

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE MEDICINA
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**



“Eficacia de los inhibidores de tirosina cinasa en tratamiento de primera línea en leucemia mieloide crónica”

Presentado por:
Dr. Ricardo Alfonso Ramírez Cruz

Para optar al grado:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Asesor de Investigación:
Dr. JUAN DONATO MILLA

Asesor Metodológico:
Dra. Susana Lissette Peña Martínez

Ciudad Universitaria, 9 noviembre 2021

AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD

Rector

Msc. Roger Armando Arias

Vicerrector Académico

PhD. Raúl Ernesto Azcúnaga

Vicerrector Administrativo

Ing. Juan Rosa Quintanilla

Secretario General

Ing. Francisco Antonio Alarcón

AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE MEDICINA

Decana

MsC. Josefina Sabrían de Rodríguez

Vicedecano

Dr. Saúl Díaz Peña

Secretaria

MsC. Aura Marina Miranda

Director de Escuela

Dr. Edwar Alexander Herrera

CONTENIDO

Resumen.....	i
Introducción.....	ii
Capítulo I.....	1
Capitulo II.....	4
Capitulo III	7
Capitulo IV.....	14
Actividades en promoción.....	23
Conclusiones.....	24
Recomendaciones.....	25
Fuentes de información.....	26

RESUMEN

La leucemia mieloide crónica forma parte de las neoplasias mieloproliferativas, y el elemento fundamental en desarrollo de la patogénesis de la leucemia mieloide crónica es la fusión del gen de la leucemia murina de Abelson (ABL) situado en el cromosoma 9 con el gen de la región clúster de ruptura (BCR) en el cromosoma 22, lo que corresponde a una translocación recíproca y da como resultado que el brazo corto del cromosoma 9 se más largo de lo normal (9 q+) y que el brazo corto del cromosoma 22 sea más corto de lo normal (22 q-), a nivel molecular dicha translocación produce la oncoproteína BCR- ABL.

El pilar del tratamiento en LMC es el uso de inhibidor de tirosina cinasa, con el pasar de las generaciones de dichos medicamentos se ha mejorado las respuestas clínicas representadas por respuestas moleculares tempranas y profundas, así mismo ha permitido tener opciones terapéuticas para los pacientes refractarios o intolerantes al imatinib.

El desarrollo de la pregunta de investigación buscó demostrar si el uso de los TKI (inhibidor tirosina cinasa) más nuevos influye en la sobrevida comparándolos con imatinib.

Así en la bibliografía más reciente se encontró beneficio en las respuestas moleculares tempranas en los pacientes con uso de TKI de segunda y tercera generación en comparación a imatinib, además, se encontró beneficio de cambio de TKI en los pacientes en los que no alcanzaba respuesta molecular a los 3 meses con imatinib.

Sin embargo, con el desarrollo de estudios clínicos académicos y comerciales a largo plazo se ha demostrado que la velocidad de respuesta no predice supervivencia y no tiene clara relevancia para lograr remisión sin tratamiento

Sin embargo, además del tipo de tratamiento elegido, la supervivencia está determinada también por el diagnóstico temprano y la presencia de alteraciones citogenéticas ya sea al diagnóstico o que surgan durante el transcurso de la enfermedad

INTRODUCCION

En la historia del tratamiento de la leucemia mieloide crónica, y sobrevida desde el diagnóstico, ha sufrido cambios importantes desde manejo con hidroxiurea e interferón hasta el descubrimiento del cromosoma filadelfia y su producto con actividad de tirosina cinasa, el cual es la diana terapéutica del imatinib.

La introducción del imatinib en el año 2001 como manejo de primera línea en los pacientes de leucemia mieloide crónica ha mejorado sustancialmente la sobrevida del paciente con respecto a los datos históricos que eran manejado con interferón, en El Salvador la introducción del imatinib en tratamiento LMC fue en año 2003 a través de un programa de uso compasivo que estaba a cargo del Dr Valencia, a la apertura del programa habían inscritos en el programa un total de 3 pacientes, a la fecha actual en el programa están inscritos más de 200 pacientes que son evaluados y tratados en el Hospital Nacional Rosales por servicio de Hematología.

El desarrollo de TKI de segunda y tercera generación en 2011, inicialmente para pacientes resistente o intolerantes a imatinib, pero posteriormente en base a ensayos clínicos lograron aprobación para uso en primera línea, en El Salvador se ha logrado la introducción únicamente de 1 TKI de segunda generación hasta el año 2019, utilizado solamente en segunda línea de tratamiento. .

La población meta de esta guía son todos los pacientes con diagnóstico de LMC que son y serán atendidos en el sistema público del país, brindando en base a la evidencia científica la mejor opción terapéutica de TKI adecuándose a nuestra realidad

CAPITULO I

JUSTIFICACIÓN

El desarrollo del imatinib marcó en la medicina modificando la sobrevida en los datos históricos en los cuales la sobrevida a 5 años era aproximadamente un 20% pasando arriba del 80 % en la era del inhibidor de tirosina cinasa, con perfil de seguridad aceptable.

El descubrimiento de los inhibidores de tirosina cinasa de segunda y tercera generación permitió inicialmente el tratamiento de los pacientes que eran refractarios a imatinib en primera línea de tratamiento, posteriormente recibieron autorización por la FDA y EMA para tratamiento de primera línea en pacientes fase crónica de reciente diagnóstico, el uso de los inhibidores de tirosina de segunda y tercera generación logró mayor eficacia en la respuestas medido en respuesta moleculares tempranas.

Aún falta por validar si esta respuesta temprana que se logra con los inhibidores de tirosina cinasa de segunda y tercera generación se correlaciona con aumento en la sobrevida global en comparación con el uso de imatinib en primera línea, esto especialmente útil en los países en vías de desarrollo en los cuales el alto costo de los inhibidores de tirosina cinasa de segunda y tercera generación hace prácticamente prohibitivo su uso en primera línea en los pacientes con leucemia mieloides crónica de alto riesgo definido por cualquiera de los puntajes de estratificación

OBJETIVO GENERAL

Establecer la eficacia de los inhibidores de tirosina cinasa en sobrevida global de los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica en primera línea de tratamiento

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Determinar relación de respuesta moleculares tempranas y aumento en la sobrevida global en los pacientes que reciben inhibidores de tirosina cinasa en leucemia mieloide crónica fase crónica
- 2) Conocer las características clínicas y fisiopatológicas de las diferentes fases de la leucemia mieloide crónica.

METODOLOGÍA

Para la realización del presente trabajo de investigación se realizó una búsqueda bibliográfica se principalmente a través del motor de búsqueda de PubMed, se incluyeron estudios publicados desde el año 2010, se utilizaron los siguientes términos MeSH (medical subject headings): *Haematopoietic, stem cell, bone, marrow niche, myeloid progenitors, epidemiology, diagnosis, mortality, treatment, outcomes, survival, therapy, comparison, monitoring.*

Se catalogaron los estudios en 3 grandes grupos 1) los estudios relacionados con la ontogenia mieloide 2) los relacionados con la fisiopatología y cuadro clínico de la leucemia mieloide crónica y 3) los relacionados con tratamiento y supervivencia de los pacientes con leucemia mieloide crónica. Esto llevó a la formulación de la pregunta de investigación a través de la estrategia PICOT, la pregunta de investigación desarrollada fue la siguiente: ¿Cuál es la eficacia de de los diferentes inhibidores de tirosina cinasa en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica medida a través de supervivencia global?

La selección de los artículos para la investigación fue a través de los criterios de inclusión que incluyen artículos sobre leucemia mieloide crónica, tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa, textos tanto en idioma inglés como español y que las publicaciones que se tomaron en cuenta fueran meta análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios observacionales tipo cohortes, casos y controles.

CAPITULO II

INTRODUCCIÓN A LA ONTOGENIA MIELOIDE

Durante toda la vida del individuo es necesario mantener y asegurar la hematopoyesis, función a cargo de la célula madre hematopoyética.

Las células madre se caracterizan por su capacidad de autorrenovación y la capacidad de responder a estímulos generados por el medio en el que se encuentren.

Las células madre se pueden clasificar en base a: Células madres embrionarias o adultas, según su potencial de diferenciación

Así mismo siguiendo esta clasificación, se pueden sub clasificar en base en su potencial de diferenciación:

Células madre totipotenciales; las cuales son capaces de dar origen desde un tejido extraembrionario hasta un organismo completo.

Células madre pluripotenciales, originan células que se derivan de la misma capa embrionaria (ectodermo, mesodermo o endodermo), es decir que estas células son capaces de generar todos los tipos celulares que derivan de una capa embrionaria

Células madre unipotenciales; son las que tienen una menor capacidad para diferenciarse, originan un tipo específico linaje celular.

Células madre multipotenciales; son las células que pueden dar origen a diversas estirpes celulares en un mismo tejido.¹

El desarrollo de la hematopoyesis en la vida fetal tiene su origen en la mesénquima saco vitelino, pasando por la placenta, hígado, bazo y finalmente en la médula ósea.

La médula ósea roja, hematopoyéticamente activa, en los primeros años de la vida se localiza en la mayoría de los huesos, sin embargo, durante el transcurso de la vida la médula ósea roja se sustituye por grasa, formando así la médula ósea amarilla.

Por tanto, al final de la pubertad la médula ósea roja solamente se localiza en el esternón, las vértebras, los huesos ilíacos y las costillas.

HEMATOPOYESIS

La hematopoyesis es el proceso mediante el cual se renuevan continuamente los componentes celulares de la sangre durante toda la vida del organismo. Las funciones del sistema hematopoyético son variadas desde funciones inmunológicas hasta transporte de oxígeno a los tejidos, esto a merced de los diferentes linajes celulares de sistema hematopoyético, se estima que cada día el cuerpo humano produce alrededor de $4-5 \times 10^{11}$ células hematopoyéticas². En este sentido es evidente que para la producción de tal cantidad y especificidad de linaje celular es necesario un sistema de control sumamente regulado y a la vez sensible como para poder responder con prontitud ante una injuria infecciosa o hipoxia crónica.

Por tanto, el desarrollo del sistema hematopoyético sigue un orden jerárquico encabezado por célula madre hematopoyética multipotencial, hasta células maduras de un linaje determinado, este proceso diferenciación de la célula madre hematopoyéticas multipotenciales hasta culmen de un linaje hematopoyético es debido a interacción reguladores transcripcionales, epigenéticos, vías metabólicas e interacciones físicas y humorales con las células no hematopoyéticas del microambiente medular, esa interacción célula madre hematopoyética/microambiente medular es conocido con nicho de células madre

La conceptualización sobre el nicho de células madre hematopoyética fue hecho por Ray Schofield, quien postuló que el nicho es el que controla el estado quiescente/entrada al ciclo celular de las células madre hematopoyéticas, proporciona la información sobre el estado de los tejidos y así regula el destino de las células descendientes de las madres hematopoyéticas.³

Así hay varios tipos celulares que se consideran constitutivas del nicho medular, como las células que expresan su superficie celular CXCL12, que son las que se encuentran el nicho perivascular (aérea perivascular y capilares o sinusoides), nicho osteoclástico (en la región endóstica) y en el nicho reticular (parénquima de la médula ósea)⁴

Gracias a la actividad del nicho medular sobre la célula madre hematopoyética se garantiza la homeostasis hematopoyética, debido a que si hay alteración en la función del nicho medular y se da una diferenciación excesiva o autor renovación deficiente se puede producir un agotamiento de las células madre hematopoyética que clínicamente se comportaría con un síndrome de insuficiencia medular. Sin

embargo, si ocurre lo contrario una diferenciación insuficiente o autorrenovación descontrolada da a lugar de desarrollo de síndromes mieloproliferativos o leucemias.

MIELOPOYESIS

Desde que se identificaron por primera vez las células madre multipotenciales se han desarrollado diversas vías de estudio para lograr su caracterización, en ese sentido el desarrollo de estudios con anticuerpos monoclonales capaces de producir fluorescencia ha permitido el aislamiento y el análisis adicional de células que se caracterizan por la existencia de combinaciones específicas de marcadores de superficie celular, una vez aisladas mediante ensayos funcionales de colonias in vitro y en los ensayos de trasplante in vivo permitieron dilucidar la propiedades funcionales y moleculares de dichas subpoblaciones de células madres hematopoyéticas formando así los esquemas de la jerarquía hematopoyética actuales que se utilizan tanto en la investigación como en la clínica⁵.

Esta tecnología ha permitido que numerosos investigadores identificar con éxito poblaciones progenitoras comprometidas, explicando el modelo jerárquico de hematopoyesis en el cual las células madre hematopoyéticas multipotenciales da lugar a progenitores más comprometidos con una capacidad de autorrenovación cada vez menor y un potencial de linaje restringido.

En este modelo de la hematopoyesis inicia con célula madre hematopoyética multipotente largo plazo, luego pasa célula madre hematopoyética multipotente de corto plazo esta se diferencia a progenitor multipotente a partir de este punto el desarrollo de la hematopoyesis se bifurca en dos grandes ramas la línea mieloide y línea linfoide, sin embargo, la línea mieloide sufre otra bifurcación progenitores bipotentes granulocito-macrófago y progenitor bipotente megacariocito-eritrocito, que son las células que dan origen a la línea granulocítica, macrófago, megacariocito y eritrocitos respectivamente⁶.

CAPITULO III

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

La leucemia mieloide crónica forma parte de las neoplasias mieloproliferativas, que comprenden a la leucemia mieloide crónica, trombocitemia esencial, policitemia vera, mielofibrosis primaria, la leucemia eosinofílica crónica, leucemia neutrofílica crónica y las neoplasias mieloproliferativas inclasificables. La alteración patológica es a nivel de las células progenitoras multipotentes (células troncales) que se caracteriza por la presencia en sangre periférica de anemia, granulocitosis sanguínea extrema, basofilia, a menudo trombocitosis y esplenomegalia y en todas ellas existen en mayor o menor grado fibrosis medular probablemente como fenómeno reactivo a la proliferación neoplásica.

En el año 1845 Bennett y Virchow expusieron a la comunidad científica sus descripciones de serie de pacientes en los cuales presentaban esplenomegalia, anemia intensa e hiperleucocitosis a predominio de granulocitos en sangre periférica, ante tal contexto clínico Bennet propuso que la causa del cuadro clínico correspondía a un piemia extrema algo que Virchow no compartía, y en el año 1947 Virchow propuso el término de leucemia para esta patología, sin embargo fue hasta 1948 cuando Neuman propuso que en la médula ósea no solo se formaba células normales sino también la leucemia y utilizo el término leucemia mielógena.

En el año 1960 Nowell y Hungerford publicaron que en 2 pacientes con la enfermedad presentaban pérdida del brazo largo del cromosoma 22, anomalía que se confirmó rápidamente y que posteriormente se denominó cromosoma Filadelfia.

Este descubrimiento permitió establecer un target para estudiar la enfermedad y para el desarrollo de estudios de patología molecular, con el desarrollo de las técnicas de bandeado cromosómico Rowley descubrió que el material perdido por el cromosoma 22 en realidad correspondía a translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22⁷.

EPIDEMIOLOGÍA

En el año 2008 se inició el estudio EUTOS el que se llevó a cabo en 20 países de la unión europea en periodo comprendido de enero de 2008 a diciembre de 2012 con una muestra 92,5 millones de personas con el objetivo de proporcionar incidencia y características clínicas de los pacientes con nuevo diagnóstico de leucemia mieloide crónica filadelfia positiva, en donde el único criterio de exclusión fue la edad menor de 18 años.

La media de edad de los pacientes recién diagnosticados con leucemia mieloide crónica oscila entre los 44 a 64 años para los hombres y 52 a 65 años para las mujeres, así mismo la incidencia de la enfermedad varía según la edad de la población siendo en los personas jóvenes de mayores de 20 años 0.39 casos por 100,000 habitantes y las personas de arriba de 70 años 1,52 casos por 100,000 habitantes⁸.

Así la incidencia reportada de leucemia mieloide crónica puede variar desde 0.39/100,000 personas en estudios europeos hasta 1,75/100,000 personas en EE.UU. Esto se puede explicar en parte por diferencias metodológicas, sin embargo no se puede excluir una verdadera diferencia entre áreas geográficas y/o grupos étnicos⁹.

Al momento del diagnóstico un 94.3% de los pacientes se encuentran en fase crónica, un 3.5% se encuentran en una fase acelerada y un 2.2% se encuentran en fase blástica.

la prevalencia de la leucemia mieloide crónica no se conoce bien sin embargo se estima que es de 10-12 pacientes por cada 100,000 habitantes, y con un aumento progresivo debido a la mayor supervivencia de los pacientes desde la era de los inhibidores de tirosin cinasa en comparación al dato histórico donde el manejo era con interferón e hidroxiurea que conduce rápidamente en algunos casos a fase blástica y fallecimiento secundario a infección oportunista y/o actividad de la enfermedad.

FISIOPATOLOGÍA

El elemento fundamental en desarrollo de la patogénesis de la leucemia mieloide crónica es la fusión del gen de la leucemia murina de Abelson (ABL) situado en el cromosoma 9 con el gen de la región cluster de ruptura (BCR) en el cromosoma 22, lo que corresponde a una translocación recíproca y da como resultado que el brazo corto del cromosoma 9 se mas largo de lo normal (9 q+) y que el brazo corto

del cromosoma 22 sea más corto de lo normal (22 q-), a nivel molecular dicha translocación produce la oncoproteína BCR- ABL.

Según el punto de ruptura de BCR se producen transcritos de diferentes pesos moleculares, así el transcrito BCR- ABL de 210 kilodalton (BCR-ABL P210) produce los reordenamientos más comunes entre los exones 13 ó 14 de BCR y el exón 2 de ABL produciendo los rearrreglos e13a2 (b2a2) ó e14a2 (b3a2) respectivamente, los cuales son los más comunes, sin embargo en casos raros el punto de ruptura de BCR se produce a un nivel diferente y se transcribe una proteína BCR-ABL de 190 kilodalton (BCR-ABL P190) que produce reordenamiento entre el exón 1 BCR con el exón 2 de ABL (e1a2) el cual se encuentra en mayor frecuencia en la leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positiva, en algunos casos el punto de ruptura de BCR se produce en el exón 19 produciendo el rearrreglo e19a2 que da como resultado una proteína BCR-ABL de 230 kilodalton (BCR-ABL P230)¹⁰

La oncoproteína BCR-ABL tiene una actividad tirosina cinasa constitutivamente activa que promueve el crecimiento y la replicación celular a través de vías posteriores como RAS, RAF, JUN quinasa, MYC y STAT.

Esto influye en la leucemogénesis al crear un ciclo celular independiente de citocinas con señales apoptóticas aberrantes en respuesta a la abstinencia de citocinas.

CUADRO CLÍNICO

La sintomatología en los paciente con leucemia mieloide crónica puede ser inespecífica, pudiendo presentar fatiga, sudores nocturnos, síntomas de anemia, hemorragia por disfunción plaquetaria, algunos casos pueden presentar síntomas de hiperviscosidad como priapismo secundario hiperleucocitosis, además pueden presentar sensación de saciedad precoz debido a la esplenomegalia que puede estar presente hasta en 76% de los pacientes de diagnóstico inicial. Sin embargo debe considerar que hasta el 50% de los pacientes pueden estar asintomáticos al momento de diagnóstico¹¹

La presentación clínica de los pacientes con LMC es en función a la fase en que se encuentren al momento del diagnóstico, así en LMC se describen 3 fases evolutivas de enfermedad como se expresa en la tabla 1; fase crónica, fase acelerada y la fase blástica, cada una de esta fases de la enfermedad posee características clínicas y en hemograma específicas.

Sin embargo se presenta dificultad diagnóstica cuando el paciente muestra hiperleucocitosis acompañado de esplenomegalia y cromosoma filadelfia negativo que en tal caso corresponderá a leucemia mieloide atípica.

**TABLA 1:
FASES DE LMC**

	FASE CRÓNICA	FASE ACELERADA	FASE BLÁSTICA
SANGRE PERIFÉRICA	Leucocitosis neutrofílica con precursores mieloides basofilia <20% Blastos <10% con plaquetas normales o aumentadas	Blastos 10-19%, basófilos >20%, plaquetopenia o plaquetosis sin respuesta tratamiento, esplenomegalia progresiva	Blastos >20%, proliferación blástica extramedular
MÉDULA ÓSEA	Hiper celular, hiperplasia mieloide, blastos <10%, leve aumento de fibras de reticulina.	Blastos 10-19%	Blastos >20%<

Tomada sociedad argentina de hematología.¹²

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

En el campo de la hematología muy pocas enfermedades neoplásicas han presentado un cambio en su historia natural en un periodo relativamente corto como es el caso de la leucemia mieloide crónica, ya que la década de los sesenta se documentó la presencia de la translocación (9,22) en los paciente con leucemia mieloide crónica y surgió la correlación fisiopatológica entre la presencia de dicha anomalía y el desarrollo de la enfermedad siendo así el primer cáncer con una anomalía cromosómica única; posteriormente con el avance de la tecnología se logró corroborar esta correlación mediante la demostración de la actividad de la proteína quimérica producto de dicha translocación es un hecho fundamental para el desarrollo de la enfermedad.

Este conocimiento fue la base para el desarrollo de los inhibidores de tirosina cinasa que han mejorado sustancialmente la supervivencia general hasta el punto

en el que la esperanza de vida de los pacientes es casi igual a la de la población general^{8,9,11}

Debido a este progreso es necesario tener una herramienta que pueda identificar con precisión los pacientes con leucemia mieloide crónica fase crónica que presentan un alto riesgo de fallecer debido a actividad relacionada con la leucemia mieloide crónica.

En la década de los 80 en la cual el pilar del tratamiento de la leucemia mieloide crónica era la quimioterapia convencional y la esplenectomía se desarrolló la puntuación de Sokal con el fin determinar riesgo muerte de los paciente con LMC fase crónica, luego en 1998 con la introducción del interferón al tratamiento de los pacientes con LMC fue necesario el desarrollo de otra puntuación que tomara en cuenta este cambio en el tratamiento y así nació la puntuación HASFORD, posterior al ingreso de imatinib como tratamiento primera línea en LMC en el año 2011 se publicó la puntuación EUTOS (European treatment and outcome study) que a través del porcentaje basófilos en sangre periférica y tamaño del bazo permite predecir una respuesta citogenética completa a 18 meses después del inicio de imatinib, que se utilizó como marcador sustituto de supervivencia, con el posterior desarrollo de los inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación la puntuación de EUTOS podría no ser confiable en los pacientes que iniciaban estos nuevas drogas, en 2016 de se estableció la puntuación de EUTOS de supervivencia a largo plazo (ETLS) en la cual se tomaba en cuenta la edad, tamaño del bazo bajo el reborde costal, blastos en sangre periférica y conteo plaquetas^{13,14}

Los pacientes pueden ser catalogados en bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo por la puntuación ETLS como se aprecia en la tabla 2, con la siguiente fórmula:

$$ETLS = 0.0025(\text{edad}) + 0.0615(\text{tamaño del bazo}) + 0.1052(\text{porcentaje blasto sp}) + 0.4104(\text{número plaquetas})$$

TABLA 2:
PUNTAJE ETLS

CATEGORÍA	PUNTAJE
Riesgo bajo	<1.5680
Riesgo intermedio	>1.5680 y < 2.2185
Riesgo alto	>2.2185

Tomada sociedad argentina de hematología¹²

Los pacientes catalogados como riesgo alto por la puntuación ETLS tuvieron peores supervivencia libre de eventos, supervivencia libre de progresión y sobrevida global en comparación con los pacientes catalogados riesgo intermedio y bajo, así es poco probable que los pacientes que los pacientes catalogados como riesgo bajo por ETLS progresaron a fase acelerada y fase blástica con el consiguiente fallecimiento en relación a progresión de la LMC, independientemente si fueron catalogados alto riesgo según otros sistemas de puntuación de riesgo¹³

Además la puntuación ETLS fue capaz de predecir el logro de respuesta molecular profunda en cualquier momento de la enfermedad, sin embargo las puntuaciones de Sokal, Hasford y EUTOS no lograron predecir la consecución de la respuesta molecular profunda^{14,15}

DIAGNÓSTICO

La LMC es una enfermedad de célula troncal en la cual se produce un translocación recíproca entre cromosoma 9 y cromosoma 22 con producción de proteína quimérica de diferentes pesos moleculares según sea punto de ruptura del BCR que tiene actividad tirosina cinasa, que produce médula ósea hiperplásica con hiperplasia mieloide en diferentes estadios de maduración y que, dependiendo la fase en que se realice el diagnóstico, sangre periférica se encuentra una hiperleucocitosis con desviación a la izquierda, y que puede ser acompañada de esplenomegalia, en la tabla 3 se especifican las características de las diferentes modalidades diagnósticas aceptadas internacionalmente a la fecha.

En este sentido es evidente que para diagnóstico definitivo de la enfermedad se debe demostrar la presencia del cromosoma Filadelfia o demostración del rearrreglo BCR- ABL mediante los distintos métodos diagnósticos disponibles

TABLA 3:
DIAGNÓSTICO DE LMC

ESTUDIO CITOGENÉTICO	FISH	ESTUDIO MOLECULAR
<ul style="list-style-type: none">● Bando G● Médula ósea● Alta especificidad● Baja sensibilidad● En 95% de los casos se detecta t(9,22)(q34;q11)● Es necesario evaluar 20 metafases	<ul style="list-style-type: none">● Emplea sondas locus específicas● Sangre periférica● Permite detectar 100% de las fusiones BCR-ABL● No se puede definir el tipo de transcrito● útil en citogenético no concluyente	<ul style="list-style-type: none">● RT-PCR identifica reordenamiento BCR-ABL en todas sus isoformas● Sangre periférica o médula ósea● Útil para determinar enfermedad mínima residual

CAPITULO IV

TRATAMIENTO

Hasta hace muy poco tiempo el tratamiento de la LMC giraba en torno a medicamentos inespecíficos como el busulfán, hidroxiurea e interferón alfa, este último pudo producir remisión de la enfermedad con mejoría significativa en la supervivencia, sin embargo se acompaña de muchos efectos adversos.

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas fue una intervención curativa; sin embargo hay que recordar que la edad media del diagnóstico de LMC ronda los 50 años, que aunado, al hecho de disponer de un donante de médula ósea compatible oportunamente ensombrece las probabilidades de éxito del procedimiento; y por consiguiente el pronóstico de los pacientes.

Sin embargo el panorama cambió en año 2001 con la introducción del inhibidor de tirosina cinasa que se demostró que bloquea la interacción de proteína quimérica BCR-ABL con el trifosfato de adenosina impidiendo la proliferación de celular del clon maligno, siendo así un enfoque dirigido contra en mecanismo fisiopatológico de la enfermedad, mejorando ampliamente la sobrevida global a 10 años que se rondaba en 20% en los datos históricos a más del 80% reportados en estudios recientes.

Imatinib desarrollado por Novartis aprobado en el año 2001 para todas la fases de la leucemia mieloide crónica, corresponde a la primera generación de inhibidor de tirosina cinasa, luego en el año 2006 de desarrollo la segunda generación de inhibidores de tirosina cinasa que corresponde a dasatinib elaborado por la compañía Bristol-Myers y a nilotinib fabricado por la compañía Novartis; inicialmente ambos medicamentos tuvieron aprobación en segunda línea de tratamiento o los pacientes que no toleraron el uso de imatinib, sin embargo en año 2011 la FDA y la EMA aprobaron el uso de ambos medicamentos en primera línea de tratamiento, durante el año 2013 se agrega un tercer medicamento a los inhibidores de segunda generación; bosutinib, molécula desarrollado por Pfizer, que recibió aprobación para todas las fases de la LMC en segunda línea de tratamiento. Ese mismo año se desarrolló por la farmacéutica ARIAD el medicamento ponatinib que corresponde a la tercera generación de los inhibidores de tirosina cinasa recibió aprobación para todas la fases de la LMC en segunda línea de tratamiento y en aquellos pacientes que presenten resistencia a imatinib debido a la mutación T315I ¹⁶

La eficacia del tratamiento se ha medido con las tasas de respuesta molecular temprana a los 3 meses correspondientes a la presencia de transcritos de BCR-ABL en sangre periférica <10%, así en los pacientes en los que se logran

moleculares tempranas presentaban más probabilidades de lograr respuesta moleculares profundas.

Así las respuesta al tratamiento tienen diferentes estadios que se expresan en la tabla 4 y 5, la primera respuesta en obtenerse es la respuesta hematológica en la cual se revierte la hiperleucocitosis, trombocitosis, presencia de células inmaduras, esplenomegalia y síntomas asociados, posterior se presenta la respuesta citogenética la cual hace referencia al número células de la médula ósea que estando en metafase se someten a Bando cromosómico G que presentan el cromosoma Filadelfia, luego la respuesta molecular representa la cantidad de transcritos BCR-ABL presentes en médula ósea o sangre periférica determinados por la reacción cadena polimerasa transcriptasa reversa (RT PCR) que según la escala logarítmica en que se exprese la prueba así será la sensibilidad para determinar menores cantidades de transcritos de BCR-ABL como podemos observar en la tabla 5

TABLA 4:
TIPOS RESPUESTA EN LMC

DEFINICIÓN DE RESPUESTA	
RESPUESTA HEMATOLÓGICA COMPLETA	RESPUESTA CITOGENÉTICA
Ausencia de síntomas de LMC	Respuesta completa: 0% células Ph
Leucocitos $<10 \times 10^9$ cel/L	Respuesta parcial: $< 35\%$ células Ph
Basófilos $<5\%$	Respuesta menor: 36-65% células Ph
Plaquetas $<450 \times 10^9$ cel/L	Respuesta mínima: 66-95% células Ph
Ausencia de células inmaduras, promielocitos o metamielocitos en sangre periférica	Respuesta nula: 96-100% células Ph
Ausencia de esplenomegalia	

Ph: porcentaje de células que expresan cromosoma Filadelfia detectado por citogenética (tomado de la sociedad argentina de hematología)¹²

**TABLA 5: CLASIFICACIÓN
DE RESPUESTA MOLECULAR**

RESPUESTA MOLECULAR		
BCR-ABL	RESPUESTA MOLECULAR	COPIAS DEL GEN ABL
<0.001% ó indetectable	RM 5.0	>100,000
<0.0032% ó indetectable	RM 4.5	>32,000
<0.01 ó indetectable	RM 4.0	>10,000
0.1-0.01 %	RM mayor	
1-0.1%	RM menor	
10-1%	RM mínima	
>10%	RM nula	

BCR-ABL: porcentaje de transcritos de BCR-ABL medidos a través RT-PC (tomado de la sociedad argentina de hematología)¹²

En este sentido se ha desarrollado un sistema valoración a la respuesta al tratamientos con los inhibidores de tirosina cinasa en el que se toma en cuenta el tipo respuesta contra el tiempo desde el diagnóstico como se expresa en la tabla 6

A través de las definiciones de respuesta al tratamiento, en la era de los inhibidores de tirosina cinasa se pudo estandarizar el los diferentes estadios de respuesta durante el tiempo desde el inicio del inhibidor de tirosina cinasa produciendo los objetivos terapéuticos, los cuales han servido de base para cambiar dosis o tipo de inhibidor de tirosina cinasa con el propósito de detener la progresión de la enfermedad tempranamente y mejorar la sobrevida de los pacientes.

**TABLA 6:
CLASIFICACIÓN DE RESPUESTA CLINICAS**

HITOS DE RESPUESTA	EXPRESADOS COMO PORCENTAJE DE TRANSCRITOS DE BCR-ABL Y CÉLULAS CROMOSOMA FILADELFIA		
MOMENTO	ÓPTIMO	ADVERTENCIA	FALLA
0 meses	no aplica	puntuación ETLS de alto riesgo y/o anormalidades cromosómicas adicionales	no aplica
3 meses	BCR-ABL <10% y/o Ph <35%	BCR-ABL >10% y/o Ph 36-95%	falta respuesta hematológica y/o Ph >95%
6 meses	BCR-ABL <1% y/o Ph 0%	BCR-ABL >1-10% y/o Ph 1-35%	BCR-ABL >10% y/o Ph >35%
12 meses	BCR-ABL <0.1%	BCR-ABL >0.1-1%	BCR-ABL >1% y/o Ph >0%
Cualquier momento	BCR-ABL <0.1%	BCR-ABL >0.1-1% ó pérdida de respuesta molecular completa después de haberla logrado	BCR-ABL >1% ó resistencia medicamentosa, anormalidades cromosómicas adicionales

BCR-ABL: porcentaje de transcritos medidos por RT-PCR, Ph: porcentaje células que expresan cromosoma filadelfia medidos por citogenética (tomado de la sociedad argentina de hematología)¹²

Con el uso de imatinib con tratamiento de primera línea en los pacientes con LMC fase crónica, se ha logrado que la esperanza de vida de los pacientes sea equiparable con la población en general, consiguiendo tasas de respuesta moleculares profundas en 80% de los pacientes con toxicidades aceptables en 20 años de uso del medicamento.

Sin embargo debido a mutaciones de resistencia en el dominio quinasa de unión a imatinib, que hacen que la terapéutica con imatinib fracasara, se desarrollaron los inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación como opción terapéutica en dichos escenarios

Además de factor de resistencia los inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación logran respuestas moleculares tempranas mayores en comparación con imatinib¹⁷

El desarrollo de los inhibidores de tirosina cinasa de segunda y tercera generación con respuesta clínicas y moleculares más rápidas en comparación al imatinib ha llevado a palestra su uso como tratamiento de primera línea en los pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica, bajo la premisa que la superioridad en las respuesta tempranas estuviera en relación con una sobrevida más prolongada, lo que dio origen a ensayo clínicos para determinar este punto, en la tabla 7 se describen los principales ensayos clínicos que comparan sobrevida.

TABLA 7:
COMPARACIÓN SOBREVIDA

ESTUDIO	DOSIS (mg)	TOTAL	EDAD MEDIA (AÑOS)	SUPERVIVENCIA 5 AÑOS (%)	SUPERVIVENCIA 10 AÑOS (%)	TIEMPO OBSERVACIÓN (AÑOS)
CML-IV	imatinib 400-800	1,536	53	90	82	9.5
IRIS	imatinib 400	553	50	89	83.3	10.9
MDACC	imatinib 400	70	48.3	NA	80	9.9
	imatinib 800	201		NA	84	
French Spirit	imatinib 400-600	787	51	NA	85	10
ENESTnd	imatinib 400	283	46	92%	88.3	10
	nilotinib 600	282	47	94	87.6	
Dasision	imatinib 400	260	49	90	NA	5
	dasatinib 100	259	46	91		

Tomado de la actualización del EHA 2020¹⁷

Los estudios fundamentales de los diferentes inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación demostraron la superioridad de estos sobre el imatinib en primera línea, sin embargo no existía un estudio que valorará la eficacia entre los diferentes inhibidores de segunda generación entre si, por ésta razón en abril del año 2021 se publicó un metanálisis para valorar la eficacia entre los distintos inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación, este metanálisis tomó en cuenta los estudios BFORE (bosutinib), ENESTnd(nilotinib) y Dasision(dasatinib), el objetivo principal del estudio fue determinar la eficacia del tratamiento medida por las respuesta molecular mayor y respuesta molecular profunda a los 24 meses, y en los resultados no se encontró diferencias estadísticamente significativas en las respuestas entre los inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación¹⁷

Otro metaanálisis publicado en junio 2020 tomó en cuenta el imatinib contra los inhibidores de tirosina cinasa de segunda y tercera generación en el tratamiento de primera línea en los pacientes con diagnóstico de reciente de leucemia mieloide crónica, este metanálisis demostró que los que inhibidores de segunda y tercera generación logran mejores respuestas clínicas, pero se asociaron a más efectos adversos en comparación con imatinib y se concluyó en base a la evidencia actual que los pacientes con recién diagnosticados con leucemia mieloide crónica sin comorbilidades se recomienda iniciar tratamiento con inhibidor de segunda o tercera generación y que los pacientes con nuevo diagnóstico de leucemia mieloide crónica que tenían comorbilidades asociadas se pueden beneficiar del mejor perfil de seguridad del imatinib¹⁶

Es innegable la mayor potencia de los inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación en cuanto a las respuestas clínicas más rápidas, sin embargo la sobrevida a 5 y 10 años en ensayos aleatorizados es similar a la del imatinib en primera línea de tratamiento, además su uso se acompaña efectos adversos más significativos clínicamente como los derrames pleurales que se presentaron en 25% de los pacientes manejados con dasatinib y los eventos cardiovasculares graves con un aumento lineal de un 25% a 10 años en los pacientes manejados con nilotinib^{17,18}

Por tanto la elección del inhibidor de tirosina cinasa está determinada no solo por la eficacia del medicamento, sino también por condiciones adicionales tales como tolerabilidad general, el perfil de seguridad específico y el coste de cada medicamento^{19,20}

Además de eficacia y perfil de seguridad de los diversos inhibidores de tirosina cinasa hay que considerar además el precio de los medicamentos al momento de iniciar la terapéutica, por ejemplo en año 2001 cuando se inicia la era de imatinib el costo anual del tratamiento en estados unidos era cercano a los \$30,000 dólares americanos, sin embargo al año 2013 el costo anual del tratamiento de imatinib alcanzó la cifra de \$90,000, y el precio de dasatinib y nilotinib sobre pasa la barrera de los \$100,000²⁰

Sin embargo a partir de 2014 Novartis pierde la patente de imatinib, iniciando así la aparición de imatinib genérico, el cual posee una eficacia y perfil de seguridad similar al fármaco original pero a un costo mucho menor, si bien dasatinib y nilotinib han demostrado superioridad sobre imatinib cuando se utilizan marcadores sustitutos tempranos hay poca variación en comparación a la sobrevida global a 5 y 10 años, lo que hace que el imatinib sea una opción aceptable con una relación costo-beneficio favorable en comparación a los inhibidores de segunda y tercera generación^{20, 21}

La falla terapéutica puede deberse a diversos fenómenos como un cumplimiento deficiente del medicamento, sin embargo un tercio de los paciente resistente al tratamiento de LMC en fase crónica se debe a mutaciones, y que puede llegar hasta dos tercios en los pacientes con fase acelerada y crisis blásticas resistentes. De considerarse además que la resistencia puede estar relacionada la ganancia de anomalías cromosómicas adicionales y la activación de vías independientes de BCR-ABL, por lo anterior en los pacientes que presenten pérdida de respuesta molecular o progresión de enfermedad se benefician de búsqueda de mutaciones más frecuentes con el fin de realizar un cambio de inhibidor de tirosina cinasa a la brevedad posible y revertir así la historia natural de la LMC¹⁶

TABLA 8:
TIPOS DE MUTACIÓN

MUTACIÓN	OPCION TERAPUETICA
T315I	Ponatinib
F317L/V/I/C, T315A	Nilotinib, bosutinib o ponatinib
V299L	Nilotinib o ponatinib
Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Dasatinib, bosutinib o ponatinib

Por tanto en un paciente en el que no se logre los objetivos en las respuesta moleculares o en lo que después de lograr una respuesta molecular completa se pierde, luego de descartar un incumplimiento del tratamiento se debe realizar estudio mutacionales para descartar la resistencia a imatinib y cariotipo para detectar anomalías cromosómica adicionales que también pueden condicionar una falla terapéutica del tratamiento de inhibidores de tirosina cinasa²².

En base a esta premisa se ha desarrollado el estudio DASECERN fase 2 el cual demostró que los el cambio de imatinib a dasatinib en los pacientes que no lograba una respuesta óptima a 3 meses mejoró las respuesta moleculares profundas²³

Se ha reportado resistencia a Imatinib como tratamiento de primera línea en un 15% de los pacientes y un 10% son intolerantes, y los datos de la literatura sobre el cambio a un tratamiento de segunda generación generalmente han apuntado a un peor resultado resultado en los pacientes resistentes en comparación con los que cambiaron debido a intolerancia²⁴

Si se observa en un paciente que previamente había logrado una respuesta molecular completa tiene un un aumento de 1 logaritmo o 5 veces en el número de transcripciones de BCR-ABL, el examen debe repetirse en 1 a 3 meses y, si se confirma, debe repetirse repetirse una médula ósea, si se corrobora la pérdida de respuesta citogenética se debe determinar estado mutacional del dominio quinasa de BCR-ABL, para valorar opciones terapéuticas en segunda línea²⁵

La innegable mejoría en las respuesta moleculares en cualquier punto temporal con los inhibidores de tirosina cinasa en comparación con imatinib no se acompañado al momento con mejoría en la sobrevida global, sin embargo se necesitan más estudios con un seguimiento más prolongado para establecer los resultados a largo plazo en términos respuesta moleculares profundas relacionadas a aumento en sobrevida global.²⁶

PERSPECTIVA A FUTURO

En los pacientes con leucemia mieloide crónica han alcanzado una sobrevida comparable con la población general, lo que conlleva un aumento en el tiempo de la medicación con inhibidores de tirosina cinasa que representan un alto costo para el sistema de salud.

En los últimos años se ha investigado la posibilidad de suspender la medicación en los paciente que alcancen respuestas moleculares profundas por más de 2 años donde se ha observado un 39% de recaídas en estos pacientes, sin embargo al haber recaída se ha logrado nuevamente obtener respuesta molecular, pero hay datos suficientes para una segunda suspensión del inhibidor de tirosina cinasa, no existe un marcador confiable para la suspensión de la medicación, aunque se han informado tasas de éxito más alta con una duración más prolongada de la terapia inhibidor tirosina cinasa y una respuesta molecular de mayor duración antes de interrumpir el tratamiento^{27,28,29,30}

ACTIVIDADES A REALIZAR PROMOCION EN SALUD

PROMOCIÓN	Capacitar a personal de diferentes niveles de atención sobre síndromes mieloproliferativos
PREVENCIÓN	Progresión a fase acelerada o blástica debido diagnóstico tardío
DETECCIÓN	Capacitar personal para sospechar diagnóstico con un hemograma que reporte hiperleucocitosis con formas maduras
DIAGNÓSTICO	Asegurar presencia en el sistema de salud público de PCR y cariotipo para diagnóstico oportuno
TRATAMIENTO	Asegurar existencia de inhibidores de tirosina cinasa de primera, segunda y tercera generación
CONTROL	proporcionar existencia de PCR, cariotipo y estado mutacional de BCR-ABL en las consultas de seguimiento de los pacientes
REHABILITACIÓN	Realizar articulación con servicio de trabajo social y psicología para atención integral de los pacientes
SEGUIMIENTO	Asegurar la asistencia a través del servicio de trabajo social de los pacientes a sus consultas de seguimiento

CONCLUSIONES

- La leucemia mieloide crónica corresponde a trastorno mieloproliferativo de células troncales, en la cual el cromosoma Filadelfia y proteína quimérica BCR-ABL es el mecanismo fisiopatológico de la aparición de la enfermedad^{1,3,4,7}
- La sobrevida global a 5 y 10 años con imatinib es discretamente menor que la alcanzada con los inhibidores de tirosina cinasa.¹⁴⁻¹⁶
- Los inhibidores de tirosina cinasa de segunda y tercera generación son más eficaces en cumplimiento de respuesta molecular temprana en comparación con imatinib.^{11,12,15,16,17}
- Dasatinib y Nilotinib se han asociado a la ocurrencia de derrames pleurales y enfermedad cardiovascular importante, respectivamente, por lo que debe considerarse la comorbilidad de los pacientes al momento de iniciar un inhibidor de tirosina cinasa en particular.^{11,12,15,16,17}
- La obtención de respuesta molecular temprana en los inhibidores de segunda y tercera generación no se acompañó de un aumento espectacular en la sobrevida global a 5 y 10 años en comparación a las obtenidas con imatinib.¹⁴
- Imatinib puede ser de elección en paciente con LMC de diagnóstico reciente que además se acompañe de comorbilidades.^{11,12,15,16}
- En un paciente que es catalogado como falla terapéutica a los inhibidores de tirosina cinasa es mandatorio un estudio citogenético y determinación mutacional de BCR-ABL.^{10,11,12,14.}

RECOMENDACIONES

- 1) Establecer políticas de salud que permitan realización de estudios citogenéticos y cariotipo al momento del diagnóstico.
- 2) Establecer estado mutacional del BCR-ABL en todo paciente que muestre resistencia al tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa.
- 3) Asegurar el acceso oportuno a segunda y tercera línea de tratamiento en los pacientes con falla terapéutica.
- 4) Lograr adecuada articulación con primer nivel de atención que permita seguimiento adecuado del paciente para evitar abandono de tratamiento
- 5) Capacitar a personal de salud de primer y segundo nivel de atención con el fin de evitar retrasos en el diagnóstico

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Claudia Mera Reina, Angelica Roa Lara, Sandra Ramirez Clavijo, "Células madre hematopoyéticas, generalidades y vías implicadas en su auto renovación", revista ciencias de la salud, Bogotá, junio 2007: 67-68.
2. Sandra Phino, Paul S. Frenette "Haematopoietic stem cell activity and interaction with the niche", Nat Rev Mol Cell Bio. 2019 May; vol 20(5): pag;303-320.
3. Krzysztof Szade, Gunsagar S. Gulati, Charles K.F Chan "Where hematopoietic stem cells live: The bone marrow niche" Antioxidants and Redox signaling, 2018, volumen 29, number 2.
4. Masanabu Kitagawa, Morito Kurata, Lichiroh Onishi, Kohuel Yamamoto "Bone marrow niches in myeloid neoplasms", Pathology International, octubre 2019.
5. Franzisca Paul, Ya'ara Arkin, Amir Giladi, Diego Adhemar "Transcriptional heterogeneity and lineage commitment in myeloid progenitors" Cell December 2015; pag1663-1667
6. Carolien M. Woolthius, Christopher Y. Park "Hematopoietic stem/progenitor cell commitment to the megakaryocyte lineage" Blood 2016; vol;34;pag; 1242-1248.
7. Ernest Beutler, Marshall A. Lichtman, Barry S. Coller, Thomas J. Kipps (2007). Hematología Williams sexta edición capítulo 60, pag 785-815, Madrid, España.
8. VS hoffmann, M Baccarani, J Hasford, D Lindoerfer, S Burgstaller, D Sertic, P costea "The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristic of 2904 CML patients in 20 european countries" Leukemia 2015 vol; 29: pag; 1336-1343.
9. Martin Höglund, Frederick Sandin, Bent Simonsson "Epidemiology of chronic myeloid leukemia: an update" Annals Hematology 2015vol;94:pag;241-247.
10. Aritgas Carmen, Melo Angelica, Roa Juan Carlos, Roa Ivan, Quijada Ingrid, Vittini et al. "TRANSCRIPTOS DE FUSIÓN DEL GEN BCR/ABL EN

PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA" Int. J. Morphol 2003: vol;25;pag; 205-209.

11. Philip A Thompson, M.B.B.S, Hagop Kantarjian and Jorge E Cortes “ Diagnosis and treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015” Mayo clin Proc. 2015: vol 90(10): pag; 1440-1454.
12. Beligoy Luis, Bendeck Georgina, Bengio Raquel, Bullorsky Laura , Enrico Alicia, Francshi Erica, Larripa, Irene, “Guia diagnostico y tratamiento leucemia mieloide cronica” Sociedad argentina hematología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2019;vol 8; pag; 462-479.
13. Erico Sato, Nori Iriyama, Michihide Tokuhira, Tomoiku Takaku, Maho Ishikawa, Tomonori Nakazato, Ke-ji Sugimmoto “The EUTOS long-term survival score predicts disease-specific mortality and molecular responses among patients with chronic myeloid leukemia in a practice-base cort” Cancer medicine, september 2020, vol 01;pag;1-9.
14. Massimo Breccia, Patrizia Pregno, Fausto Castagnetti, Massimiliano Bonifacio, Mario Tiribelli, Antonella Gozzini, Anna Rita Scortechini, Luigiana Luciano, Bruno Martino, Fabio Stagno, Giovanni Caocci, Gaetano La Barba, Michile Pizzuti, Giovanino Ciccone, Giuseppe Saglio, Giorgina Specchia “Eutos long-term survival score discriminates different Sokal score categories in chronic myeloid leukemia patients, showing better survival prediction. Analysis of the GIMEMA CML observational study” Leukemia vol;35: pag; 1814-1816.
15. Joerg Hasford, Michelle Bacarani, Verena Hoffmann, Joelle Ghilot, Susanne Sausele, Gianantonio Rosti, Francois Guilhot, Kimmo Porkka, Gert Ossenkoppele, Doris Lindoerfer, Bengt Simonsson, Markus Pfirmman, Rudiger Helhmann “ Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score” Blood 2011: vol,:118: pág: 686-692.
16. Claudia Vener, Rita Banzi, Federico Ambrogui, Annalisa Ferrero, Giuseppe Saglio, Gabriella Pravettoni, Milena Sant “First-line Imatinib vs second -and third-generation TKIs for chronic phase CML: a systematic review and meta-analysis” The american society of hematology, june 2020 DOI 10.1182/bloodadvances.2019001329.
17. Rüdiger Hehlmann “Chronic myeloid leukemia in 2020” HemaSphere 2020 vol 4; pag; 468-470 <http://dx.doi.org/10.1097/>
18. Timothy P. Hughes, Pierre Laneuville, Philippe Rousselot, David S. Snider, Delphine Rea, Neil P. Shah, David Paar, Elisabetta Abruzzese, Andreas Hochhaus, Jeffrey H. Lipton, Jorge Cortez “ Incidence, outcomes and risk

factors of pleural effusion in patients receiving dasatinib therapy for Philadelphia chromosome-positive leukemia” *Haematologica* 2019; vol 104; pag: 93-101.

19. Bogdan Muresan, Carla Mamolo, Joseph C. Capelleri, Erick Leip, Andrea Viqueira, Bart Heeg “An indirect comparison between bosutinib, nilotinib y dasatinib in first-line chronic phase chronic myeloid leukemia” *Current medical research and opinion* 2021; vol 37; pag;801-809, DOI: 10.1080/03007995.2021.1896489.
20. Elias J. Jabbour, Hagop Kanterjian “CME information: Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management” *American journal of hematology* 2014 vol.89, No.5.
21. Fatemeh Mohammad, Mohammad Shafiei, Dlnya Assad, Golale Rostami, Mohammad Hamid, Ali Mohammad Foroughmand “Impact of ABCB1 gene polymorphisms and smoking on the susceptibility risk of chronic myeloid leukemia and cytogenetic response” *Irian biomedical journal* 2021; vol. 25(1); pag.:54-61.
22. Dennis Lund Hansen, Sigbjorn Berentsen, Bruno Fattizzo, Pernille Lund Hansen, Wilma Barcellini, Henrik Frederiksen “ Survival of chronic myeloid leukemia patients in comparison to the general population in the tyrosine kinase inhibitors era: A US population-based study” *American journal of hematology* 2021; vol. 96(7): pag. 265-268.
23. Jorge E. Cortez, Qian Jiang, Jianxiang Wang, Jianyu Weng, Huanling Zhu, Xiaoli Liu, Andreas Hchhaus, Dong-Wook Kim, Jerald Radich, Michael Savona, Patricia Martin-Regueira, Oumar Sy, Renuka Gurnani, Giuseppe Saglio “Dasatinib vs imatinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) who have not achieved an optimal response to 3 months of imatinib therapy: DASCERN randomized study” *Leukemia* 2020;vol 34: pag. 2064-2073.
24. Emilia Scalzulli, Giovanni Caocci, Fabio Efficace, Lorenzo Rizzo, Gioia Colafigli, Alessio Di Prima, Sara Pepe, Danilo Alunni Fagatelli, Ida Carosino, Daniela Diverio, Roberto Latagliata, Giorgio La Nasa, Maurizio Martelli, Robin Foa, Massimo Breccia “Real life comparison of nilotinib versus dasatinib as second-line therapy in chronic phase chronic myeloid leukemia patients” *Annals of Hematology* 2021; vol 100; pag. 1213-1219.

25. Elias Jabbour, Hagop Kantarjian “ Chronic myeloid leukemia: 2012 update on diagnosis, monitoring and management” American journal of hematology 2012, vol. 87: pag. 1038-1045.
26. Ronit Gurion, Pia Raanani, Liat Vidal, Avi Leader, Anat Gafter, Gvili “First line treatment with newer tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia associated with deep and durable molecular response-systematic review and meta-analysis” Acta oncologica, vol.,; 55; pag; 1077-1083.
27. Jerald P. Radich, Andreas Hochhaus, Tamas Masszi, Andrezj Hellman, Jesper Stentoft, Maria T. Gomez, J. Valentin Garcia, Eibhlin Conneally, Philipp D. Le Coutre, Norbert Gatterman, Bruno Martino, Susane Saussele, Francis J. Giles, David M. Ross, Paola Aimone, Sai Li, Ksenia Titorenko, Giuseppe Saglio “Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia: 5 year update of the ENESTfreedom trial” Leukemia 2021; vol; 35: pag; 1344-1355.
28. Susanne Saussale, Rudiger Helhmann, Alice Fabarius, Sabine Jeromin, Ulrike Proetel, Sebastien Rinadelti, Katherina Kolhbrener, Herman Einsele, Christiane Falge, Lothar Kanz, Andreas Neubauer, Michael Kneba, Frank Stegelman, Michael Pfreunds Schuh, Cornelius Waller, Elisabeth Oppliger, Dominic Heim, Stefan Krouse, Joerg Hasford, Markus Pfirmann, Martin Muller, Andreas Hochhaus, Michael Lauseker “ Defining therapy goals for major molecular remission in chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML IV study” Leukemia 2018; vol 32: pag 1222-1228
29. Noriyoshi Iriyima, Yoshihiro Hatta, Sumiko Kobayashi, Yoshihito Uchino, Katsuhiko Miura, Daisuke Kurita, Hitomi Kodaira, Mitsuro Inoue, Masami Takei “ The european treatment and outcome study score is associated with clinical outcomes and treatment response following european leukemiaNet 2013 recommendations in chronic phase chronic myeloid leukemia” The japanese society of hematology 2014; vol; 100; pag; 379-385.
30. Hagop Kantarjian, Timothy Hughes, Richard Larsson, Dong-Wok Kim, Surapol Issaragrisil, Philipp le Coutre, Gabriel Etienne, Carla Boquimpani, Ricardo Pasquine, Richard Clark, Viviane Dubruille, Ian Flinn, Ewa Medras, Maria Zanicheli, Israel Bendit, Giuseppe Saglio, Andreas Hochhaus “ Long-term outcomes with frontline nilotinib vs imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-years analysis” Leukemia 2021; vol; 35; page; 440-453