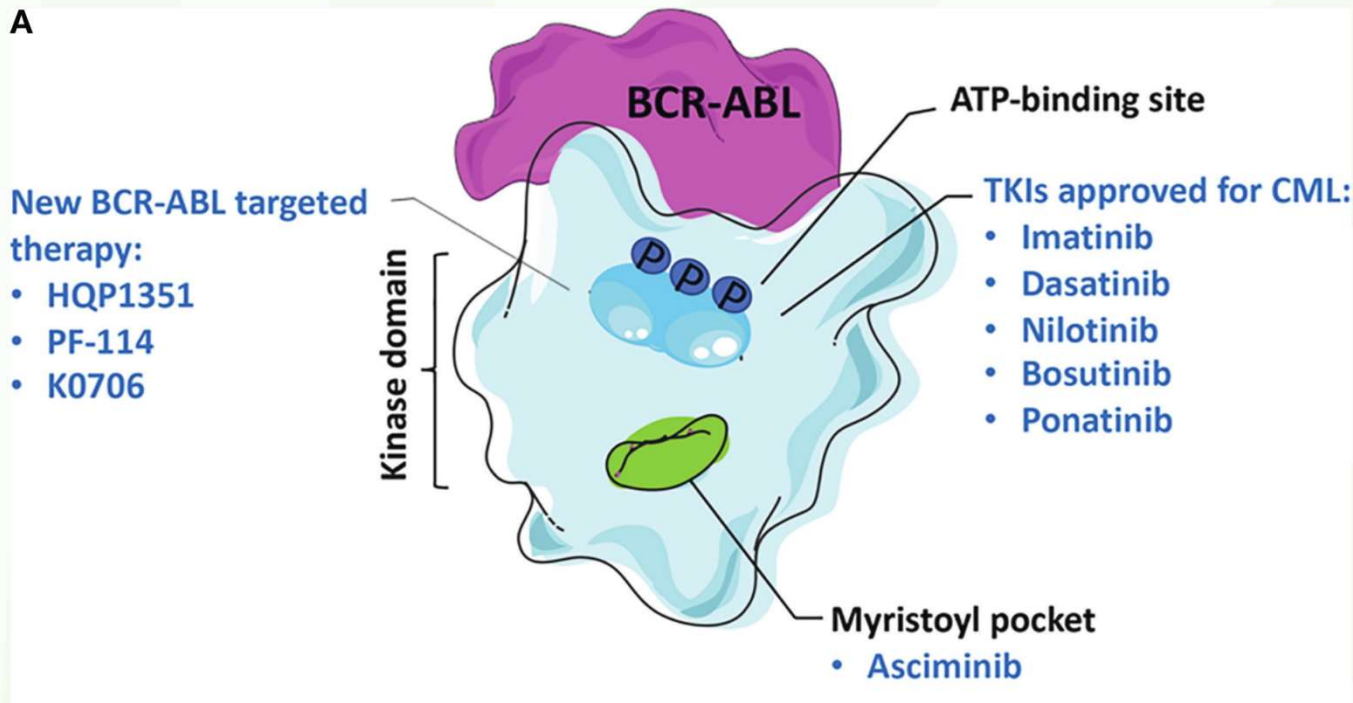
Alteração do
tratamento



**CIM À TARDE NA
SOCIEDADE FARMACÊUTICA**

Tratamento – Inibidores de tirosina cinase

A



1ª geração
IMATINIB

2ª geração
DASATINIB
NILOTINIB
BOSUTINIB

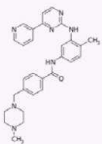
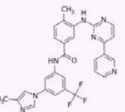
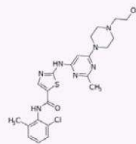
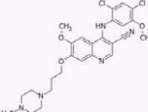
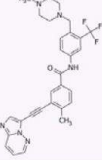
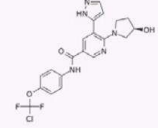
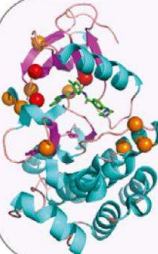
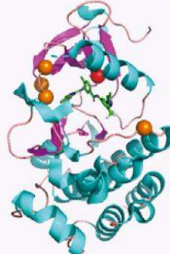
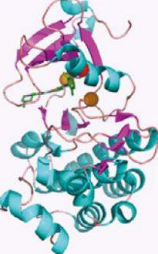
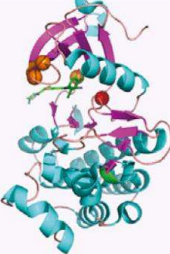
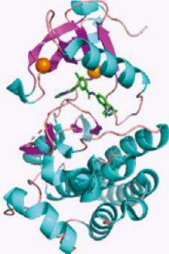
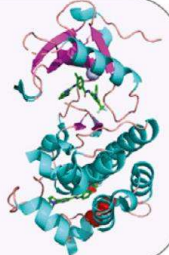
3ª geração
PONATINIB

ASCIMINIB



CIM À TARDE NA
SOCIEDADE FARMACÊUTICA

Tratamento – Inibidores de tirosina cinase

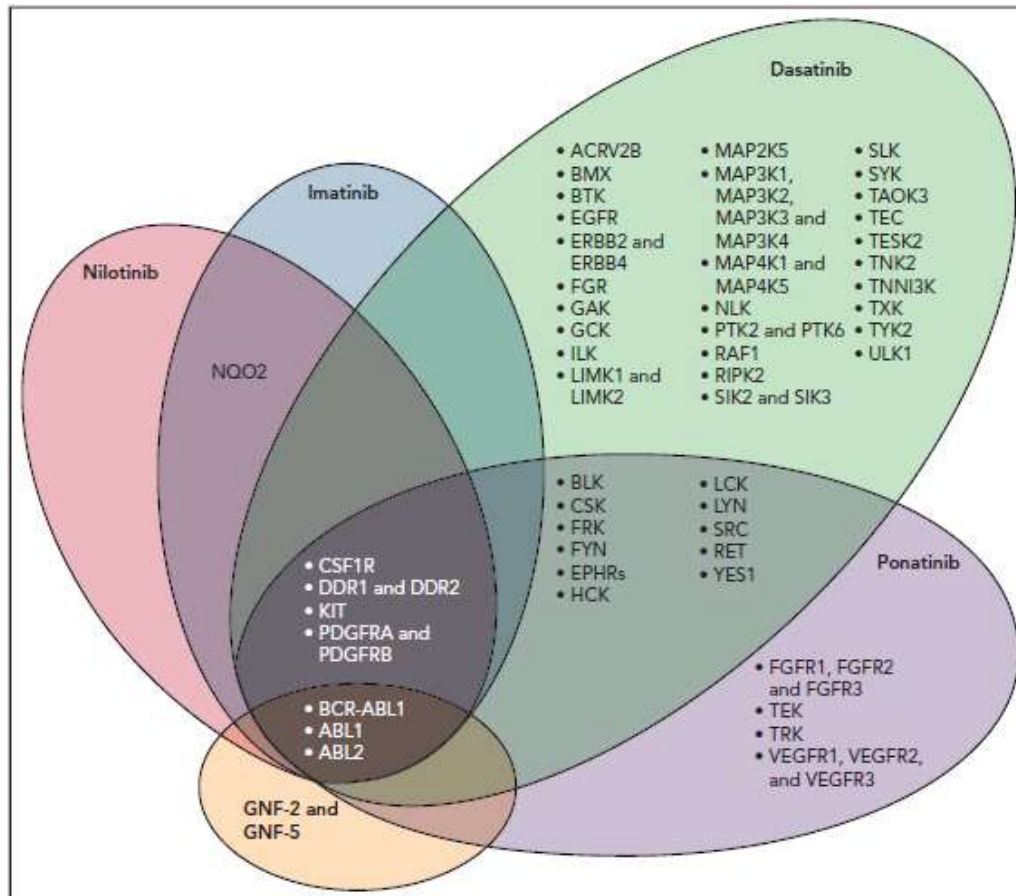
Inibitor	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib	Ponatinib	Asciminib
Chemical Structure						
Crystal Structure						
Binding Conformation	Inactive	Inactive	Active	Both	Inactive	Myristoyl Pocket
Resistance	Y253 Q252 E255 F317 T315 M351 M244 M355 L248 F359 G250 H396	T315 L248 Y253 E255 F359	T315 V299 F317	T315 V299 L248 G250 E255 F317	T315 E255	A337 W464 P465 V468 I502

Potências relativas: Imatinib 1 | Dasatinib 300 | Nilotinib 20-30 | Bosutinib 200 | Ponatinib 500



**CIM À TARDE NA
SOCIEDADE FARMACÊUTICA**

Cinases inibidas pelos TKIs



Inibição de várias cinases



Desenvolvimento de Efeitos secundários



Efeitos Secundários de classe mais comuns:
citopenias
náusea
diarreia
fadiga
erupção cutânea
elevação das enzimas hepáticas
prolongamento do intervalo QT



Reduções de dose ou interrupção transitória do medicamento



Imatinib

Mais frequentes (não hematológicos)

- Distúrbios GI
- Edema
- Rash cutâneo
- Queixas musculoesqueléticas
- Cãibras
- Fadiga

Menos frequentes

- Hipofosfatemia
- ↓ densidade óssea

Alguns casos com o uso prolongado

- Hipopigmentação cutânea



**CIM À TARDE NA
SOCIEDADE FARMACÊUTICA**



Dasatinib

**Derrame pleural
(30%)**

↓ incidência:
dose menor com
ajustes baseados
nos níveis
plasmáticos

Interrupção,
diuréticos,
corticóides ↓
dose

Risco ↑: idade, dose,
d. cardíaca prévia, d.
autoimunes, HTA,
hipercolesterolemia

**Hipertensão
pulmonar arterial
(<1%)**

Se confirmado:
descontinuar
permanentemente



**CIM À TARDE NA
SOCIEDADE FARMACÊUTICA**



Nilotinib

(2ª linha) Se alto risco cardiov: ponderar dose ↓

Eventos cardiovasculares

HTA, dislipidemia ou diabetes: risco aumentado

1ª Linha:
~~Doença coronária~~
~~Acidentes cerebrovasculares~~
~~Doença oclusiva periférica~~
~~Pancreatite~~

Hiperglicémia

Doentes diabéticos ou pré-diabéticos: controlo rigoroso da glicémia

Doença arterial obstrutiva periférica

Descontinuar permanentemente



**CIM À TARDE NA
SOCIEDADE FARMACÊUTICA**

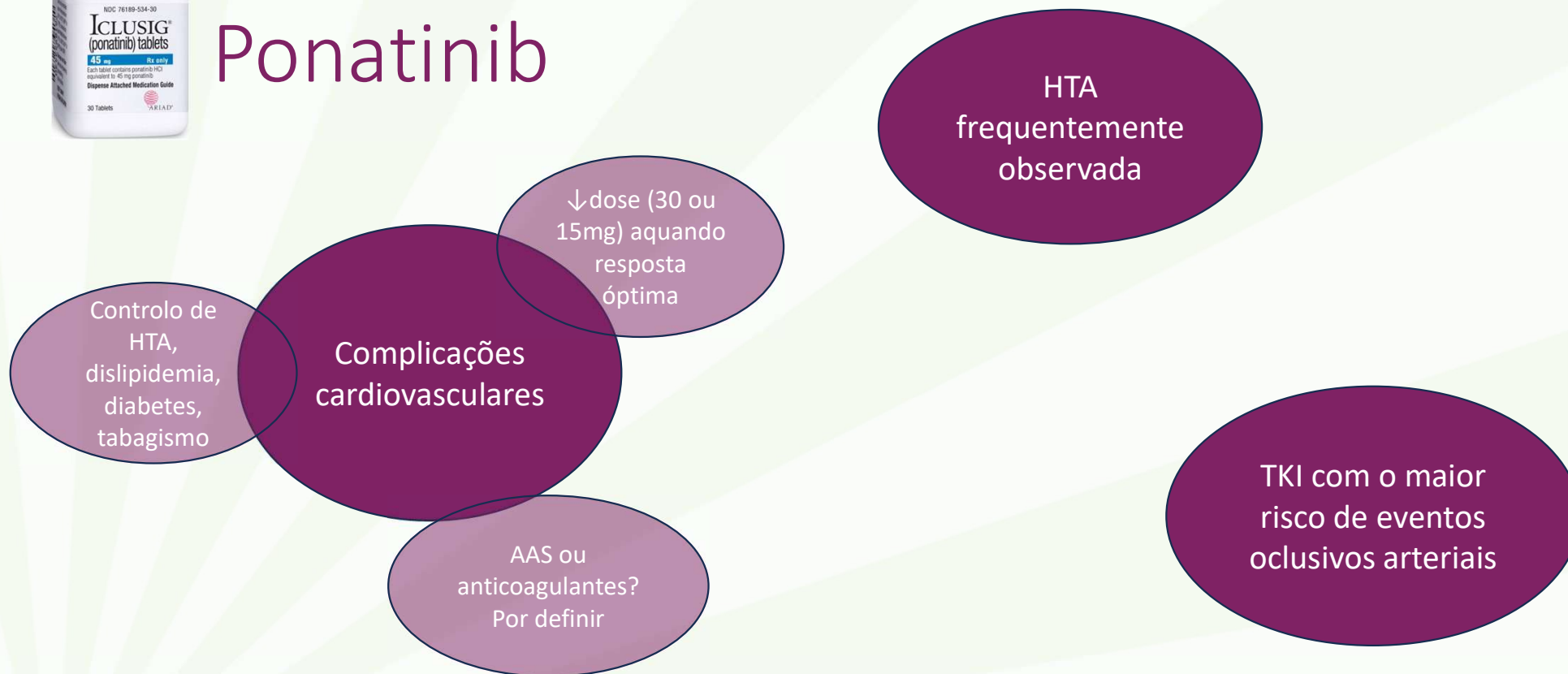


Bosutinib

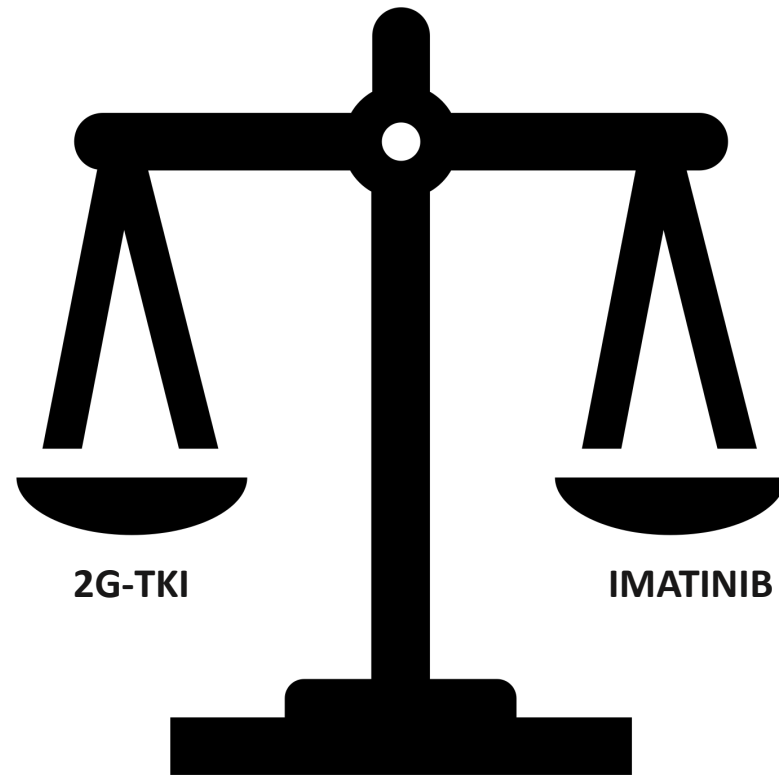




Ponatinib



Estratégia terapêutica de 1ª linha



Estratégia terapêutica de 1ª linha

Frontline Therapy

- No TKI is recommended over others
- Generic imatinib is the most cost-effective option

Second-Line Therapy

- No TKI is recommended over others
- Exception: presence of *BCR-ABL1* kinase domain mutations that confer resistance to certain TKIs

Following Resistance to 2G-TKI

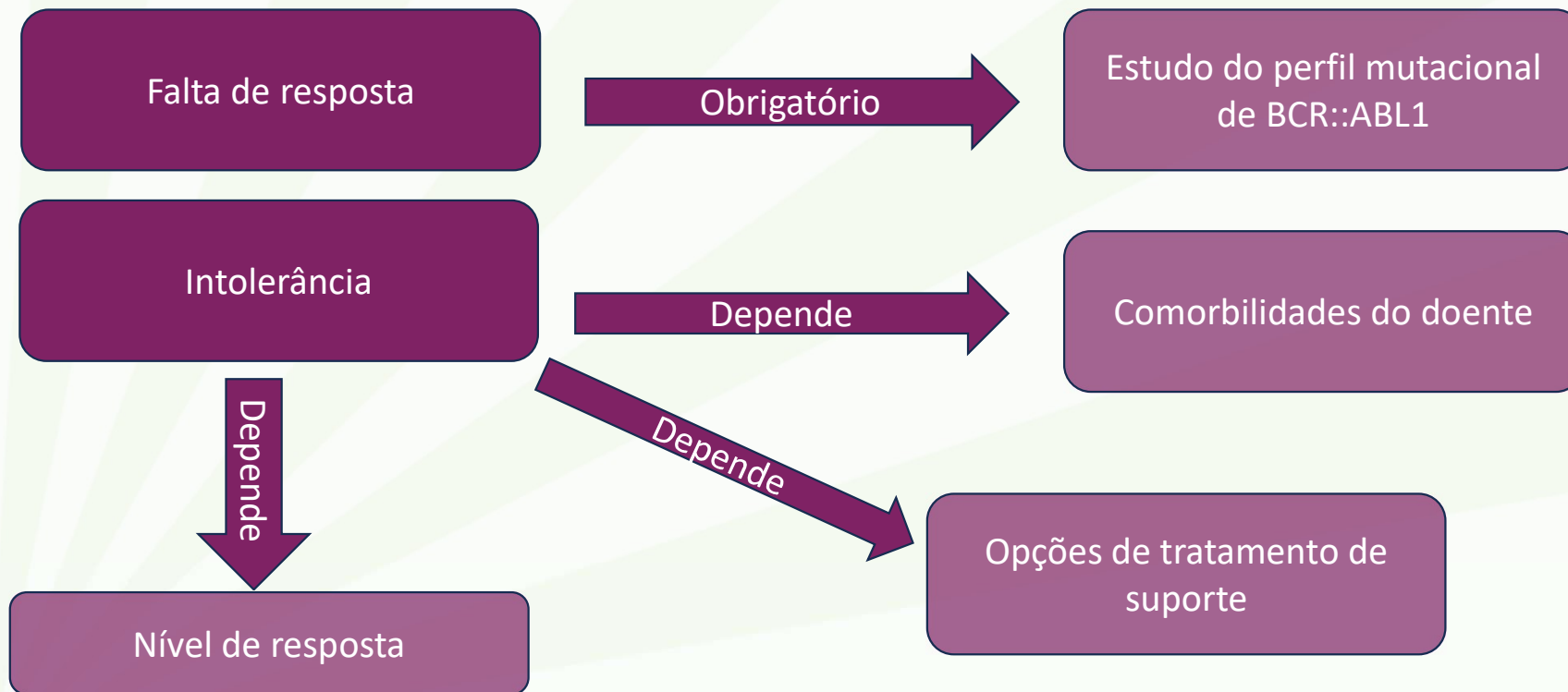
- Ponatinib is preferred over other 2G-TKIs due to poor chance of achieving durable response with other 2G-TKIs
- Exception: patients with cardiovascular risk factors should consider experimental agents instead

Estratégia terapêutica de 1ª linha



Tratamento – Alteração de TKI

Porquê?



Tratamento – Alteração de TKI

Para qual?

Na ausência de mutações no domínio de cinase de BCR::ABL1, não existem recomendações específicas para o TKI2G

Idade

Comorbilidades

TKI prévio

Qual a resposta aceitável para a 3.^a, 4.^a ou 5.^a linha?

Não pode ser formalizada

Uma resposta sub-ótima a 2 ou mais TKIs deve levar a considerar o transplante alogénico

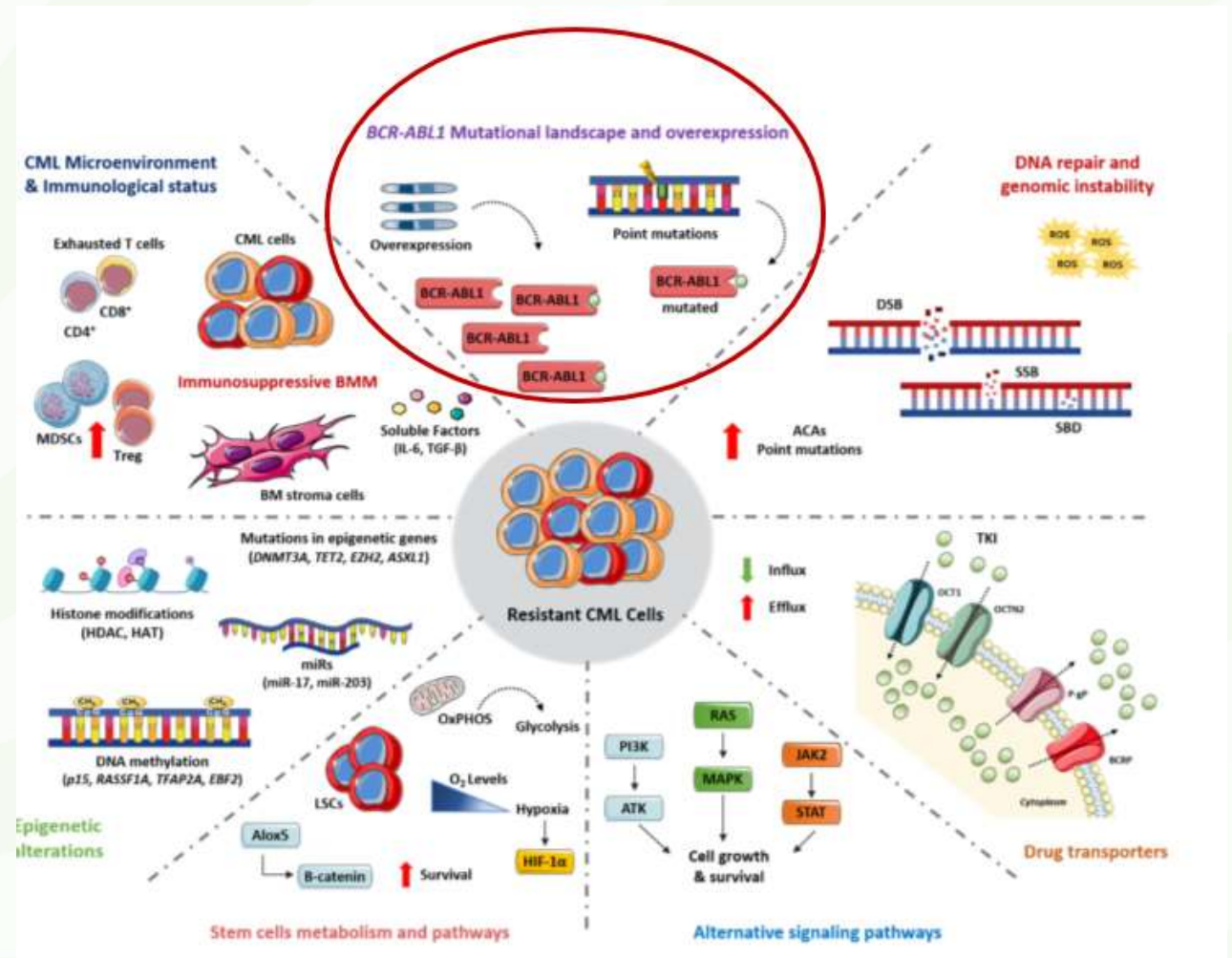


**CIM À TARDE NA
SOCIEDADE FARMACÊUTICA**

Mecanismos de resistência

Imatinib → 10-15%

TKIs 2G → <10%



**CIM À TARDE NA
SOCIEDADE FARMACÊUTICA**

Mecanismos de resistência - Mutações



Cada TKI tem o seu espectro

O tipo de mutação detetada pode direcionar a escolha

Identificação precoce e monitorização quantitativa de subclones BCR::ABL1 mutantes

TABELA 3: INIBIDORES DA CINASE DE TIROSINA RECOMENDADOS NO CASO DE MUTAÇÕES *BCR::ABL1*

Inibidores de cinase de tirosina recomendados no caso de mutações *BCR::ABL1*

T315I	Ponatinib
F317L/V/I/C, T315A	Nilotinib, bosutinib ^a ou ponatinib
V299L	Nilotinib ou ponatinib
Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Dasatinib, bosutinib ^a ou ponatinib

^a Os dados sobre mutações associadas à resistência clínica *in vivo* do bosutinib são limitados.

Alguns dados *in vitro* sugerem que a mutação E255K e, em menor extensão, a mutação E255V, possam ser pouco sensíveis ao bosutinib

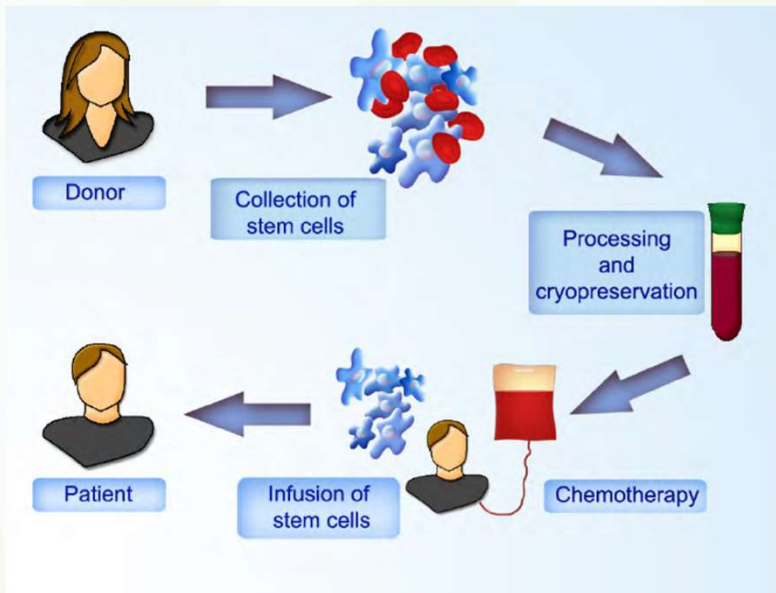


**CIM À TARDE NA
SOCIEDADE FARMACÊUTICA**

Tratamento – Transplante alogénico

Quando?

~~1ª linha fase crónica~~



Doença resistente ou intolerante a múltiplos TKIs

Recuperação inadequada da hematopoiese

Falência de resposta ao ponatinib após três meses de tratamento

Fase acelerada quando a resposta não é óptima

Doente que evolua para fase acelerada durante o tratamento

Doentes apresentando ou progredindo para fase blástica,
(devendo retornar à fase crónica e considerar-se o transplante)



REMISSÃO LIVRE DE TRATAMENTO (RLT)

(TREATMENT-FREE REMISSION – TFR)

Parar o tratamento?

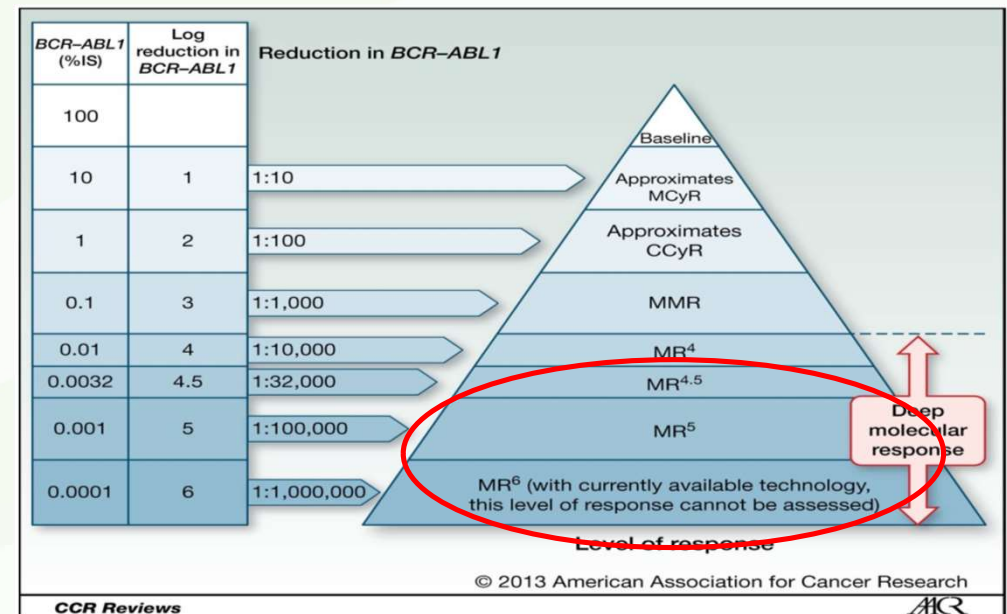
ORIGINAL REPORTS | Hematologic Malignancy

Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia

>80% das recorrências/recaídas ocorrem nos primeiros 6-8 meses após paragem do TKI:



Monitorização frequente e seguimento estruturado durante este período



CIM À TARDE NA
SOCIEDADE FARMACÊUTICA

REMISSÃO LIVRE DE TRATAMENTO (RLT)

(TREATMENT-FREE REMISSION – TFR)

A perda MMR é pouco frequente após 1 ano em RLV



O seguimento em todos os estudos <10anos
(cinética de recaídas tardias?)

Efeitos indesejáveis?

20 a 30% dos doentes uma síndrome polimialgia-like
com dor musculoesquelética e/ou articular



Paracetamol, AINEs ou
cursos curtos de corticosteroides orais



**CIM À TARDE NA
SOCIEDADE FARMACÊUTICA**

REMISSÃO LIVRE DE TRATAMENTO (RLT)

(TREATMENT-FREE REMISSION – TFR)

Requisitos?

Remissão livre de tratamento (RLT)	
2013	2020
Não incluído ¹	RLT é incluída como um novo objetivo significativo na gestão da LMC. As orientações recomendam a ponderação de RLT em certo tipo de doentes, após uma cuidadosa discussão, adotando o conceito de tomada de decisão partilhada. As recomendações do painel relativas à descontinuação do TKI são resumidas abaixo ² :
	Requisitos para a descontinuação do TKI²
	Obrigatórios <ul style="list-style-type: none">• LMC apenas na primeira FC (os dados fora deste contexto são insuficientes)• Doente motivado, com comunicação estruturada• Acesso a PCR quantitativo de alta qualidade, utilizando uma configuração com entrega rápida dos resultados dos testes de PCR• Compromisso do doente a uma monitorização mais frequente após a interrupção do tratamento. Isto significa mensalmente nos primeiros 6 meses, a cada 2 meses nos meses 6 a 12 e posteriormente a cada 3 meses
	Mínimos (interrupção permitida) <ul style="list-style-type: none">• Terapêutica de primeira ou segunda linha, se intolerância foi o único motivo para a alteração do TKI• Transcritos e 13 a 2 ou e 14 a 2 de <i>BCR-ABL1</i> típicos• Duração do tratamento com TKI >5 anos (>4 anos para TKI de segunda geração)• Duração da RMP (RM⁴ ou melhor) >2 anos• Nenhuma falha de tratamento anterior
Ótimos (interrupção recomendada para consideração) <ul style="list-style-type: none">• Duração do tratamento com TKI >5 anos• Duração da RMP >3 anos, se RM⁴• Duração da RMP >2 anos, se RM^{4,5}	



**CIM À TARDE NA
SOCIEDADE FARMACÊUTICA**

RLT/TFR= Remissão Livre de Tratamento/Treatment-free remission , TKI= inibidor das tirosinacinases , FC= fase crónica , PCR= polymerase chain reaction , RMP/DMR = resposta molecular profunda/Deep molecular response , RM/MR = resposta molecular/molecular response

Intervenção Farmacêutica

Educação do
doente (para a
terapêutica)

Detecção precoce
de efeitos
secundários

Interações
medicamentosas

Adesão à
terapêutica

Gestão de Efeitos Secundários

Educação do doente

Toxicidade GI
ie Náusea/vômito

- Tomar o medicamento com comida e/ou água (RCM)
- Administração de anti-eméticos ou antidiarreicos

Toxicidade
Cutânea

- Aplicação de corticóide e anti-histamínicos tópicos
- Considerar reduções de dose e/ou interrupções

Retenção de
flúidos

- Monitorização regular dos sintomas
- Administração concomitante de diuréticos



Efusão
pleural

- Administração concomitante de diuréticos
- Considerar reduções de dose e/ou interrupções
- Considerar curso curto de corticoide

Toxicidade
hematológica

- Controlo regular do hemograma
- Considerar reduções de dose e/ou interrupções
- Admin. concomitante de fatores de crescimento

Anemia grau
3-4

- Controlo regular da Vit B12, ferritina, folato, sat. do ferro e reticulócitos e correção de deficiências
- Suporte transfusional se sintomático

Elevação das
enzimas
hepáticas

- Avaliação regular das enzimas hepáticas
- Considerar reduções de dose e /ou interrupções



Gestão de Efeitos Secundários

Table 1. Clinically relevant TKI toxicities and reduced dose schedules.

TKI	Common side effects	Toxicities to watch for	^a Prohibitive toxicities	^b Lowest dose range
Imatinib	Rash, fluid retention, edema, weight gain, musculoskeletal aches, diarrhea, skin depigmentation	Renal toxicity	Neurotoxicity	100–200 mg/day
Nilotinib	Rash, headaches, increased bilirubin, impaired glycemic control, dyslipidemia	Renal toxicity, pancreatitis, Worsening diabetes	Arterio-occlusive and vaso-occlusive events	200 mg/day–200 mg BID
Dasatinib	Pleural effusion, cytopenia	Pulmonary hypertension, systemic hypertension	>1 episode of pleural effusion, pulmonary hypertension	20–50 mg/day
^c Bosutinib	Gastrointestinal toxicity (diarrhea/colitis), renal dysfunction, liver dysfunction	Enterocolitis	Enterocolitis	100–200 mg/day
Ponatinib	Rash, hypertension	Pancreatitis, hepatic toxicity	Arterio-occlusive and vaso-occlusive events; refractory hypertension	15 mg/day

TKI tyrosine kinase inhibitor, *BID* twice daily.

^aClinical pancreatitis is a prohibitive toxicity that can occur with all TKIs, though most common with nilotinib and ponatinib.

^bLowest dose-range is a dynamic therapy decision that depends on the burden of the symptoms, any patient comorbidity that could be additive to the toxicity, and the state of CML disease control.

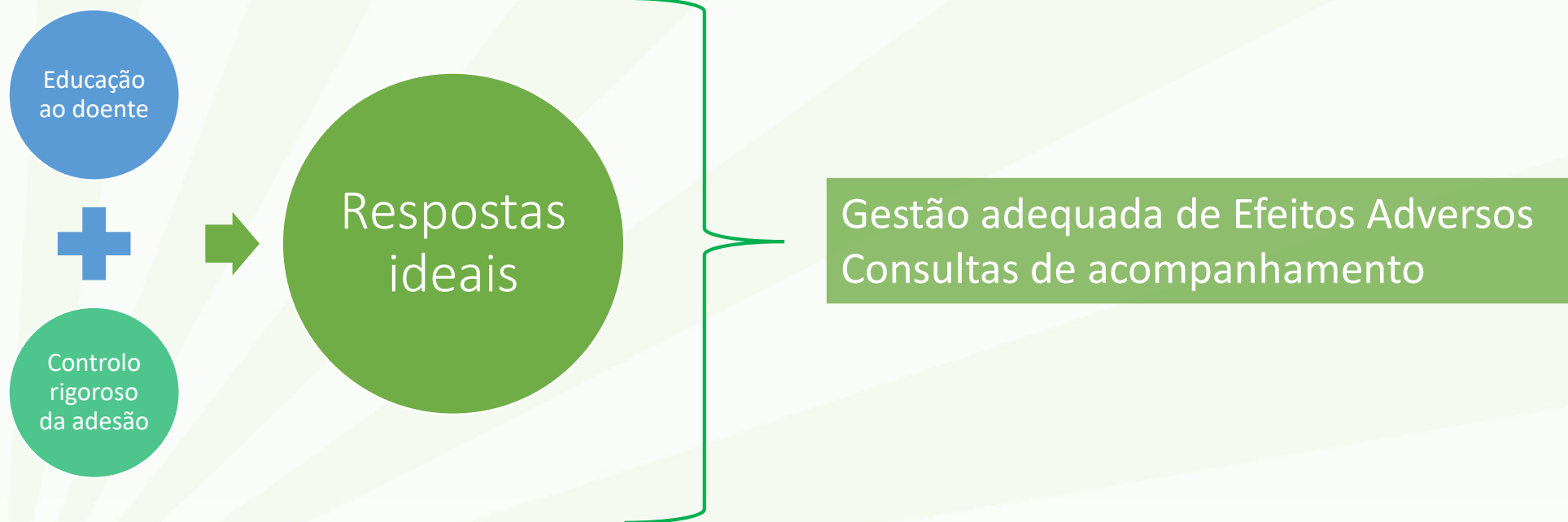
^cFor bosutinib a slow dose escalation over 3–4 months (100 mg/day x 1–2 weeks, 200 mg/day x 2–4 weeks, 300 mg/day x 1 month) to reach the final dose of 400 mg/day or 500 mg/day might ameliorate the gastrointestinal toxicities.

TABELA 2: CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DOS TKIS

	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib	Ponatinib
Ano de aprovação pela EMA	2001	2006	2007	2013	2013
Cinases inibidas	<i>BCR::ABL</i> , PDGF, SCF, c-kit	<i>BCR::ABL</i> , Família de cinases SRC, c-kit, EPHA2, PDGFR β	<i>BCR::ABL</i> , c-kit, PDGFR, CSF-1R, DDR1	<i>BCR::ABL</i> , Família de cinases SRC, Actividade mínima contra c-kit ou PDGFR	<i>BCR::ABL</i> nativo/mutante, incluindo T315I, VEGFR, PDGFR, FGFR, Recetores EPH, Família de cinases SRC, KIT, RET, TIE2, FLT3
Indicação aprovada para uso na LMC (EMA e no SNS)	1.ª linha ou posterior	1.ª linha* ou posterior	1.ª linha ou posterior	1.ª linha* ou posterior	2.ª linha ou posterior (com resistência ou intolerância a dasatinib ou nilotinib e imatinib não é opção); Com mutação T315I
Biodisponibilidade oral absoluta	98%	14-34% (estudos em animais)	50-82%	23-64% (estudos em animais)	Não determinada
Tempo para concentração máxima (horas)	2-4	0,5- 6	3	4-6	6
Volume de distribuição (litros)	435	2505	273	6080	1223
Tempo de semivida (horas)	18	3-5	17	22,5	24
Penetração no SNC	0.5-2%	5-28%	0,23-1,5%	~50%	Não determinada
Metabolismo	<i>Major</i> : CYP3A4 <i>Minor</i> : CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, e CYP2C19	<i>Major</i> : CYP3A4	<i>Major</i> : CYP3A4	<i>Major</i> : CYP3A4	<i>Major</i> : CYP3A4 <i>Minor</i> : CYP2C8, CYP2D6, CYP3A5 esterases e/ou amidases
Modo de eliminação	~81% nas fezes, maioritariamente como metabolitos	~85% nas fezes, maioritariamente como metabolitos	~93% nas fezes, maioritariamente como o composto original	~91% nas fezes	~ 87% nas fezes
Dose recomendada	CP: 400-800 mg/dia AP/BP: 600-800 mg/dia	CP: 100 mg/dia AP/BP: 140 mg/dia Com ou sem alimentos	1.ª linha CP: 300 mg BID 2.ª linha CP/AP: 400 mg BID Sem alimentos	CP/AP/BP: 500-600 mg OD Com alimentos	CP/AP/BP: 45 mg OD Com alimentos
Ajuste de dose: Insuficiência hepática Insuficiência renal	Sim Sim	Não Não	Sim Não	Sim Não	Sim Não
Interações medicamentosas relevantes	Indutores CYP3A4, Inibidores CYP3A4, varfarina	Indutores CYP3A4, Inibidores CYP3A4, inibidores da bomba de prótons, anti-ácidos, antagonistas H2	Indutores CYP3A4, Inibidores CYP3A4, inibidores da bomba de prótons, antiarrítmicos	Indutores CYP3A4, Inibidores CYP3A4, inibidores da bomba de prótons	Indutores fortes CYP3A, Inibidores fortes do CYP3A

*Apenas o imatinib e nilotinib estão aprovados no SNS para uso em 1.ª linha
CP - fase crónica; AP - fase acelerada; BP - fase blástica; BID - duas vezes ao dia; OD - uma vez ao dia

Adesão à terapêutica



Adesão à terapêutica

Níveis elevados de TKIs



Desenvolvimento de Efeitos Adversos



Monitorização sérica



**CIM À TARDE NA
SOCIEDADE FARMACÊUTICA**

Bibliografia

1. Rodgers GP, et al. The Bethesda handbook of clinical hematology. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2018.
2. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020; 34(4): 966–84. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.
3. Amin H, Ahmed S. Characteristics of BCR-ABL gene variants in patients of chronic myeloid leukemia. *Open Med (Warsz)*. 2021; 16(1): 904–12. doi: 10.1515/med-2021-0309.
4. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2020; 95(6): 691-709. doi: 10.1002/ajh.25792. 5
5. National comprehensive cancer network [Internet]. NCCN. [acesso 2022 Dec 9]. Disponível em: www.nccn.org/
6. Dipro JT, et al. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 11th ed. McGraw-Hill Education/Medical; 2020.
7. ClinicalKey Chronic Myelogenous Leukemia – Clinical overview [monografia na Internet]. Clinicalkey.com. [acesso 2022 Dec 10]. Disponível em: www.clinicalkey.com
8. Osman AEG, Deininger MW. Chronic Myeloid Leukemia: Modern therapies, current challenges and future directions. *Blood Rev*. 2021; 49(100825): 100825. doi: 10.1016/j.blre.2021.100825.
9. Pophali PA, Patnaik MM. The role of new tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Cancer J*. 2016; 22(1): 40–50. doi: 10.1097/PPO.000000000000165.
10. García-Gutiérrez V, Hernández-Boluda JC. Tyrosine kinase inhibitors available for chronic myeloid leukemia: Efficacy and safety. *Front Oncol*. 2019; 9: 603. doi: 10.3389/fonc.2019.00603.
11. Soverini S, Abruzzese E, Bocchia M, Bonifacio M, Galimberti S, Gozzini A, et al. Next-generation sequencing for BCR-ABL1 kinase domain mutation testing in patients with chronic myeloid leukemia: a position paper. *J Hematol Oncol*. 2019; 12(1): 131. doi: 10.1186/s13045-019-0815-5.
12. Loscocco F, Visani G, Galimberti S, Curti A, Isidori A. BCR-ABL independent mechanisms of resistance in chronic myeloid leukemia. *Front Oncol*. 2019; 9: 939. doi: 10.3389/fonc.2019.00939.
13. Reff MJ, Shillingburg A, Shah B, Elder C, Prescott H, Kennerly-Shah J. Front-line use of tyrosine kinase inhibitors in chronic phase chronic myeloid leukemia: Practice considerations. *J Oncol Pharm Pract*. 2020; 26(1): 156–74. doi: 10.1177/1078155219864640.
14. Mueller-Schoell A, Groenland SL, Scherf-Clavel O, van Dyk M, Huisinga W, Michelet R, et al. Therapeutic drug monitoring of oral targeted antineoplastic drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021; 77(4): 441–64. doi: 10.1007/s00228-020-03014-8.
15. Verougstraete N, Stove V, Verstraete AG, Stove CP. Therapeutic drug monitoring of tyrosine kinase inhibitors using dried blood microsamples. *Front Oncol*. 2022; 12: 821807. doi: 10.3389/fonc.2022.821807



Obrigada pela atenção!

vdomingos@ipolisboa.min-saude.pt
jrusso@ipolisboa.min-saude.pt



**CIM À TARDE NA
SOCIEDADE FARMACÊUTICA**