

Informe de Posición de la SEHH

Venetoclax (Venclyxto®) en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en adultos

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad causada por la expansión clonal de progenitores mieloides (blastos) en la sangre periférica, la médula ósea u otros tejidos. Esta expansión conduce a un cuadro de insuficiencia medular caracterizado por anemia, neutropenia y trombopenia. Los síntomas clínicos son los derivados de esta insuficiencia (síndrome anémico, infecciones, complicaciones hemorrágica) y de la infiltración tisular¹. Dejada a su libre evolución, la LMA provoca la muerte del paciente en pocas semanas o meses. El diagnóstico se basa en la presencia de más de un 20% de blastos mieloides o mieloblastos en la médula ósea, determinado mediante aspirado de médula ósea.

La LMA es poco común, representa el 1% de todas las neoplasias, pero es la leucemia aguda más frecuente del adulto (el 40% de todas las leucemias en el mundo occidental). Su incidencia en España, en línea con las cifras de la Unión Europea, se estima en 3,7 nuevos casos por 100.000 habitantes y año², es decir, unos 2.000 nuevos diagnósticos anuales. La mediana de edad al diagnóstico es de 67 años y la mayoría se sitúa en la franja de los 60-75 años. La incidencia de la LMA se incrementa con la edad, y continúa creciendo hasta los 80 años, por lo que es esperable un aumento en la incidencia y prevalencia en los próximos años conforme avanza el envejecimiento poblacional. La supervivencia a los 5 años en Europa es del 20% (cuando excluimos la leucemia promielocítica aguda, un subtipo específico de mejor pronóstico³). La supervivencia de esta entidad depende en gran medida de la edad del paciente (3-8% en mayores de 60 años, comparado con 50% en jóvenes) y de los factores biológicos de la enfermedad (alteraciones citogenéticas y moleculares), que limitan la eficacia de los tratamientos administrados.

Se trata de una enfermedad heterogénea desde el punto de vista clínico, morfológico, inmunofenotípico y genético. Esta heterogeneidad ya se manifiesta en la propia clasificación de la OMS, que, en su última versión revisada de 2018⁴ incluye distintas entidades (Figura 1). En función de su etiología se clasifica en: (1) LMA de novo, que aparece en ausencia de factores desencadenantes; (2) LMA secundaria en pacientes con posibles desencadenantes de la enfermedad: antecedentes de otra hemopatía que predispone a LMA como los síndromes mielodisplásicos (SMD) (LMA con cambios displásicos o LMA_d) o bien tratamientos con leucemógenos como determinados quimio y radioterápicos (neoplasia mieloide secundaria a tratamiento, NMRT). Desde el punto de vista clínico, los factores asociados a una mala evolución de la enfermedad son: edad superior a 60 años, LMA secundaria (LMA_d y NMRT), así como determinadas alteraciones citogenéticas (p.e. cariotipo complejo) o moleculares (p.e. anomalías del gen FLT3, TP53, RUNX1 o ASXL1). (Ver tabla 1, clasificación pronóstica ELN 2017)⁵. Tanto las LMA_d como las NMRT presentan, con mayor frecuencia y complejidad, alteraciones citogenéticas y moleculares de mal pronóstico, en comparación a otros subtipos de LMA que limitan la eficacia de los tratamientos disponibles y empeoran el pronóstico de las LMA (menores respuestas, peor supervivencia).

El tratamiento de la LMA debería plantearse con intención curativa siempre que sea posible⁶.

La quimioterapia intensiva se divide en una fase de inducción seguida de uno o varios ciclos de consolidación. La quimioterapia se basa en la combinación de citarabina junto con una antraciclina (daunorubicina o idarubicina), que habitualmente se administra durante 7 días (citarabina) y 3 días (daunorubicina) en lo que se conoce como esquema 7+3⁷. Dicho tratamiento comporta una toxicidad considerable y por ese motivo es impracticable en los pacientes de edad avanzada o con enfermedades asociadas relevantes. En los pacientes de alto riesgo se recomienda una consolidación final de la respuesta mediante trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH), aunque, dicho procedimiento, tampoco se puede ofrecer a aquellos pacientes de edad avanzada, enfermedades asociadas o toxicidad grave secundaria al tratamiento quimioterápico previo⁸.

Además de los citostáticos clásicos mencionados arriba, en la UE tenemos los siguientes fármacos aprobados:

1. Decitabina para pacientes adultos con LMA recién diagnosticada (de novo o LMAs) no candidatos a quimioterapia convencional (IPT de Decitabina⁹).

2. Azacitidina para pacientes adultos con 20-30% de mieloblastos en médula ósea y displasia multilineal, o más de 30% de mieloblastos en médula ósea, y no candidatos a aloTPH¹⁰.

3. Midostaurina en combinación con daunorubicina y citarabina (inducción) y altas dosis de citarabina (consolidación), seguido de mantenimiento en monoterapia para pacientes adultos con LMA recién diagnosticada y mutaciones/duplicaciones de FLT3¹¹.

4. Gemtuzumab ozogamicina en combinación con daunorubicina y citarabina para pacientes mayores de 15 años con LMA CD33 positiva, de novo, no tratados previamente (excepto leucemia promielocítica aguda)¹².

5. Vyxeos es una formulación liposómica de una combinación fija de daunorubicina y citarabina con relación molar 1.5, indicado para pacientes adultos recién diagnosticado de LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia (LMA_d) y LMA secundaria a tratamiento (NMRT)¹³.

De todos estos tratamientos, los únicos esquemas que se podrían considerar comparadores de Venetoclax (Venetoclax) son la decitabina y la azacitidina. Dado que el resto de los agentes solo estarían indicados en pacientes candidatos a tratamiento con quimioterapia intensiva y/o aloTPH.

FORMULACIÓN DE VENETOCLAX (VENCLYXTO)

Venetoclax¹⁴, un inhibidor selectivo de BCL2 de molécula pequeña, ha demostrado en estudios preclínicos que induce apoptosis en células malignas que dependen de BCL2 para sobrevivir.

El principio activo de Venetoclax, el venetoclax, se une a una proteína llamada Bcl-2. Esta proteína está presente en grandes cantidades en las células cancerosas de la leucemia, donde ayuda a las células a sobrevivir durante más tiempo en el organismo y las hace resistentes a los

medicamentos contra el cáncer. Al unirse a la Bcl-2 y bloquearla, el venetoclax provoca la muerte de las células cancerosas y, por tanto, retrasa la progresión de la enfermedad.

Venclyxto está indicado, en combinación con un agente hipometilante (azacitidina o decitabina), para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico que no son candidatos para recibir quimioterapia intensiva.

Posología

Se presenta en comprimidos recubiertos con película de 10 mg, 50 mg y 100 mg que se toman por vía oral una vez al día con una comida. La dosis inicial es de 100 mg, que se incrementa en tres días hasta 400 mg al día. Puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento en caso de producirse determinados efectos adversos.

Farmacocinética y farmacodinamia

BCL-2 es una proteína antiapoptótica que se halla sobreexpresada en la LLC, lo que produce un aumento de la supervivencia de las células tumorales y de la resistencia a diversos fármacos antineoplásicos¹⁵.

Venetoclax es un fármaco oral que actúa como un potente inhibidor selectivo de BCL-2, donde se une directamente al sitio de unión BH3. De ese modo, desplaza a las proteínas proapoptóticas con dominios BH3, como BIM, e inicia la permeabilización de la membrana externa de la mitocondria, activa la vía de las caspasas y la muerte celular programada. En estudios preclínicos, venetoclax tiene actividad citotóxica en las células tumorales con sobreexpresión de BCL-2.

La concentración plasmática máxima se alcanza 5-8 horas después de la dosis y debe administrarse con una comida, ya que se aumenta su biodisponibilidad de 3-5 veces. Venetoclax circula unido en gran medida a proteínas humanas plasmáticas y se metaboliza principalmente por el citocromo P450 CYP3A4. La semivida de eliminación terminal de venetoclax es de 26 horas y tiene un bajo índice de acumulación. La eliminación es casi exclusivamente a nivel hepático y la excreción de venetoclax (20%) y sus metabolitos (80%), de los que el principal es

el M27, se realiza en el 99,9% a través de las heces. No se han observado efectos en el aclaramiento de venetoclax en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, ni tampoco en insuficiencia hepática leve. No se ha observado efectos diferentes según edad, sexo o peso. No se dispone de datos en pacientes pediátricos.

Venetoclax no produce cambios en el intervalo QTc¹⁶.

Poblaciones especiales

No es necesario realizar un ajuste específico de la dosis para los pacientes de edad avanzada (edad ≥ 65 años). Es posible que los pacientes con insuficiencia renal (ACr < 80 ml/min) necesiten profilaxis y seguimiento más intensivos, a fin de reducir el riesgo de SLT (Síndrome de Lisis Tumoral) al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis. Venetoclax se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal grave (ACr ≥ 15 ml/min y < 30 ml/min) solo si el beneficio es mayor que el riesgo; debido al mayor riesgo de SLT, se debe controlar estrechamente a los pacientes a fin de detectar signos de efectos tóxicos. No es necesario realizar un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (ACr ≥ 15 ml/min y < 90 ml/min).

No se recomienda ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Se debe controlar más estrechamente a los pacientes con insuficiencia hepática moderada para detectar signos de efectos tóxicos al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis. Se recomienda una reducción de al menos un 50% de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe controlar más estrechamente a estos pacientes para detectar signos de toxicidad. No se ha establecido la seguridad y eficacia de venetoclax en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

EFICACIA

El estudio pivotal para valorar su eficacia es NCT02993523, ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evalúa la eficacia y seguridad de azacitidina más venetoclax, en comparación con azacitidina más placebo (el régimen de control)

en pacientes con LMA que no eran elegibles para la terapia de inducción estándar debido a condiciones coexistentes, o porque tenían 75 años o más¹⁷.

Los pacientes elegibles fueron asignados, en una proporción de 2:1, al régimen de azacitidina-venetoclax o al grupo de control (azacitidina-placebo).

El objetivo principal fue la supervivencia global (SG) desde la aleatorización. Entre los objetivos secundarios se encuentran la supervivencia libre de evento (SLE, recaída, muerte o refractariedad), tasa de respuesta (remisión completa/RC, remisión completa incierta/RCi, de acuerdo con los criterios internacionales de Cheson de 2003¹⁸), mejor respuesta, duración de la remisión, enfermedad residual medible por citometría de flujo, y la calidad de vida, según los resultados comunicados por los pacientes.

Se randomizó un total de 433 pacientes, 286 en la rama de azacitidina-venetoclax y 145 en la rama de azacitidina-placebo, con características similares en las dos ramas de tratamiento. El 25% de los pacientes tenía LMA secundaria. Los pacientes con citogenética favorable no fueron excluidos. La mediana de edad fue 76 años.

Resultados del estudio pivotal

Con respecto al objetivo principal, tras una mediana de seguimiento de 20,5 meses, el esquema Venetoclax-Azacitidina demostró de manera estadísticamente significativa mejorar la SG en 5.1 meses frente al esquema Azacitidina-placebo (mediana de 14,7 meses vs 9,6 meses; HR 0.66; IC95% 0,52 a 0,85; $p < 0,001$) como se demuestra en la Figura 1.

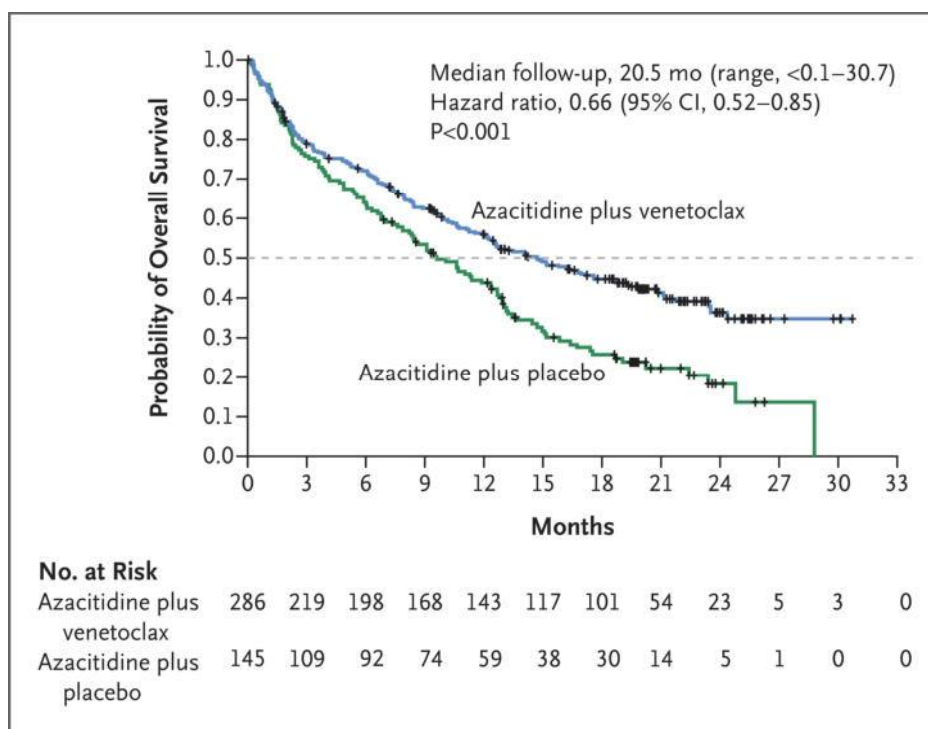


Figura 1. Overall Survival. The distributions were estimated for each treatment group with the use of the Kaplan–Meier method and were compared with the log-rank test stratified according to age (18 to <75 years or ≥ 75 years) and cytogenetic risk (intermediate risk or poor risk). The hazard ratio for death was estimated with the use of the Cox proportional-hazards model with the same stratification factors used in the log-rank test. The data included are subject to a cutoff date of January 4, 2020. The dashed line indicates 50% overall survival probability, and the tick marks indicate censored data. *DiNardo CD et al. N Engl J Med 2020; 383:617-629*

Con respecto a los objetivos secundarios:

Se obtuvo RC en el 36.7% y 17.9% de los pacientes en el brazo de Azacitidina-Venetoclax y el brazo control respectivamente ($p < 0,001$). Respuestas globales (RC+RCi) se lograron en el 66,4% de los pacientes en el grupo Azacitidina-venetoclax y el 28,3% de los pacientes en el control grupo ($p < 0,001$). También se lograron mayores respuestas globales (RC+RCi) tras el primer ciclo en la rama de Azacitidina-Venetoclax, 43,4% frente al 7,6% en la

rama control, ($p < 0,001$). La duración media de las respuestas globales (RC+RCi) fue de 17,5 meses (IC del 95 %, 13,6 a no alcanzado [NR]) en la rama de Azacitidina-Venetoclax y 13,4 meses (IC 95%, 5,8 a 15.5) en el grupo de control. La independencia transfusional fue mayor entre los pacientes en el grupo de Azacitidina-Venetoclax que entre los del grupo de control. La independencia de transfusión de hematíes se produjo en el 59,8% (IC 95%, 53.9 a 65.5) de los pacientes en el grupo Azacitidina-Venetoclax y en el 35,2% (IC 95%, 27,4 a 43,5) de los del grupo control ($P < 0,001$).

En el análisis de los subgrupos genéticos y moleculares:

- Respuestas globales (RC+RCi) fueron obtenidas en un 74.2% en el grupo de riesgo intermedio y en el 52.9% del grupo de alto riesgo citogenético en la rama de Azacitidina-venetoclax frente al 31.5% y 23.2% respectivamente en la rama control.
- Los pacientes con mutaciones IDH1 o IDH2, el 75,4 % consigue respuesta global en el grupo de Azacitidina-Venetoclax frente al 10,7% en el grupo control ($P < 0,001$).
- En los casos con mutaciones FLT3, las respuestas globales fueron del 72,4% en el grupo Azacitidina-Venetoclax vs 36,4% en el grupo control ($P = 0,02$).
- En los casos con mutaciones en NPM1, las respuestas globales fueron del 66,7 % y 23,5 % respectivamente ($P = 0,012$).
- Y en aquellos con mutaciones en TP53, las respuestas globales fueron 55,3 % y 0%, respectivamente ($P < 0,001$).

También, se analizó la enfermedad residual en los pacientes respondedores, observándose que la negatividad de la enfermedad se produjo en el 23,4 % de los pacientes que recibieron Azacitidina-Venetoclax y sólo en el 7,6 % de los del grupo de control.

La mediana de supervivencia global entre los pacientes con LMA de novo (es decir, en aquellos sin antecedentes del síndrome mielodisplásico, mieloproliferativo trastorno o exposición a sustancias potencialmente leucemogénicas) fue de 14,1 meses en el grupo de Azacitidina-Venetoclax y 9,6 meses en el control grupo (HR 0,67; IC del 95 %, 0,51 a 0,90), y la mediana de

supervivencia global entre los pacientes con LMA secundaria fue de 16,4 meses y 10,6 meses, respectivamente (HR 0,56; IC del 95%, 0,35 a 0,91).

Entre los pacientes con un riesgo intermedio citogenético, la mediana de supervivencia global fue 20,8 meses (IC 95%, 16,4 a NR) en el grupo Azacitidina-Venetoclax y 12,4 meses (95% IC, 9.1 a 15.8) en el grupo control (HR 0,57; IC del 95%, 0,41 a 0,79), mientras que en aquellos con un riesgo citogenético bajo, la mediana de supervivencia global fue de 7,6 meses y 6,0 meses, respectivamente (HR 0,78; IC del 95%, 0,54 a 1,1).

Resultados en vida real¹⁹

De marzo a diciembre de 2020, 24 pacientes iniciaron tratamiento con esquema Venetoclax con hipometilantes. Once (52%) pacientes alcanzaron remisión completa (RC), y tres pacientes (14%) RC con recuperación hematológica parcial (RCi), con una mediana de duración de respuesta de 4,5 meses (rango 0,5-12,5). 19 pacientes experimentaron al menos un evento adverso, en su mayoría grave, incluidas 3 muertes en neutropenia febril. Las toxicidades hematológicas e infecciones (citopenia, neutropenia, fiebre neutropenia, sepsis), fueron los eventos adversos más notificadas (84,4 %). En general, la fiebre neutropénica ocurrió con más frecuencia en pacientes tratados con decitabina (7 de 9,78%) en comparación con azacitidina (5 de 15, 33%; p 0,03), mientras que la evaluación de la respuesta no difirió según el hipometilante usado (p: 0.1). Estos resultados confirman el perfil de beneficio-riesgo de Venetoclax en el contexto de vida real para pacientes sin opciones terapéuticas adecuadas.

SEGURIDAD

En total, se incluyeron 427 pacientes en el estudio de análisis de seguridad (283 en el grupo Azacitidina-Venetoclax y 144 en el grupo control): 235 pacientes en el grupo Azacitidina-Venetoclax (83%) y 105 de los del grupo control (73%) desarrollaron un evento adverso (EA).

Los pacientes en el grupo Azacitidina-Venetoclax recibieron 7,0 ciclos de tratamiento (mediana), frente a 4,5 ciclos de tratamiento en el grupo de control.

Los EA más frecuentemente reportados tanto en la rama Azacitidina-Venetoclax como en la rama control fueron los siguientes:

- Hematológicos de grado 3 o mayor: trombocitopenia (en 45% de los pacientes en el grupo de Azacitidina-Venetoclax y en 38% de los del grupo control), neutropenia (en 42% y 28% respectivamente), neutropenia febril (en 42% y 19%), anemia (en 26% y 20%) y leucopenia (en 21% y 12%).
- Gastrointestinales de cualquier grado. Predominaron las náuseas (en 44% y el 35% respectivamente), estreñimiento (en 43% y 39%), diarrea (en 41% y 33%), y vómitos (en 30% y 23%).
- Neumonía (en 16% y 22% respectivamente).
- Sepsis (en 6% y 8% respectivamente).
- El síndrome de lisis tumoral ocurrió en 3 pacientes (1%) en el grupo Azacitidina-Venetoclax. No se observó en ninguno de los pacientes del grupo control;

Los porcentajes de pacientes que abandonaron Azacitidina-Venetoclax o Azacitidina-placebo fueron similares en los dos ramas (24% vs 20%). La interrupción de Azacitidina-Venetoclax o Azacitidina-placebo entre ciclos, debido a eventos adversos, se detectó en el 72% de los pacientes en el grupo Azacitidina-Venetoclax y el 57% de los pacientes del grupo control. Interrupciones de dosis o retrasos ocurrieron en el 53% de los pacientes en el grupo de Azacitidina-Venetoclax y 28% de los pacientes del grupo control. La mortalidad a los 30 días fue similar en los dos grupos (7% [21 pacientes] en el grupo Azacitidina-Venetoclax y 6% [9 pacientes] en el grupo control). No se observaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento con respecto a las medidas de calidad de vida realizadas.

CONCLUSIONES

Las aproximaciones terapéuticas con regímenes no intensivos son raramente curativas en LMA. Este tipo de regímenes se ha utilizado hasta el momento para todos los pacientes mayores o con comorbilidades que no son subsidiarios de tratamientos intensivos. Se han basado hasta el momento en esquemas de hipometilantes o citarabina a bajas dosis, donde las respuestas reportadas oscilan en torno al 20-30% y una mediana de supervivencia global de 10 meses. El desarrollo del esquema de combinación Venetoclax-Hipometilantes ha revolucionado el tratamiento de esta enfermedad agresiva y ha llevado a doblar el ratio de respuestas y un significativo incremento de la supervivencia. De hecho, ya hay recomendaciones del *National Institute for Health and Care Excellence, NICE*²⁰, que aprueban la combinación como financiable, al considerarlo una nueva opción terapéutica para la LMA, en los pacientes para quienes la quimioterapia intensiva es inadecuada (entorno al 40%) por el estatus 'performance', la edad avanzada o la presencia de comorbilidades. Las razones para el informe favorable como opción terapéutica para estos pacientes se basaron en los resultados del aumento de supervivencia y la calidad de vida, así como en la posibilidad de una remisión a largo plazo con Venetoclax-azacitidina. Además existe una importante necesidad insatisfecha de nuevas opciones en esta población. También se valoró que es un tratamiento oral que evita o reduce ingresos hospitalarios.

RECOMENDACIONES ESMO y NCCN

Las últimas recomendaciones ESMO publicadas en 2020, previamente a la aprobación en abril 2021 por la EMA²¹, ya recogen que Venetoclax en combinación con un HMA es superior a tratamientos de primera línea actualmente disponibles para pacientes de edad avanzada con LMA de inducción estándar.

Las guías NCCN, versión 1.2022 para LMA de mayores de 18 años²², incluyen en pacientes no candidatos a tratamiento intensivo y sin dianas susceptibles de desarrollo de fármacos, como tratamiento preferido, Venetoclax en combinación con Azacitidina (categoría 1 de recomendación) o Venetoclax en combinación con Decitabina.

Pauta Venetoclax VO, una vez al día (100mg día 1, 200mg día 2, 400mg día 3 y posteriores) y Azacitidina 75mg/m² SC o IV (días 1-7 cada 28 días) (categoría 1).

POSICIONAMIENTO SEHH

Por todo lo expuesto anteriormente, el tratamiento de Venclyxto® en combinación con hipometilantes se recomienda en las siguientes circunstancias:

- Pacientes con LMA adultos (mayores de 60 años) y/o con comorbilidades que no sean candidatos a QT intensiva y/o trasplante alogénico.
- Pacientes con LMA al diagnóstico que hayan recibido previamente tratamiento con hipometilantes para un síndrome mielodisplásico.

REFERENCIAS

1. «Arber DA, The 2016 revision to the WHO..., Blood 2016».
2. «RARECARENET.eu (www.rarecarenet.eu/fact_sheets.php)».
3. «Supervivencia de cáncer en España, 2000-2007. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Marzo 2014».
4. «WHO 2017. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues / edited by Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jurgen Thiele. - Revised 4th edition».
5. Döhner et al., «Diagnosis and Management of AML in Adults».
6. Short, Rytting, y Cortes, «Acute Myeloid Leukaemia».
7. Döhner et al., «Diagnosis and Management of AML in Adults».
8. Short, Rytting, y Cortes, «Acute Myeloid Leukaemia».
9. «<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-decitabina-GCPT.pdf>».
10. «<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/azacitidine-accord>».
11. «<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu304214>».
12. «<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu300005>».

13. «<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu311942>».
14. DiNardo et al., «Azacitidine and Venetoclax in Previou».
15. «https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/venclyxto-epar-product-information_es.pdf».
16. «King AC, Peterson TJ, Horvat TZ, Rodriguez M, Tang LA. Venetoclax: A First-in-Class Oral BCL-2 Inhibitor for the Management of Lymphoid Malignancies. *Ann Pharmacother* 2017; 51(5): 410-16».
17. «https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/venclyxto-epar-product-information_es.pdf».
18. «King AC, Peterson TJ, Horvat TZ, Rodriguez M, Tang LA. Venetoclax: A First-in-Class Oral BCL-2 Inhibitor for the Management of Lymphoid Malignancies. *Ann Pharmacother* 2017; 51(5): 410-16».
19. Gozzo et al., «Off-Label Use of Venetoclax in Patients With Acute Myeloid Leukemia».
20. «<https://www.nice.org.uk/guidance/ta765>».
21. «Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, Wierzbowska A, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Jun;31(6):697-712. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.018. Epub 2020 Mar 17. Erratum in: *Ann Oncol*. 2021 Jun;32(6):821. PMID: 32171751».
22. «<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1411>».