

GUÍA CLÍNICA

Leucemia del Adulto

SERIE GUÍAS CLINICAS MINSAL N°45

2007

Citar como:

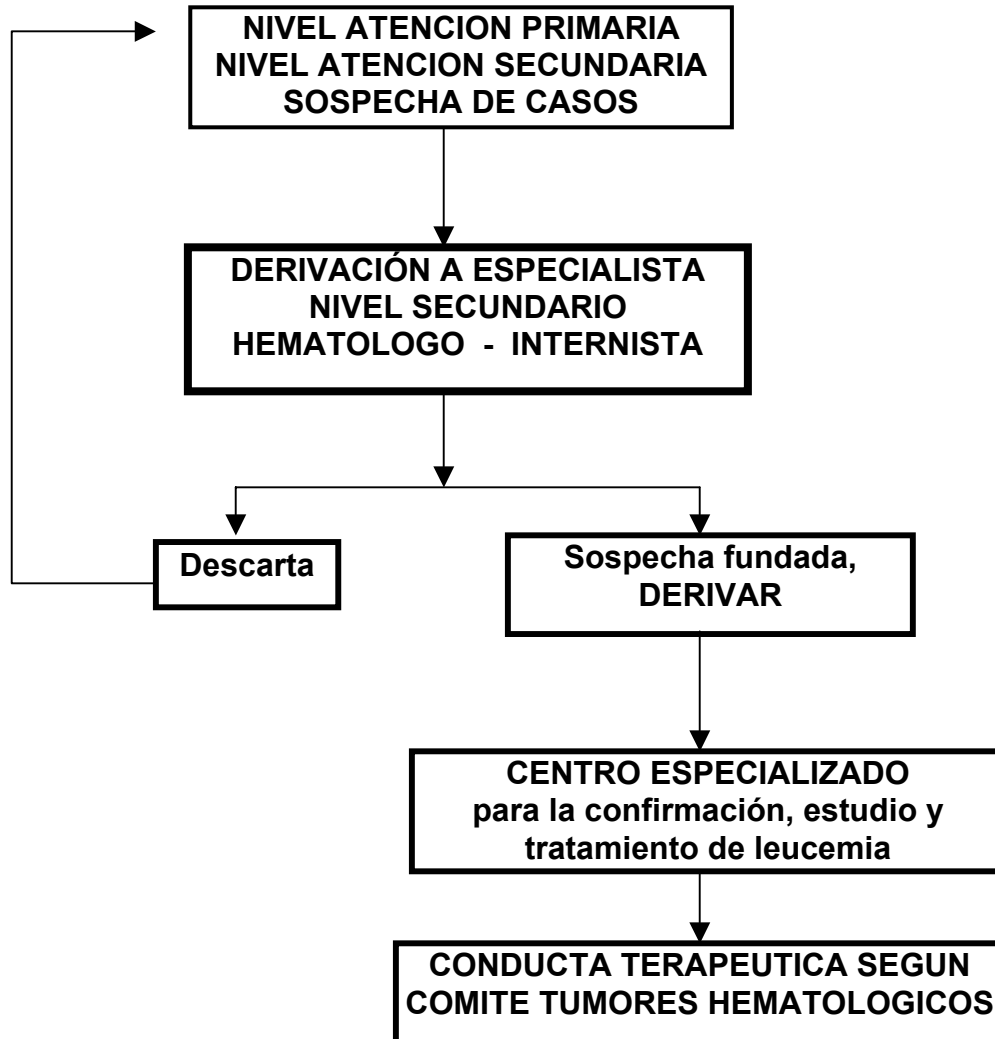
MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Leucemia del Adulto. Santiago: Minsal, 2007.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha de publicación: Junio, 2007

| INDICE | Página |
|---|---------------|
| Flujograma | 4 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 5 |
| 1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud | 5 |
| 1.2 Alcance de la guía | 6 |
| Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía | 6 |
| Usuarios a los que está dirigida la guía | 7 |
| 1.3 Declaración de intención | 7 |
| 2. OBJETIVOS | 8 |
| 3. RECOMENDACIONES | 9 |
| 3.1 Leucemias agudas | 9 |
| 3.1.1 Sospecha diagnóstica | 9 |
| 3.1.2 Confirmación diagnóstica | 10 |
| 3.1.3 Tratamiento | 11 |
| A. Leucemia mieloide aguda | 12 |
| B. Leucemia promielocítica | 13 |
| C. Leucemia linfoide aguda | 13 |
| 3.2 Leucemias crónicas | 14 |
| 3.2.1 Sospecha diagnóstica | 14 |
| 3.2.2 Confirmación diagnóstica | 15 |
| 3.2.3 Tratamiento | 16 |
| A. Leucemia linfática crónica | 17 |
| B. Leucemia mieloide crónica | 17 |
| 3.3 Neutropenia febril | 18 |
| 3.4. Trasplante de progenitores hematopoyéticos | 18 |
| 3.5 Seguimiento y rehabilitación | 18 |
| 4. DESARROLLO DE LA GUIA | 20 |
| 4.1 Grupo de trabajo | 20 |
| 4.2 Declaración de conflictos de interés | 22 |
| 4.3 Revisión sistemática de la literatura | 21 |
| 4.4 Formulación de las recomendaciones | 21 |
| 4.5 Validación de la guía | 21 |
| 4.6 Vigencia y actualización de la guía | 23 |
| ANEXO 1: Niveles de evidencia y grados de recomendación | 24 |
| ANEXO 2: Conductas a seguir ante la sospecha de paciente con leucemia aguda | 25 |
| Referencias | 26 |

FLUJOGRAMA GENERAL DE MANEJO DEL PACIENTE MAYOR DE 15 AÑOS CON LEUCEMIA



1. INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud

Las leucemias, en general, son más frecuentes en hombres (56%) que en mujeres. La incidencia varía de acuerdo a la edad y tipo de leucemia. En USA, las leucemias representan 25% de todos los cánceres que se presentan en niños menores de 20 años en el período 1997-2002, siendo la Leucemia Linfática Aguda la más frecuente en este grupo de edad (~ 1/70,000 en adultos). En cambio en los adultos, especialmente en los mayores de 50 años, las más frecuentes son la Leucemia Linfática Crónica y Leucemia Mieloide Aguda (~ 1/10,000).

La incidencia de Leucemia Mieloide Crónica (1,25/100,000) aumenta discretamente en mayores de 40 años.¹

En Europa, las leucemias tienen una incidencia de 2,6/100.000, con un total de muertes el 2004 de 52.600 (3,1%).²

En Chile, de un total de 8.050 egresos hospitalarios por leucemia (CIE- 10, C91- C95) en el año 2003, un 54,4% correspondieron a personas de 10 años y más, con un total de 47.204 días de estada, y una tasa de letalidad de 3,54/100 egresos³. En tanto la tasa de mortalidad en ambos sexos fue 3, 7/100.000 (DEIS,2002) con un total de 581 fallecidos; 54% correspondieron a hombres (4,0/100.000) y 46% mujeres (3,4/100.000). Durante el año 2004 se presentaron 486 casos nuevos de leucemia en personas de 15 años y más, siendo entre un 60% a 70%, leucemias agudas (PANDA,2004).

El total de casos estimados (leucemias crónicas y agudas) a tratar por año sería aproximadamente entre 450 – 500 casos país. (Programa Cáncer del Adulto, PANDA, 2005).

SOBREVIDA

La tasa de sobrevida relativa a 5 años de las leucemias ha ido mejorando sustancialmente en las últimas décadas. Así en los '60 una persona con leucemia solo tenía un 14% de posibilidades de sobrevida a 5 años, en los '70 se elevó a 22%, llegando al 2000 a un 48%, dependiendo del sexo, raza y diagnóstico específico del tipo de leucemia. En el período 1995-2001, las tasas de sobrevida en Leucemia en USA fueron¹:

¹ The Leukaemia & Lymphoma Society 2005, <http://www.Leukemia-lymphoma.org>

² Boyle, Ferlay, & European Society for Medical Oncology 2005

³ DEIS 2005

| USA | Chile(*) en menores de 15 años | Chile(**) en mayores de 15 años |
|--|-----------------------------------|------------------------------------|
| Leucemia Linfática Aguda(LLA): 64,6% (88,4% < 5 años) | 73% | 25 % |
| Leucemia Mieloide Aguda(LMA): 19,8% (52% <15 años) | 50% | 26% |
| Leucemia Promielocítica Aguda (LPA): 80% en adultos | ----- | 68% |
| Leucemia Linfática Crónica(LLC): 74,2% en adultos | ----- | 70% |
| Leucemia Mieloide Crónica(LMC): 89,3% global | 75% | 80% |

(*)Base de Datos Cancer del Niño PINDA, 2005 MINSAL

(**)Base de Datos Cancer del Adulto PANDA, 2005 MINSAL

1.2 Alcance de la guía

a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía

Esta guía es aplicable a:

- Población de ambos sexos de 15 años y más de edad con sospecha de leucemia.
- Pacientes adultos con leucemia diagnosticada.

La leucemia es una enfermedad maligna o cáncer de la médula ósea y de la sangre. Las leucemias se clasifican según el tipo celular en mieloide o linfocítica, y cada una de ellas pueden manifestarse en forma aguda o crónica.⁴

Según la CIE-9, las leucemias se clasifican según la siguiente codificación:⁵

204 Leucemia Linfática

- 204.0 Leucemia Linfática Aguda
- 204.1 Leucemia Linfática Crónica
- 204.9 Leucemia Linfática Inespecífica

205 Leucemia Mieloide

- 205.0 Leucemia Mieloide Aguda
- 205.1 Leucemia Mieloide Crónica
- 205.9 Leucemia Mieloide Inespecífica

⁴ The Leukaemia & Lymphoma Society 2005, [http://www. Leukemia-lymphoma.org](http://www.Leukemia-lymphoma.org)

⁵ The BC Cancer Agency 2005. <http://www.bccan.bc.ca/default.htm>

b. Usuarios a los que está dirigida la guía

- Médicos hematólogos
- Médicos hematólogos de laboratorio
- Médicos hematólogos de banco de sangre
- Médicos internistas
- Médicos infectólogos
- Médicos neurólogos
- Médicos gastroenterólogos
- Médicos radioterapeutas
- Médicos radiólogos
- Médicos oncólogos
- Médicos anatomopatólogos
- Médicos de atención primaria o de otras especialidades que atienden adultos
- Otros profesionales de salud con responsabilidades en el manejo de pacientes con leucemia: enfermeras, kinesiólogos, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos, psicólogos entre otros.
- Directivos de instituciones de salud

1.3 Declaración de intención

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no aseguran un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

2. OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con "Leucemia en mayores de 15 años y más" bajo el régimen de garantías explícitas.

Sus objetivos son:

- Contribuir a disminuir la mortalidad por leucemia en Chile y aumentar la proporción de leucemias detectadas en forma precoz.
- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con leucemia desde su prevención hasta el tratamiento de los casos avanzados, basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de los expertos, y adecuadas al contexto nacional.
- Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo preventivo, el tratamiento y seguimiento de la leucemia.
- Orientar a médicos de atención primaria y otros no especialistas respecto de la identificación de los pacientes de riesgo que debieran ser candidatos a derivación.
- Apoyar la identificación de estándares para la evaluación de estructuras, procesos y resultados de las instituciones involucradas en el manejo de pacientes adultos con leucemia.
- Apoyar la definición del régimen de garantías explícitas en salud, en lo que a leucemia del adulto se refiere.

3. RECOMENDACIONES

3.1 LEUCEMIAS AGUDAS

3.1.1 Sospecha diagnóstica

Prácticamente en todo paciente con leucemia se producen síntomas y signos secundarios a insuficiencia medular como anemia, fiebre por déficit de neutrófilos, y sangrados por trombocitopenia, asociado o no a signos tumorales como infiltración de encías, piel o visceromegalia.

Los siguientes síntomas y signos combinados pueden sugerir un cáncer hematológico:

- Fatiga
- Sudoración nocturna
- Fiebre
- Dolor óseo
- Disnea
- Hematomas
- Sangrado fácil de mas de 1 sitio (encías, nasal, metrorragia)
- Infecciones recurrentes
- Pérdida de peso
- Dolor abdominal
- Linfadenopatías
- Esplenomegalia

Estudio Clínico inicial

- Todo paciente que presente fatiga de causa desconocida, debe solicitársele un hemograma completo y VHS, debe repetirse al menos una vez en caso de que las condiciones del paciente permanezcan en estudio, y sin mejoría. **Grado de Recomendación B.**
- El estudio de los pacientes con linfadenopatías de origen desconocido debe incluir la solicitud de exámenes y envío al nivel secundario en caso de: **Grado de Recomendación C**
 - ✓ Linfadenopatías persistentes por mas de 6 semanas
 - ✓ Brusco aumento de tamaño de ganglios
 - ✓ Presencia de ganglios mayores de 2 cm
 - ✓ Presencia de ganglios palpables en forma generalizada
 - ✓ Asociación de esplenomegalia, sudoración nocturna, y pérdida de peso
- El estudio de pacientes con hematomas, sangrado, púrpura, o síntomas sugerentes de anemia requiere de un hemograma completo y VHS, tiempo de protrombina. **Grado de Recomendación B**

Los pacientes con sospecha de cáncer hematológico deben ser referidos a especialista al nivel secundario. **Grado de Recomendación: D**

- Los pacientes que presenten recuento de glóbulos blancos o frotis sanguíneo sugerente de leucemia aguda, deben ser referidos **dentro de 24 hrs (inmediato) a especialista**. Aquellos con clínica y hemograma sugerente de leucemia crónica deben ser referidos con un plazo de 14 días. **Grado de Recomendación B.**
- Los pacientes con esplenomegalia persistente, sin otros síntomas que la explique, se deben derivar dentro de **14 días (urgente)**. **Grado de Recomendación C.**

3.1.2 Confirmación diagnóstica

El paciente debe ser referido a un **centro especializado autorizado** para el tratamiento de leucemias agudas, que disponga de especialistas hematólogos y enfermeras oncológicas, técnicos paramédicos capacitados, coordinación expedita (24 horas) con unidades de apoyo: como Banco de Sangre, laboratorio clínico básico, de tratamiento intensivo y especialidades médicas (infectología, neurología de llamada), unidades de aislamiento hematológico, coordinación diurna con nutricionista, psicólogo, kinesiólogo, Unidad centralizada de preparación de drogas antineoplásicas para quimioterapia, y otras especialidades médicas⁶.

A. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

- Hemograma completo con o sin presencia de blastos
- Aspirado de Médula ósea y/o biopsia (>20% blastos) en médula ósea.(según definición de OMS).
- Inmunofenotipificación en médula ósea por citometría de flujo si esta disponible: CD7, CD13, CD14, CD33, CD34, CD64, CD117, mieloperoxidasa citoplasmática (MPO)
- Estudio citogenético en médula ósea: es importante para la detección de traslocaciones y deleciones: t(15; 17) en M3; t(8,21) en M2; inv(16) en M4Eo, están asociadas a mejor pronóstico; monosomía 7, alteraciones del cr 5 y alteraciones cromosómicas múltiples, están asociadas a mal pronóstico⁷.
- Estudio de hemostasia (PT, TTPK), fibrinógeno y Dímero D si se sospecha coagulopatía de consumo.
- Estudio de función hepática, renal, LDH, calcio, fósforo, albúmina.
- Estudio de marcadores moleculares, si es posible, por RT-PCR o FISH, para LMA 1-ETO, CBFB-MYH11 en LMA-M4Eo y PML-RARA en sospecha de LMA-M3.
- Solicitar estudio de HLA a pacientes en que se planifique realizar TMO.
- Importante estratificar los pacientes por factores de riesgo, para definir tratamiento y pronóstico.

Evaluar presencia de **factores pronósticos** adversos:

⁶ Norma General Técnica N°74 Cáncer del Adulto PANDA

⁷ Provan D, Chrisholm M, Duncombe A, Singer C, & Smith A1998

- Edad >60 años
- Morfología con signos de mielodisplasia. Queda excluida de este grupo la displasia de los granulocitos que se observa con frecuencia en las LMA con t(8;21)
- Recuento de leucocitos >30.000 xmm³
- Alteraciones citogenéticas que comprometen los cromosomas 5 y 7.
- Leucemias secundarias a tratamiento de quimioterapia previo o a síndromes mielodisplásicos o mieloproliferativos.

B. LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA (LPA)

- Recuento de glóbulos blancos bajo, normal o aumentado
- Anemia, trombocitopenia
- Morfología: promielocitos hiper o hipogranulares
- Inmunofenotipificación: –CD34 y DR negativos, CD13, CD33 y CD117 positivos. Importante solicitar CD56 como factor pronóstico.
- Citogenética: t(15;17)
- Estudio molecular gen LPA/RAR A positivo.

C. LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA)

- Hemograma completo.
- Mielograma o biopsia de médula ósea, si el aspirado es seco.
- Inmunofenotipo. Importante para determinar la estirpe celular B o T y la etapa de maduración celular. La muestra puede ser de sangre periférica o médula ósea: anticuerpos anti: CD10, CD19, HLA-DR, CD2, CD3, CD7, CD5, CD1a, CD13, CD33, Ig citoplasmática, TdT.
- Citogenética. La importancia del estudio radica en la detección de alteraciones numéricas o estructurales específicas, como por ejemplo t(9;22), t(4;11).
- Estudios de biología molecular (PCR) o FISH, para la detección de translocaciones cromosómicas específicas.
- Exámenes de función renal, hepática, LDH, uricemia, proteína C reactiva, calcio, fósforo.
- Estudio de coagulación.
- Cultivos bacterianos y micóticos.
- Estudio de líquido cefaloraquídeo.
- Radiografía de torax.

Estratificar los pacientes por factores de riesgo, para definir tratamiento y pronóstico.

Los **factores pronósticos** adversos son:

- Edad >35 años
- Recuento de leucocitos (>30.000 xmm³ en leucemia de estirpe B y >100.000 x mm³ en leucemia de estirpe T)
- Mala respuesta a la prednisona día 8 (>1.000 blastos en sangre periférica)
- Falta de remisión completa (>5% blastos en médula ósea día 30 de la inducción)
- Alteraciones citogenéticas desfavorables: t(9;22), t(4;11).

3.1.3 Tratamiento

A. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

- En casos de hiperleucocitosis granulocítica (>50.000 xmm³) el tratamiento principal es la leucoreducción farmacológica con Hidroxiurea en dosis alta (4 a 5 gr/día x 3 días VO), hidratación endovenosa y evitar las transfusiones de glóbulos rojos y los diuréticos para evitar aumentar la viscosidad sanguínea. Se sugiere leucoferesis en caso de leucocitosis granulocíticas más extremas o signos de leucostasis (cefalea, desorientación, disnea, desaturación, hemorragias intracraneales).
- Instalar catéter venoso central transitorio, tunelizado o con reservorio.

Tratamiento Específico

- Inducción: Citarabina en dosis convencionales, asociado a Daunorrubicina o Idarrubicina (**Grado de Recomendación A, Nivel de evidencia I**)
- A los pacientes que no estén en condiciones de tolerar quimioterapia, debe indicárseles un adecuado tratamiento paliativo, transfusiones e hidroxycarbamida para controlar el recuento de leucocitos (**Grado de Recomendación A, Nivel de evidencia I**)
- Después de la remisión, la quimioterapia de **consolidación**, con dosis alta de citarabina (**intensificación**), prolonga la duración de la remisión, especialmente en <60 años.

Tratamiento en pacientes >60 años con LMA

- El tratamiento de elección es la combinación de ARA-C con antraciclina en dosis convencionales, para la mayoría de los adultos mayores con buen estado funcional y sin enfermedades concomitantes.
- Tratamiento paliativo incluidas las drogas citotóxicas o bajas dosis de ARA-C subcutánea es el tratamiento de elección para pacientes con mal estado funcional y enfermedades concomitantes y pacientes adultos mayores con medula ósea hipocelular.

Transplante de médula ósea

Su indicación debe evaluarse individualmente.

B. LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA

- El tratamiento de elección es con ATRA (ácido transretinoico) 45 mg/m²/día VO dividido en dos tomas cada 12 hrs a iniciarse precozmente frente a la sospecha morfológica señalada por hematólogo. (**Recomendación Grado A, 1b**)
- El síndrome de ATRA debe ser tratado precozmente frente a la presencia de disnea, desaturación, fiebre, ganancia de peso > 500 gr/24 hrs, con dexametasona 10 mg 2 veces/día EV y la suspensión del ATRA, hasta que los síntomas se resuelvan (**Grado de Recomendación C, IV**)

- Los pacientes con LPA RARA(+), no candidatos a quimioterapia intensiva, debieran tratarse con antraciclina para la inducción y ATRA concurrente, y continuar con terapia con antraciclina en etapa de consolidación (**Recomendación Grado A, 1b**)
- Se recomienda el tratamiento de mantención con 6 mercaptopurina, metotrexato oral y ATRA.

C. LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

- Hiperhidratación endovenosa con Bicarbonato 40 a 60 meq/l si el producto Calcio x Fósforo < 40 y alopurinol por vía oral.
- Instalar catéter venoso central transitorio, tunelizado o con reservorio.

Tratamiento específico

- Protocolos tipo BFM
- Protocolos tipo HyperCVAD (mayor toxicidad)

Terapia post remisión (consolidación e intensificación)

Citarabina, metotrexato en dosis altas con rescate con leucovorina y reinducción con drogas similares a la inducción. Esta terapia se extiende por 6 meses.

Profilaxis de sistema nervioso central

Se realiza en todos los pacientes con metotrexato, corticoides, con o sin citarabina. La radioterapia puede no incluirse.

Terapia de mantención

Se utiliza metotrexato oral y 6 mercaptopurina por 2 años, con o sin pulsos de vincristina y prednisona.

En casos de recaída utilizar protocolos intensificados.

Transplante de médula ósea

Su indicación debe evaluarse individualmente.

3.2 LEUCEMIAS CRÓNICAS

3.2.1 Sospecha diagnóstica

Las **Leucemias crónicas** se manifiestan por síntomas tumorales insidiosos como adenopatías y hepatoesplenomegalia. En el hemograma se puede observar linfocitosis. La insuficiencia medular es menos relevante que en leucemia aguda. Muchas veces son asintomáticas, siendo detectadas en exámenes hematológicos de rutina.

Ante la sospecha referir al nivel secundario, (ver Manual “Cuando sospechar un cáncer en el adulto y cómo derivar”⁸, (www.minsal.cl) al especialista **hematólogo**.

3.2.2 Confirmación diagnóstica

A. LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC)

| LEUCOSIS LINFÁTICA CRÓNICA. CLASIFICACIONES * | | | | | |
|---|--|---|---------------------------|---------|-----------------------|
| ESTADIO | RAI (1975) Características | Binet e International Workshop en CCL (1981) Características hematológicas | Hallazgos clínicos | Estadio | RAI (1987) Estadio |
| 0 | Linfocitosis absoluta Sangre periférica ($>15 \times 10^9/L$) y médula ósea ($> 40\%$) | Hb > 10 g/L Plaquetas $> 100 \times 10^9/L$ | < 3 áreas comprometidas | A | Bajo riesgo |
| I | Linfocitosis absoluta con linfadenopatía. | | > 3 áreas comprometidas | B | Riesgo intermedio |
| II | Linfocitosis absoluta con esplenomegalia y/o hepatomegalia. | | | | |
| III | Linfocitosis absoluta con anemia (Hb < 11 Hg g/L ó Hto $< 33\%$) | Hb < 10 Plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ | 0 - 5 áreas | C | Alto riesgo |
| IV | Linfocitosis absoluta con trombocitopenia (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) | | | | |

▪ Modificado de: Santoro A. Chronic Lymphocytic Leukemia. En: Bonadona G. Robustelli Della Cuna G. Handbook of Medical Oncology. Milano: Masson, 1988:766.

Se debe realizar:

- Hemograma completo: linfocitosis absoluta ($>5.0 \times 10^9 /l$), anemia, neutropenia, trombocitopenia (etapas tardías. Al frotis: linfocitosis de apariencia madura, presencia de células friables.
- Test de Coombs directo.
- Inmunotipificación: Ig superficie + débil, Ig citoplasmática -, CD5+, CD19++, CD23+, FMC7-, CD22-/+, CD10-, CD38 -. Es deseable que este estudio se realice por citometría de flujo.

⁸ (Ver Manual “Cuándo Sospechar un Cáncer en el Adulto y cómo derivar” en www.minsal.cl (Unidad de Cáncer Ministerio de Salud 2004)

- Inmunoglobulinas plasmáticas: pan hipogamaglobulinemia, paraproteína monoclonal en el 5% de los casos.
- Médula ósea: linfocitosis (>25%), en la biopsia la infiltración nodular es de mejor pronóstico que la infiltración difusa.
- Biopsia ganglionar: linfoma linfocítico.
- Citogenética: ~50% de los casos presenta anomalías, incluida trisomía 12, 13, 14q+, 11.
- Estudio de alteraciones citogenéticas pueden realizarse también por técnica de FISH.

Procedimientos para Etapificación:

- Ex. físico: hepatoesplenomegalia, adenopatías.
- Hemograma completo
- Exámenes de función renal y hepática
- Colesterol LDH
- Electroforesis de proteínas séricas y cuantificación de inmunoglobulinas.
- Rx tórax
- Ecotomografía abdominal (o TAC solo en caso de dudas frente al compromiso hepatoesplénico).

Criterios diagnósticos

- Los criterios diagnósticos a utilizar son los dados por el International Workshop on CLL (IW - CLL).
- Linfocitosis absoluta mayor de $10 \times 10^9/L$ en sangre periférica, al menos persistente por 4 semanas.
- Infiltración por linfocitos en médula ósea >30%.
- Clonalidad de los linfocitos determinado por inmunofenotipo, con coexpresión de CD19/CD5. Morfológicamente, estas células son linfocitos pequeños de aspecto maduro, presencia de restos nucleares y menos de 10% de prolinfocitos (linfocitos más grandes con núcleos).

Un grupo de pacientes presenta una variante intermedia entre LLC y Leucemia Prolinfocítica llamada LLC/LP, en los que el porcentaje de prolinfocitos está entre un 10 y 50%. Cuando ambos están presentes el requisito de linfocitosis periférica se reduce a $>5 \times 10^9/L$.

Sin embargo, como la linfocitosis sanguínea y medular están directamente correlacionadas, muchos pacientes con recuento absoluto de linfocitos periféricos con valores entre $5 \times 10^9/L$ y $10 \times 10^9/L$ presentan menos de 30% de infiltración linfocitaria medular.

El diagnóstico de LLC descansa en la demostración de clonalidad con coexpresión de CD19/CD 5 por LB y/o exceso clonal de expresión débil de cadenas Kappa o Lambda en la membrana de los LB: Kappa: Lambda > 6;1, ó Lambda es a Kappa: > 2:1.

B. LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC)

- Leucocitosis, con desviación izquierda y presencia de todas las formas madurativas en sangre periférica, con exceso de basófilos y eosinófilos.
- Plaquetas elevadas, en acúmulos al frotis
- VHS baja en ausencia de infección
- LDH y uratos elevados
- Médula ósea: gran hiper celularidad
- Cariotipo: Cromosoma Filadelfia (+) 95% de los casos
- Recuento de blastos de acuerdo a la etapa de la enfermedad.

Toda muestra de sangre periférica debe ser confirmada con una muestra de médula ósea (National Cancer Guidance Steering Group, 2005).

3.2.3 Tratamiento

A. LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Pacientes asintomáticos.

Pacientes asintomáticos, es decir, en estadio Binet A y B asintomáticos, Rai 0, I y II (etapas precoces), no requieren tratamiento. Solo observación periódica, clínica y de laboratorio, cada 3-4 meses, ya que la terapia no ha demostrado prolongar la supervivencia.

Los pacientes asintomáticos pueden ser controlados en atención primaria, con indicación de referencia de acuerdo a evolución clínica documentada por hemograma.

Pacientes sintomáticos.

La quimioterapia está reservada para pacientes en etapa Binet A y B sintomáticos, Binet C, Rai I y II sintomáticos y Rai III y IV.

También requieren tratamiento los pacientes que presentan síntomas B, citopenias inmunes, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías compresivas y aquellos que están en observación y se produce progresión, es decir, duplicación de la linfocitosis en menos de 6 meses o disminución de Hb o recuento de plaquetas en niveles de riesgo.

Tratamiento de primera línea.

- Las opciones son el clorambucil y los análogos de las purinas (fludarabina, cladribina). En menores de 65 años, el tratamiento con análogos de las purinas puede recomendarse como terapia de primera línea, ya que se obtiene tasas de remisión completa más elevadas y periodos libre de progresión más prolongados, que con clorambucil. (Recomendación Grado A, Ia)
- En pacientes mayores de 65 años, o con comorbilidad, clorambucil es una opción de primera línea, por ser menos mielotóxico e inmunosupresor, con menos

complicaciones infecciosas.

- La combinación de fludarabina + ciclofosfamida obtiene tasas de remisión mas altas, pero con mayor toxicidad.
- A los pacientes que presentan contraindicación para Fludarabina (insuficiencia renal severa, citopenia autoinmune) se les puede ofrecer terapia con Clorambucil (**Recomendación Grado A, Ia**)

LLC de Células B

- Clorambucil es el tratamiento estándar en LLC de células B

Transplante de médula ósea

Su indicación debe evaluarse individualmente.

B. LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Mesilato de imatinib está recomendado como primera línea de terapia en caso de LMC con cromosoma Filadelfia (+). La dosis recomendada es de 400 mg/día por vía oral. Los pacientes con falla de respuesta o respuesta subóptima, debe aumentarse la dosis a 600 u 800 mg al día.

Transplante de médula ósea

Su indicación debe evaluarse individualmente.

3.3 NEUTROPENIA FEBRIL

La Neutropenia Febril es una **emergencia médica** habitual en los cuadros hemato-oncológicos. Se define como la presencia de síntomas y signos de infección en un paciente con un recuento absoluto de neutrófilos (segmentados + baciliformes) $< 1.0 \times 10^9/l$.

3.4 TRANSPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS

El trasplante de progenitores hematopoyéticos, denominado trasplante de médula ósea (TMO), es un tratamiento efectivo para varias patologías hematológicas, neoplásicas como leucemia, linfoma y no neoplásicas como anemia aplásica; siempre y cuando las personas seleccionadas presenten las condiciones requeridas de edad, estado general (performance status), evolución y tipo de respuesta al tratamiento inicial utilizado, además

de características dependientes del donante, como edad, relación de género con el donante, histocompatibilidad, si se trata de familiar o no relacionado, entre otros.

3.6 SEGUIMIENTO Y REHABILITACIÓN

a. INICIO DEL SEGUIMIENTO

Todos los pacientes post tratamiento sea con leucemia aguda como crónica, deben comenzar su seguimiento que:

- Para la Leucemia aguda debe iniciarse a los 14 días de finalizado el tratamiento.
- Para la leucemia crónica debe iniciarse a los 30 días de finalizado el tratamiento.

El seguimiento debe considerar, el control médico especialista, educación - curación enfermera, junto a exámenes de laboratorio (biología molecular)

b. SEGUIMIENTO AMBULATORIO DE PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA POST QUIMIOTERAPIA

Después de 10 días de iniciada la última quimioterapia, se produce una baja de defensas (neutropenia) y de plaquetas (trombocitopenia), por lo tanto se recomienda los siguientes cuidados en el hogar:

En caso de temperatura > 37,5, diarrea, sangrados, tos, dolor faríngeo, en tórax, abdomen o región perineal o lesiones de la piel, asistir a la brevedad con la Unidad de Inmunosuprimidos de su hospital o consultar en forma inmediata en el Servicio de Urgencia más cercano.

Mientras el paciente se encuentre afebril y sin los síntomas antes mencionados debe seguir las siguientes indicaciones para prevenir complicaciones:

1. Actividad y ambiente

- limpio y libre de polvo
- ventilación y calefacción adecuadas
- evitar permanecer en cama todo el día
- no asistir a lugares públicos donde exista aglomeraciones de gente
- evitar el contacto con personas con focos infecciosos (resfríos, heridas, etc)
- realizar actividades de entretenimiento
- escuchar música o videos que estimulen el ánimo
- el aseo del baño de la casa debe ser con cloro y agua abundante

2. Alimentación

- régimen de alimentos cocidos con fibras
- abundantes líquidos, agua cocida, NO beber jugos de fruta cruda
- la comida debe haber sido cocinada en el día
- no compartir utensilios de comida.

3. Cuidado de la piel

- ducha diaria, nunca tina, secado con toalla limpia y suave, especialmente en los pliegues.
- lubricar con loción o crema hipoalergénica (x ej. lubriderm)
- Evitar el uso de utensilios corto-punzantes
- Cortar el pelo y/o rasurado facial con tijeras o eléctricas
- mantener las uñas cortas y limpias
- lavado de manos después de ir al baño y antes de comer
- cuidados de la región perianal, mantener seca y limpia
- Damas: no usar tampón vaginal.
- observar presencia de lesiones, moretones u otras.

4. Cuidado de mucosas.

a) Cavidad bucal:

- aseo después de cada comida, con cepillo suave o cotonitos.
- colutorios con suero fisiológico y bicarbonato alternos, después del aseo, cuatro veces al día
- observar lesiones, dolor.
- En caso de sangrado, enjuagar con agua hervida fría con sal (puede incluir hielo) y consultar inmediatamente a su médico o Servicio de Urgencia más cercano.

b) Cavidad nasal:

- no rascarse la nariz por dentro, ni sacar costras. En caso de sangrado, presionar y mantener en reposo y consultar inmediatamente a su médico o Servicio de Urgencia más cercano.
- No usar tapón nasal.

5. Cuidado del tránsito intestinal

Evacuación diaria. En caso de presentar deposiciones duras, constipación, puede tomar aloe Vera 1 comprimido c/ 8 horas VO. En caso de días sin deposiciones puede tomar 4 cucharadas de Fleet oral y avisar a su médico. En caso de sangrado o dolor abdominal y/o perianal consultar inmediatamente a su médico o Servicio de Urgencia más cercano.

Los enemas evacuantes están contraindicados, igual que el tacto rectal.

6. Control médico

Durante el período post quimioterapia (los días 10º, 13º, 16º, 18º de iniciada la última quimioterapia) Ud. debe ser controlado 2 veces por semana con hemograma en su Servicio de hematología para evaluar necesidad de transfusiones u Hospitalización (en caso de fiebre o foco infeccioso).

CUIDADOS PALIATIVOS

Los pacientes con diagnóstico de leucemia del adulto en etapa avanzada deben recibir atención y cuidados por un equipo interdisciplinario. El paciente y su familia deben recibir apoyo psicosocial. RECOMENDACION D.

4. DESARROLLO DE LA GUIA

La presente Guía Clínica tomó como referencia los protocolos oficiales para el estudio y tratamiento de la Leucemia del Programa de Cáncer del adulto PANDA, del Ministerio de Salud, cuya última versión corresponde al año 2006.

4.1 Grupo de trabajo

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

Grupo de Trabajo de Protocolos Cáncer del Adulto PANDA:

a) LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

Dra. Carolina Guerra,
Encargada del Protocolo
Hematóloga
Hospital H. del Salvador

b) LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA

Dr. Hernán Rojas R, Encargado del Protocolo
Hematooncólogo
Jefe Sección Oncología Hospital Sótero del Río

c) LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA

Dra. M. Soledad Undurraga S.,
Encargada del Protocolo
Hematóloga
Jefe Laboratorio Citogenética Hospital del Salvador

d) LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

Dr. Dénis Suárez
Hematólogo
Unidad de Oncohematología H. Sótero del Río

e) LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Dr. Guido Osorio Solis
Prof. Asociado de Medicina
Universidad de Chile

f) Indicaciones de TPH Adulto

Dra. Bárbara Púga
Jefe Subcomisión Trasplante médula ósea adulto

SubComisión Leucemias Agudas:

Dra. Carolina Guerra, Dra. Vivianne Lois, Dra. Barbara Puga, Dr. Hernán Rojas;
Dra. M.Elena Cabrera, Dra.Karina Peña, Dra.Marisol Undurraga, QF. Alejandra Barahona, Enf. M.Lea Derio

| |
|--|
| <p>f) Dra. Gloria Ramírez Ministerio de Salud M.Sc. International Health Management & Development U. Birmingham UK Certificate Health Technology Assessment Certificate Evidence Based Health Care University of Oxford, U. Kingdom</p> |
| <p>g) Enf. M Lea Derio Encargada Prog. Cáncer del Adulto MINSAL</p> |
| <p>h) Dra. M. Elena Cabrera Coordinadora Nacional PANDA</p> |
| <p>i) Dr. Miguel Araujo Secretaría Técnica GES MINSAL</p> |

4.2 Declaración de conflictos de interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la guía.

Fuente de financiamiento: El desarrollo y publicación de la presente guía han sido financiados íntegramente con fondos estatales.

4.3 Revisión sistemática de la literatura

Se realizó una revisión y síntesis de literatura secundaria que incluyó revisiones sistemáticas, guías clínicas e informes de evaluación de tecnologías sanitarias en relación a leucemias del adulto en el período 1998-2005, la que fue complementada con las revisiones y estudios originales relevantes publicados durante el 2006. Los detalles de esta revisión se publican por separado.

4.4 Formulación de las recomendaciones

Las recomendaciones se hicieron a través de reuniones de consenso simple con los especialistas ya mencionados, tomando como referencia los protocolos PANDA existentes, la síntesis de evidencia, y una primera propuesta de guía formulada por la Dra. Gloria Ramírez.

5. Validación de la guía

Los contenidos relacionados con los tratamiento para leucemia aguda y crónica han sido aplicados por los profesionales encargados de los centros PANDA:

| | |
|----------------------------------|--|
| Dra. Cecilia Hales | Centro de cáncer del Adulto Arica |
| Dra. Bernardita Rojas | Centro de cáncer del Adulto Valpo – San Antonio |
| Dra. Denise Cataldo | Centro de cáncer del Adulto Valpo – San Antonio |
| Dr. Pedro Meneses | Centro de cáncer del Adulto Valpo – San Antonio |
| Dr. Carlos Merino | Centro de cáncer del Adulto Viña del Mar – Quillota |
| Dra. Christine Rojas | Centro de cáncer del Adulto Viña del Mar – Quillota |
| Dr. Augusto Aspillaga | Centro de cáncer del Adulto Talca |
| Dra. Jacqueline Oliva | Centro de cáncer del Adulto Talcahuano |
| Dr. Alberto Rossler | Centro de cáncer del Adulto Concepción |
| Dra. Anne Marie Farenkrot | Centro de cáncer del Adulto Concepción |
| Dra. Cecilia Vittini | Centro de cáncer del Adulto Temuco |
| Dra. Consuelo Rodríguez | Centro de cáncer del Adulto Temuco |
| Dra. Ana Peña | Centro de cáncer del Adulto Temuco |
| Dra. Mónica Moncada | Centro de cáncer del Adulto Temuco |
| Dr. Eduardo Yañez | Centro de cáncer del Adulto Temuco |
| Dra. Lilian Pilleaux | Centro de cáncer del Adulto Valdivia |
| Dr. Alvaro León | Centro de cáncer del Adulto Valdivia |
| Dra. Susana Calderón | Centro de cáncer del Adulto Valdivia |
| Dr. Hernán García | Centro de cáncer del Adulto Metrop. Central |
| Dr. Alvaro Pizarro | Centro de cáncer del Adulto Metrop. Central |
| Dra. Ana María Riquelme | Centro de cáncer del Adulto Metrop. Central |
| Dra. Karina Peña | Centro de cáncer del Adulto Metrop. Occidente |
| Dra. Lucía Puente | Centro de cáncer del Adulto Metrop. Occidente |
| Dr. Luis Alvarado | Centro de cáncer del Adulto Metrop. Occidente |
| Dra. M. Soledad Undurraga | Centro de cáncer del Adulto Metrop. Oriente Encargada Protocolo Leucemia promielocítica |
| Dra. Ana María Gray | Centro de cáncer del Adulto Metrop. Oriente |
| Dra. Carolina Guerra | Centro de cáncer del Adulto Metrop. Oriente Encargada Protocolo Leucemia Aguda |
| Dra. Bárbara Puga | Centro de cáncer del Adulto Metrop. Oriente |
| Dra. Vivianne Lois | Centro de cáncer del Adulto Metrop. Sur Encargada Protocolo Mieloma Múltiple |
| Dra. Lina Muñoz | Centro de cáncer del Adulto Metrop. Sur |
| Dra. M. Isabel Bustos | Centro de cáncer del Adulto Metrop. Sur |
| Dr. Juan Luis Castro | Centro de cáncer del Adulto Metrop. Sur |
| Dr. Federico Liendo | Centro de cáncer del Adulto Metrop. Sur |
| Dr. Isaac Con | Centro de cáncer del Adulto Metrop. Sur |
| Dr. Hernán Rojas | Centro de cáncer del Adulto Metrop. Sur Oriente |
| Dr. Dénis Suárez | Centro de cáncer del Adulto Metrop. Sur Oriente |
| Sociedad Chilena de Hematología | Dr. Pablo Bertín Presidente Sociedad Chilena de Hematología. |
| Dra. Ninette Blanchard | Centro de cáncer del Adulto La Serena |
| Dr. Ricardo Vacarezza | Centro de cáncer del Adulto La Serena |
| Comisión Enfermeras PANDA | Enf. Teresa Vargas Centro H. del Salvador |
| | Enf. Fabiola Maldonado Centro Talca |
| | Enf. Luz Araneda Centro HBLT |
| | Enf. Gloria Sandoval Centro San Borja Arriarán |
| | Enf. Verónica Vergara Instituto Nac. del Cáncer |
| | Enf. Claudia Parra Centro Osorno |
| Comisión Farmacia Oncológica | QF. Alejandra Barahona QF. Claudia Schramm |
| Sociedad Chilena de Infectología | Dra. Barbara Puga representante PANDA ante la Sociedad Chilena de Infectología |

4.6 Vigencia y actualización de la guía

Plazo estimado de vigencia: dos años desde la fecha de publicación.

Esta guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

ANEXO 1: Niveles de evidencia y grados de recomendación

Grados de Evidencia

| Grados Evidencia | Tipo de Diseño de investigación |
|------------------|--|
| Ia | Evidencia obtenida de un meta-análisis de estudios randomizados controlados |
| Ib | Evidencia obtenida de al menos un estudio randomizado controlado |
| IIa | Evidencia obtenida de al menos un estudio controlado no randomizado |
| IIb | Evidencia obtenida de al menos un estudio quasi-experimental |
| III | Evidencia obtenida de estudios descriptivos, no experimentales tales como estudios comparativos, estudios de correlación y casos - controles |
| IV | Evidencia obtenida de expertos, reportes de comités, u opinión y/o experiencia clínica de autoridades reconocidas |

Niveles de Recomendación

| Grado | Fortaleza de las Recomendaciones |
|-------|---|
| A | Directamente basada en categoría I de evidencia |
| B | Directamente basada en categoría II de evidencia |
| C | Directamente basada en categoría III de evidencia, o extrapoladas de las categorías I y II |
| D | Directamente basada en categoría IV de evidencia, o extrapoladas de las categorías I y II o III (o recomendación de buenas practicas basadas en la experiencia clínica del Grupo de Expertos que han desarrollado la guía- GPP) (Adapted from NICE(2001) The Guideline Development Process. |

ANEXO 2

CONDUCTAS A SEGUIR

ANTE LA SOSPECHA DE PACIENTE CON LEUCEMIA AGUDA

Sospechar leucemia aguda

Ante la consulta de un adulto por:

Sangramiento no explicado por uno o más sitios.

Palidez intensa sin causa explicable

Fiebre sobre 38,5° C, asociado a uno o ambos síntomas previos.

Conducta:

Solicitar Hemograma.

Si hemograma presenta: anemia con neutropenia y trombocitopenia. Leucopenia o leucocitosis con presencia de células inmaduras.

Si el establecimiento no dispone de hematólogo.

Conducta:

- 1) Hospitalizar **de urgencia**.
- 2) Indicar aislamiento protector.
- 3) Régimen cocido.
- 4) Evitar procedimientos invasivos.
- 5) Hidratación EV con suero glucosalino 3000 cc 24 hrs, asegurando diuresis .
- 6) Alopurinol 100 a 300 mg VO según función renal
- 7) Solicitar exámenes de laboratorio de ejecución urgente (hemograma, VHS, función renal, hepática, electrolitos plasmáticos, calcemia, fosfemia y LDH, hemocultivos (2) y urocultivo); además imágenes (Rx. Torax).
- 8) De no haber foco infeccioso evidente, iniciar tratamiento con antibióticos según protocolo de Neutropenia Febril con :
 - Ceftriaxona 1 gramo Ev / día.
 - Amikacina 15 miligramos por k. de peso por día EV.Si foco infeccioso es claro, agregar antibióticos según probables gérmenes involucrados.
- 9) Informar a paciente y familia de hipótesis diagnóstica.
- 10) Coordinar con centro especializado para el estudio y tratamiento de leucemia aguda

Considerar si corresponde:

Apoyo Transfusional:

- Mantener recuento plaquetario sobre 20.000 x mm³.
- Mantener Hb sobre 7,5 gramos, siempre que no exista hiperleucocitosis (leucocitos >100.000 x mm³).

REFERENCIAS

1. PROTOCOLOS CANCER DEL ADULTO MINISTERIO DE SALUD. 2006
2. Boyle, P., Ferlay, J., & European Society for Medical Oncology 2005, "Cancer incidence and mortality in Europe, 2004", *Annals of Oncology*, vol. 16, pp. 481-488.
3. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Canadian Task Force on Preventive Health Care, CTFPHC. www.ctfphc.org . 2005.
4. Cancer BACUP. Your feelings. www.cancerbacup.org [cancerBACUP 2005]. 2005. Cox, I., Banks, E., Bynish, K., Brown, A., & et al 2005, *Referral guidelines for suspected cancer Clinical Guideline*, National Institute for Health and Clinical Excellence, London, 27.
5. DEIS. Registro Estadístico Minsal. www.minsal.cl/deis . 2005.
6. Department of Health 2005, *PRODIGY Guidance - Haematological malignancy - suspected*, PRODIGY.
7. Eccles, M., Freemantle, N., & Mason, J. 2001, ""Using systematic reviews in clinical guideline development", " in *Systematic Reviews in Health Care: Meta Analysis in Context*, 2nd edn, Egger M, Smith GD, & Altman D, eds., BMJ Publishing Group, Chatam, pp. 400-409.
8. Garside, R., Round, A., Dalziel, K., Stein, K., & Royle, P. 2003, *The Effectiveness and cost-effectiveness of Imatinib in Chronic Myeloid Leukaemia: a systematic review*, NHS R&D Programme, York, 6.
9. Guidelines Working Group of the UK, Oscier, D., Fegan, C., Hillman, P., Maguire, P., & et al 2003, *DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA A GUIDELINE*, British Committee for Standards in Haematology (BCSH)., London.
10. Milligan, D., Grimwade, D., Cullis, J. O., Bond, L., & et al 2005, *Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults*, British Society for Haematology, London, *Draft 7*.
11. Vardiman JM, harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100: 2292.
12. Wurthner JU, Kohler G, Behringer D, et al. Leukostasis followed by hemorrhage complicating the initiation of chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia and hyperleucocytosis. *Cancer* 199; 85: 368.
13. Zittoun R, Mandelli F, Willemze et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1999;332:217-223.

14. National Cancer Guidance Steering Group. 2005, *Guidance for Commissioning Cancer Services Improving Outcomes in Haematological Cancers The Research Evidence*, NICE, London.
15. Provan D, Chrisholm M, Duncombe A, Singer C, & Smith A 1998, "Emergencias Hematológicas," in *Oxford Handbook of Clinical Haematology*, Provan D et al., eds., Oxford University Press, Oxford, pp. 409-442.
16. Stein, K. 2004, *Effectiveness and Cost-effectiveness of Imatinib for First-line Treatment of Chronic Myeloid Leukaemia in Chronic Phase: A Systematic Review and Economic Analysis*, National Coordinating Centre for Health Technology Assessment, Southampton, 5.
17. The BC Cancer Agency 2005, *Cancer Site Groupings and Coding Classification - Mortality Statistics Canada International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9)*, Provincial Health Services Authority., British Columbia.
18. The European Health Committee(CDSP) 2001, *DEVELOPING A METHODOLOGY FOR DRAWING UP GUIDELINES ON BEST MEDICAL PRACTICES*, Council of Europe Publishing, Strasbourg, Recommendation Rec(2001)13.
19. The Leukaemia & Lymphoma Society. Leukemia Facts & Statistics. <http://www.leukemia-lymphoma.org/> [2005]. 2005.
20. Unidad de Cáncer Ministerio de Salud. ¿Cuándo sospechar un cáncer en el adulto y cómo derivar? Capacitación a equipos de salud del nivel de atención Primaria, Secundaria y Servicios de Urgencia. www.minsal.cl/cancer. 2004.
21. Walker, I., Makarski, J., Stevens, A., & Meyer, R. 2004, *Treatment of Chronic Myeloid Leukemia with Imatinib Practice Guideline Report #6-15*.