



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN**

Impacto de las alteraciones citogenéticas adicionales en el comportamiento  
clínico de los pacientes mexicanos con Leucemia Mieloide Crónica

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
HEMATOLOGÍA**

PRESENTA:

**DRA. KATHERINEE MORALES CHACÓN**

TUTOR

**DRA. ELENA JUVENTINA TUNA AGUILAR**

Ciudad de México, Julio de 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# CONTENIDO

	PAG
<b>Agradecimientos</b>	<b>1</b>
<b>Abreviaturas</b>	<b>2</b>
<b>Resumen</b>	<b>3</b>
<b>I. Introducción</b>	<b>5</b>
<hr/>	
<b>Marco teórico</b>	<b>5</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>10</b>
<b>Justificación</b>	<b>11</b>
<b>Pregunta central</b>	<b>12</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>12</b>
<b>Objetivos</b>	<b>13</b>
<b>II. Metodología</b>	<b>14</b>
<hr/>	
Diseño del estudio	
Población de estudio	
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Recolección de datos	
Datos y definiciones	
Variables operacionales	
Desenlaces clínicos	
Análisis de datos	
Implicaciones éticas	
<b>III. Resultados</b>	<b>20</b>
<hr/>	
<b>IV. Discusión</b>	<b>27</b>
<hr/>	
<b>V. Conclusiones</b>	<b>32</b>
<hr/>	
<b>VI. Referencias</b>	<b>33</b>
<hr/>	
<b>VII Anexos</b>	<b>37</b>
<hr/>	

<b>LISTA DE TABLAS</b>	<b>PAG</b>
<b>TABLA 1.</b> Características basales	<b>20</b>
<b>TABLA 2.</b> Análisis univariado	<b>22</b>
<b>TABLA 3.</b> Análisis multivariado	<b>23</b>
<b>TABLA 4.</b> Datos clínicos y demográficos de pacientes con ACAs	<b>25</b>

#### **LISTA DE FIGURAS**

<b>FIGURA 1.</b> SLP y SLF en pacientes con ACAs y sin ACAs	<b>24</b>
<b>FIGURA 2 A Y B.</b> SLP y SLF en pacientes con anomalías citogenéticas en células Ph-, ACAs y sin ACAs	<b>26</b>

## **AGRADECIMIENTOS**

*“Con relación a todo, den gracias” (1 Tesalonicenses 5:18)*

*A mi esposo y mi familia, por su generosidad, comprensión y cariño; por enseñarme a ser valiente y no permitirme claudicar en los momentos difíciles, sin duda han sido el pilar fundamental para mi formación académica y profesional*

*A cada docente del Departamento de Hematología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, principalmente a la Dra. Christianne Bourlon de los Ríos por su contribución con su importante experiencia y calidad humana a mi formación como Hematóloga.*

*A todos mis compañeros de residencia quienes fueron parte fundamental de mi proceso de crecimiento personal y profesional.*

*A la Doctora Elena Tuna, mi tutora de tesis, por su voto de confianza para llevar a cabo este trabajo. Gracias por su paciencia, orientación, y dedicación durante la realización de este proyecto de investigación.*

*Al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y sus pacientes, que me permitieron crecer no sólo en el ámbito profesional sino en el ámbito moral, sin lugar a dudas el instituto es uno de los mejores escenarios para el aprendizaje y formación integral de todo especialista*

## ABREVIATURAS

**LMC:** Leucemia Mieloide Crónica

**ACA:** Alteración citogenética adicional

**FC:** Fase crónica de la LMC

**FA:** Fase acelerada de la LMC

**IM:** Imatinib

**ITK:** inhibidor de tirosina cinasa

**Hb:** Hemoglobina

**RHC:** Respuesta hematológica completa

**RCg:** Respuesta citogenética

**RCgC:** Respuesta citogenética completa

**RCgP:** Respuesta citogenética parcial

**RCgm:** Respuesta citogenética mínima

**Anor Cg no Ph+:** anormalidades citogenéticas en células Filadelfia negativas

**Ph+:** cromosoma Filadelfia

**ELN:** European LeukemiaNet

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**SG:** Supervivencia global

**SLE:** Supervivencia libre de enfermedad

**SLF:** Supervivencia libre de falla

**INCMNSZ:** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

## RESUMEN

### Introducción

Las alteraciones citogenéticas adicionales (ACAs) se presentan en células Filadelfia positivas (Ph+) de pacientes con leucemia mieloide crónica. Se ha reportado su presencia en 10%, 30% y 90% de las fases crónica, acelerada y blástica. Se asocian a mayor falla a tratamiento, progresión a leucemia aguda y mortalidad. Actualmente, no existen datos en población latinoamericana. El objetivo de este estudio fue analizar el impacto de las ACAs en el comportamiento clínico y pronóstico de pacientes mexicanos con LMC.

### Metodología

Estudio de cohorte retrospectivo, que incluyó pacientes  $\geq 17$  años con diagnóstico de LMC, tratados con imatinib y seguidos con estudios citogenéticos en el INCMNSZ. Se definieron 2 grupos para establecer comparaciones de acuerdo a la presencia o ausencia de ACAs.

### Resultados

Se incluyeron 97 pacientes. En 30 (30.1%) se identificó la presencia de ACAs; 20% al diagnóstico y 80% durante el seguimiento. El 90% emergieron en fase crónica. No existieron diferencias significativas en las características basales entre ambos grupos. En cuanto a desenlaces clínicos: la tasa de RCgC al último seguimiento (16.5% vs 59.8%  $p < .001$ ), SLP a 10 años (76% vs 95%;  $p=.009$ ) y SLF a 10 años (16% vs 73%;  $p < .001$ ) fueron significativamente inferiores en pacientes con ACAs. El análisis multivariado confirmó a la presencia de ACAs como factor pronóstico independiente para menor SLP (HR 8.9; IC 95% 1.35-

58.4;  $p= 0.023$ ) y SLF (HR 3.7; IC 95% 1.54-8.58;  $p=0.003$ ). Se observaron otras alteraciones citogenéticas en células Ph- en el 24.7% al comparar su impacto con el grupo de ACAs, no se asociaron a peores desenlaces.

### **Conclusiones**

Este es el primer reporte que confirma el impacto adverso de las ACAs en una población latinoamericana con LMC. Las alteraciones cromosómicas que se presentan en células ph- no parecen conferir mal pronóstico en pacientes con RCgC.

## INTRODUCCIÓN

### I. Marco Teórico

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia hematológica que se caracteriza por la presencia de la translocación balanceada a nivel de los brazos largos de los cromosomas 9 y 22,  $t(9;22)(q34;q11.2)$ , la cual conduce a la formación del oncogén BCR-ABL1. La proteína disfuncional producida por este oncogén es un tipo de tirosincinasa citoplásmica, que es constitutivamente activa y se ha asociado con la oncogénesis de esta enfermedad (1,2)

La incidencia de la LMC es de 1-2 casos por cada 100.000 adultos en USA, y en México es de aproximadamente 0.8-1.4 casos por cada 100.000 adultos, con un ligero predominio en el género masculino. Representa el 15% de los casos nuevos de leucemia en adultos (3). En los países en desarrollo la mediana de edad al diagnóstico es de 55 a 60 años y menos del 10% de los casos ocurre en menores de 20 años (4)

La LMC se presenta en 3 diferentes fases: crónica (FC), acelerada (FA) y blástica (FB). La mayoría de los pacientes se diagnostica en la fase crónica (90%), 3.5% en fase acelerada y tan solo un 2.5% en fase blástica. (5) Estas dos últimas fases se consideran etapas avanzadas de la enfermedad y aquellos pacientes diagnosticados inicialmente en fase crónica, eventualmente progresarán a estos estadios, en un periodo de 3 a 5 años si no reciben tratamiento. (5,6)

Respecto al tratamiento, los inhibidores de tirosina cinasa (ITK) se han convertido en la piedra angular del manejo de la LMC, permitiendo mejorar las tasas de respuesta y de supervivencia global (86% y 82% respectivamente) con la consecuente reducción en la mortalidad y mejoría de la calidad de vida de los pacientes (6, 7,8)

En la actualidad existen 3 diferentes tipos de ITKs, catalogados como de primera (imatinib), segunda (nilotinib y dasatinib) y tercera generación (ponatinib y bosutinib). Los de segunda generación, han demostrado inducir respuestas citogenéticas y moleculares más tempranas y profundas en comparación con el Imatinib (IM). (9,10) Sin embargo, independiente del ITK elegido como primera línea, las fallas al tratamiento se presentan en un 7-10% con progresión a fases avanzadas de la enfermedad en un 5-7% de los casos (10, 11, 12)

Se han descrito múltiples factores asociados a falla terapéutica, dentro de los cuales destacan: mutaciones que confieren resistencia a ITKs, y la presencia de alteraciones citogenéticas adicionales (ACAs) .(13, 14, 15) .

Las ACAs son alteraciones cromosómicas adicionales presentes en las células Ph+, que representan la inestabilidad cromosómica que genera la presencia continua del cromosoma Filadelfia (15). Se caracterizan por tener un comportamiento heterogéneo y una frecuencia de presentación variable. (15,16)

Al diagnóstico y en FC se presentan en un 10%, aumentando su frecuencia hasta un 30% a 90% en FA y FB respectivamente (17,18).

Debido a que constituyen una constelación de anormalidades que surgen al azar, la información en relación a su impacto sobre el curso y pronóstico de la LMC aún es contradictoria (19).

En el 2007 la European LeukemiaNet (ELN) propuso una clasificación de las ACAs de acuerdo a su frecuencia de presentación, definiendo dos grupos: las de ruta “mayor” donde se incluyeron las ACAs más frecuentes (trisomía 8, doble cromosoma Filadelfia, isocromosoma 17(i17)(q10), trisomía 19 y citogenética compleja); y las de ruta “menor”, incorporando las menos frecuentes (trisomía 21, t(3;12), t(4;6), t(2;16), y t(1;21)). Adicionalmente, se observó que las ACAs de ruta “mayor” y no las de ruta “menor”, se presentaban más comúnmente durante progresión de la enfermedad y se asociaban a falla terapéutica a ITKs, confiriendo un peor pronóstico (5,6). Sin embargo, estudios posteriores cuestionaron esta clasificación al describir que ciertas ACAs de ruta “menor” como las alteraciones del cromosoma 3 y del cromosoma 11q23, se asociaban a resistencia a ITKs y menor supervivencia global, mientras que otras de ruta “mayor” como doble Ph+ y la trisomía del 8, al presentarse de forma individual, no se asociaban a desenlaces desfavorables (20, 21, 22)

Wang y colaboradores en 2016, propusieron un nuevo sistema de clasificación de las ACAs de acuerdo al riesgo citogenético con la finalidad de evaluar

objetivamente su impacto individual en el pronóstico de la LMC. De esta forma, las ACAs fueron categorizadas en 2 grandes grupos; las alteraciones incluidas en el grupo 2 (i17, 3q26, -7/del 7 y citogenética compleja) se asociaron a menor respuesta a tratamiento y menor supervivencia global (SG) desde su emergencia en comparación con las ACAS del grupo 1 (trisomía 8, extra Ph, -Y) que se asociaron a un pronóstico más favorable (23)

Más recientemente, Gong Z y col, investigaron el impacto de los diferentes tipos de ACAs en la progresión a FB de la LMC y encontraron diferencias significativas entre las ACAS respecto al tiempo de latencia desde la emergencia de la ACA a la transformación a FB. (24,25, 26), por lo que propusieron su estratificación en un modelo de 4 grupos de riesgo: Riesgo alto (alteraciones del 3q26.2, -7/7q- o i(17q), como alteraciones únicas o como componentes de un cariotipo complejo); Riesgo intermedio-2 (presencia de cariotipo complejo pero sin ninguna ACA de riesgo alto); Riesgo intermedio-1 (presencia de una sola ACA no incluida en los grupos anteriores) finalmente el grupo de riesgo estándar incluyó pacientes sin ACAs. (24)

Cómo resultados, el intervalo de tiempo entre la emergencia del ACA y transformación a FB fue más corto para los pacientes de riesgo alto en comparación con los otros grupos, y esto se reflejó en una progresión a 5 años a FB para estos grupos de: 67.4%, 41.7%, 28.0%, y 9.8%; siendo mucho mayor para el grupo de riesgo alto. (24)

En la actualidad no existe información acerca de la frecuencia de presentación ni del papel de las ACAs en la población latinoamericana con LMC.

En el INCMNSZ en el año 2015, Pérez Jacobo y col (N= 51) evaluaron las características clínicas de pacientes con LMC en FB, encontrando la presencia de ACAs en el 53% de los casos y de éstas las alteraciones más frecuentes fueron las del cromosoma 17 hasta en un 50%, resultando en desenlaces desfavorables (27) En el año 2016, se publicó de forma local, una serie de casos (3 casos) de alteraciones del cromosoma 3 en pacientes con LMC y se encontró que estos individuos se presentaban en fases avanzadas desde el diagnóstico y fueron resistentes al tratamiento de primera línea. (28)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las ACAs son alteraciones cromosómicas presentes en las células Ph+ de pacientes con LMC. Al momento del diagnóstico suelen presentarse en el 10% de los casos, aumentando su frecuencia a un 30% en la FA y hasta un 90% en la FB. (15,16)

Tradicionalmente según su frecuencia de presentación se clasificaron en “ruta mayor” y “ruta menor” siendo las primeras las ACAs más frecuentemente encontradas en pacientes con fases avanzadas de la enfermedad. Respecto a la influencia de las ACAs en el comportamiento clínico de la LMC, en la era de los ITKs, existen observaciones contradictorias. (5, 6) Estudios iniciales establecieron que las ACAs de ruta mayor se asociaban a mayores tasas de falla al tratamiento con ITKs, progresión a fases avanzadas, y menor supervivencia global. En base a dichas observaciones, La European LeukemiaNet (ELN) en el año 2007 estableció como criterio de progresión a fase acelerada, la presencia de una ACA de ruta mayor. (5,6) Para el caso de las ACAs de ruta menor no se determinó un papel pronóstico específico ni impacto en la respuesta a tratamiento. En los últimos años, con el mayor conocimiento de la biología de la LMC y del papel de las alteraciones citogenéticas, se ha podido determinar que las ACAs tienen un comportamiento heterogéneo y que independiente de su frecuencia de presentación, cada una de ellas podría generar un impacto particular en el curso de la LMC. (10, 13, 15,16,19) De tal forma, en 2016 el Dr. W. Wang y col (23) diseñaron un sistema de estratificación de riesgo citogenético

de las ACAs categorizándolas en 2 grupos: grupo 1 y grupo 2, incorporando en este último grupo las ACAS que conferían un peor pronóstico de forma individual independientemente de su fase y tiempo de emergencia (i (17)(q10), -7/del7p, 3q26.2 y citogenética compleja), también se ha reconocido recientemente que cierto tipo de ACAs consideradas de alto riesgo se asocian a mayor riesgo de progresión a fases avanzadas de la enfermedad (progresión a FB a 5 años del 67.4%) con tiempos de latencia desde su emergencia hacia la transformación muy cortos (1.9 meses) (24, 25, 26)

En Latinoamérica y México no existen datos acerca de la frecuencia y el impacto de las ACAs en el curso clínico y respuesta a tratamiento de los pacientes con LMC.

## **JUSTIFICACIÓN**

La presencia de anormalidades citogenéticas adicionales en pacientes con LMC tanto al diagnóstico como durante el curso de la enfermedad es un evento frecuente, aún en la era de los ITKs. En países occidentales en las últimas décadas se han llevado a cabo diversos estudios que han demostrado que la presencia de ACAs se asocian a un incremento en tasas de falla a tratamiento con ITKs, progresión a fases avanzadas de la enfermedad y mortalidad. Actualmente, no existen datos acerca de la frecuencia ni impacto clínico de las ACAs en población mexicana con LMC. El presente estudio, es el primero que evalúa la frecuencia y el papel de las ACAs en el comportamiento clínico de pacientes mexicanos con LMC, con el fin de establecer estrategias de

diagnóstico y manejo más eficientes que permitan mejorar los resultados y pronóstico en este grupo de pacientes.

**PREGUNTA CENTRAL:**

¿Cuál es el impacto de las alteraciones citogenéticas adicionales (ACAs) en el comportamiento clínico y pronóstico de los pacientes con LMC tratados en el INCMNSZ?

**HIPÓTESIS INVESTIGATIVA**

La presencia de alteraciones cromosómicas adicionales al diagnóstico o durante la evolución de la LMC impactan en el comportamiento clínico y pronóstico de la enfermedad

**HIPÓTESIS NULA**

La presencia de alteraciones cromosómicas adicionales al diagnóstico o durante la evolución de la LMC, NO impactan en el comportamiento clínico y pronóstico de la enfermedad

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Analizar el impacto de las alteraciones citogenéticas adicionales en el comportamiento clínico y pronóstico de pacientes con LMC atendidos en el INCMNSZ en el periodo de enero de 2001 a diciembre de 2016.

### **Objetivos Específicos**

- Establecer la frecuencia de las ACAs al diagnóstico y durante el seguimiento de los pacientes con LMC.
- Determinar la asociación de las ACAs con la progresión a FA y FB de los pacientes con LMC.
- Evaluar respuesta hematológica y citogenética obtenida en pacientes con LMC tratados con ITK según la presencia o no de ACAs.
- Definir la SG, la supervivencia libre de evento (SLE) la supervivencia libre de progresión (SLP), de los pacientes con LMC de acuerdo a la presencia o ausencia de ACAs

## **II. Metodología**

### **Diseño del estudio**

Estudio descriptivo, retrospectivo

### **Población de estudio**

La población estudiada corresponde a la totalidad de los pacientes con diagnóstico de LMC en todas sus fases, diagnosticados y manejados en el Departamento de Hematología del INCMNSZ, en el periodo comprendido entre enero del 2001 a diciembre del 2016.

### **Criterios de Inclusión**

1. Pacientes con diagnóstico de LMC corroborado por la presencia de cromosoma Filadelfia (cariotipo o estudio molecular),  $\geq 17$  años, tratados con ITKs como primera línea y con seguimiento al menos durante un año por el Departamento de Hematología del INCMNSZ durante el periodo comprendido entre enero del 2001 a diciembre del 2016
2. Pacientes con LMC con estudios de citogenética valorables según las especificaciones de la ISCN (International System for Human Cytogenetic Nomenclature) (29). al diagnóstico y/o durante su seguimiento (1 evaluación de respuesta) y al momento de la progresión a fase acelerada y/o blástica, estas últimas definidas según los criterios de la OMS 2016 (22)

### **Criterios de exclusión**

1. Pacientes sin adecuado seguimiento por FISH, citogenética y/o PCR.
2. Pacientes sin expediente clínico incompleto.
3. Estudios de citogenética no valorable o no informativa según los criterios de la ISCN

### **Recolección de datos y fuentes de información.**

Los datos fueron extraídos de los expedientes clínicos y/o físico y/o electrónicos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán mediante la utilización de un formato de recolección de datos

Las variables para el análisis de factores de riesgo incluyeron edad, sexo, hemoglobina, recuento de leucocitos, recuento de neutrófilos, recuento de plaquetas, anomalías citogenéticas y los puntajes de pronóstico en base a las escalas de Eutos y Hasford (Anexo 1 tabla de variables operacionales)

Este estudio recibió la aprobación de la revisión del comité de ética institucional

### **Definiciones**

Se definió como ACA a toda alteración citogenética adicional presente en células Filadelfia positivas. Se analizó el tiempo y fase de emergencia, número de ACAs (1 o  $\geq$  2 ACAs) estado de la enfermedad al momento de su aparición, y la respuesta a tratamiento posterior a su emergencia.

Usamos los criterios propuestos por la OMS del 2016 (22) para definir fase crónica (FC), acelerada (FA) y blástica (FB) así como para evaluar las respuestas citogenéticas y moleculares.

Se definió FC como la presencia en sangre periférica de <10% de blastos, <20% de basófilos, <20% promielocitos y blastos, plaquetas > 100 x 10<sup>9</sup>/L y ausencia de enfermedad blástica extramedular; FA con la presencia de alguno de los siguientes: (1) 10% a 19% de blastos en SP ó MO ; (2) ≥20% de basófilos en SP (3) aumento persistente de leucocitos (>10x 10<sup>9</sup>/L) sin respuesta a tratamiento (4) plaquetas <100 X 10<sup>9</sup>/L sin relación con el tratamiento; ó trombocitosis persistente >1000 x 10<sup>9</sup>/L sin respuesta a tratamiento (5). En este estudio, no consideramos como criterio único de FA la presencia de ACA de ruta “mayor” (+Ph, trisomía 8, i17q, trisomia19), cariotipo complejo o anormalidades del 3q26.2 al diagnóstico ni su aparición durante el tratamiento, con el fin de precisar el efecto de las ACAs sobre la progresión de la enfermedad.

La FB se definió como la presencia de un 20% o más de blastos en SP o MO, ó enfermedad blástica extramedular.

La fase de emergencia de las ACAs se definió según su presencia en asociación a las características definitorias de fase de la enfermedad.

Se definieron 2 grupos para establecer comparaciones entre las características demográficas clínicas y desenlaces de acuerdo a la presencia o ausencia de ACAs.

## **Monitoreo de la respuesta a ITKs**

Para la evaluación de la respuesta de la enfermedad se utilizaron los criterios de la ELN del 2013. (6)

Se definió respuesta hematológica completa (RHC) cómo la presencia de un recuento de glóbulos blancos  $<10 \times 10^9/L$ , un recuento de plaquetas  $<450 \times 10^9/L$  ausencia de células inmaduras en SP y la desaparición de todos los signos y síntomas relacionados con la leucemia (incluida la esplenomegalia palpable).

La RCg se evaluó a los 3, 6, 12 y 18 meses y posteriormente cada 12 meses con realización de cariotipo banda G en medula ósea, requiriendo al menos 20 metafases evaluables para determinar la respuesta. En los casos donde se obtuvieron  $<20$  metafases evaluables, se clasificó la respuesta por FISH de 200 núcleos de células en interfase en MO. Dependiendo del porcentaje de células Filadelfia positivas se clasificó la RCg así: completa (0%), parcial (1% -35%), menor (36% -65%), mínima (66% -95%) o sin respuesta (96% -100%).

Todas las determinaciones BCR-ABL se informaron en la escala internacional (IS), categorizando las respuestas así: Respuesta molecular mayor (RMM): 0.1% BCR-ABL IS; RM4: 0.01% BCR-ABL IS; y RM 4.5: 0.0032% BCR-ABL

### **Desenlaces clínicos**

La supervivencia global (SG), supervivencia libre de evento (SLE), supervivencia libre de falla (SLF) y supervivencia libre de progresión (SLP) fueron medidas desde el tiempo de inicio de tratamiento con ITKs hasta la fecha del evento de interés o muerte.

La SLE se definió como supervivencia sin pérdida de la respuesta hematológica, pérdida de la RCgC o falla en lograrla después de 18 meses de tratamiento, progresión o muerte por cualquier casusa con o sin tratamiento, o cesé de tratamiento por toxicidad. La SLF se determinó como supervivencia sin ninguno de los eventos descritos previamente, excepto por la suspensión de tratamiento por toxicidad. La SLP implicó supervivencia sin progresión a LMC-FA o fase blástica (LMC-FB).

### **Análisis estadístico**

Las variables categóricas se describieron como frecuencias y proporciones. Las variables continuas se describieron en términos de mediana y rangos; o media y desviación estándar según su distribución Gaussiana.

La prueba exacta de Fisher se utilizó para comparar las diferencias entre los valores numéricos, y la prueba t de Student se utilizó para las variables categóricas. El método de Kaplan-Meier se utilizó para construir curvas de supervivencias, las diferencias entre los grupos, se analizaron usando la prueba de Log-Rank. Un valor P de .05 se consideró estadísticamente significativo.

Utilizamos SPSS, versión 21.0, software (IBM Corp, Armonk, NY) para realizar el análisis de datos.

### **Implicaciones Éticas del Estudio**

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo. Ya que no se realizaron intervenciones, no representó riesgo alguno para los pacientes incluidos. Todos los datos obtenidos del expediente fueron utilizados con discreción y capturados de manera anónima, identificando a los pacientes por folio progresivo en la base de datos y a través de número de expediente clínico únicamente para referencias y evaluaciones posteriores.

### III. Resultados

Se incluyeron un total de 97 pacientes. La mediana de edad al diagnóstico fue de 35 años (13-79 años), 51.5% (n=50) fue del género masculino, y la mayoría (88.7%; n=86) diagnosticados en fase crónica (LMC-FC) de la enfermedad. Un 30% (n=30) presentaron al menos una ACA, 11 pacientes (20%) al diagnóstico y 19 pacientes (80%) durante su seguimiento, el resto de las características basales se muestran en la Tabla 1. Al comparar las características basales de ambos grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, excepto por el conteo plaquetario, que fue mayor en grupo de ACAs ( $584 \times 10^9/L$  vs.  $382 \times 10^9/L$ ;  $p=.038$ ). La mediana de seguimiento para el grupo de ACAs fue de 85.3 meses y para el grupo de no ACAs fue de 82.3 meses.

**Tabla 1. Características basales de los pacientes con LMC**

<b>Característica</b>	<b>ACA (n=30)</b>	<b>No ACA (n=67)</b>	<b>N=97</b>	<b>p</b>
Edad mediana, años (rango)	37.5 (17-71)	34(13-79)	35.5 (13-79)	0.661
Género, n (%)				
Hombre	14 (46.6)	36 (53.7)	50 (51.5)	
Mujer	16 (53.4)	31 (46.3)	47 (48.5)	0.741
Síntomas al diagnóstico n (%)	29 (96.6)	61 (91)	90 (92.7)	0.431
Anemia	17 (56.6)	39 (40.2)	56 (57.7)	0.885
Fiebre	14 (46.4)	23 (23.7)	37 (38.1)	0.248
Pérdida de peso	21 (70.0)	42 (43.3)	63 (63.4)	0.485
Esplenomegalia, n (%)	23 (76.6)	51 (76.0)	74 (74.6)	0.953
Datos de Laboratorio, mediana (rango)				
Hemoglobina (g/dL)	11.3 (7-16)	10.6 (6-17)	10.8 (6-17)	0.581
Leucocitos ( $\times 10^9/L$ )	167.5 (4.5-455)	133 (3.2-886)	136 (3.2-886)	0.290
Plaquetas ( $\times 10^9/L$ )	584 (78-1.407)	382 (65-1924)	438 (65-1924)	0.038
Basófilos(%)	4 (0-25)	3 (0-37)	4 (0-37)	0.931
Blastos (%)	1 (0-5)	0 (0-13)	1 (0-13)	0.370
Mielofibrosis, n (%)	13 (43.3)	31 (46.2)	44 (45.3)	0.782
Riesgo Eutos n (%)				
Alto	26 (86.6)	52 (77.6)	78 (80.4)	0.291
Bajo	4 (13.4)	15 (22.4)	19 (19.6)	
Riesgo Hasford, n (%)				
Alto	2 (6.7)	9 (13.4)	11 (11.3)	0.585

Intermedio	10 (33.3)	23 (69.7)	33 (34)	0.095
Bajo	18 (60)	35 (52.2)	53 (54.6)	0.338
Fase al diagnóstico <i>n</i> (%)				
Crónica	27 (90)	59 (88.1)	86 (88.7)	0.991
Acelerada	2 (6.7)	7 (10.4)	9 (9.3)	0.718
Blástica	1 (3.3)	1 (1.5)	2 (2.1)	0.716

### Impacto de las ACAs sobre los desenlaces clínicos

La tasa de RCgC alcanzada a los 12 meses en el grupo de pacientes con ACAs al diagnóstico ( $n=11$ ) fue de 45.5% vs. los pacientes sin ACAs ( $n=67$ ) 60.5% ( $p=.49$ ). La proporción de pacientes que mantuvo la RCgC al último seguimiento, fue significativamente menor en el grupo de ACAs vs. no ACAs (16% vs. 58%;  $p=.001$ ).

A 10 años la SG de la población fue del 90%, sin diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de ACAs y no ACAs (82% vs. 94%;  $p=.073$ ). En el análisis univariado se encontró que los pacientes  $\geq 60$  años tenían peor SG en comparación con aquellos  $<60$  años (76% vs. 92%;  $p=.016$ ), igualmente pacientes con  $Hb<10g/dl$  comparados con aquellos con  $Hb\geq 10g/dl$  (42% vs. 93%;  $p=.045$ ) (Tabla 2). Al momento del análisis 9 pacientes habían fallecido, 5 (16%) en el grupo de ACAs y 4 (6%) en el grupo sin ACAs. En el grupo de ACAs el 100% de las muertes fueron secundarias a progresión de la enfermedad, mientras que el grupo sin ACAs el 50% falleció por progresión de la enfermedad, un 25% por infecciones y el restante 25% por causa cardiovascular.

Se reportó un SLP a 10 años de 88%. De acuerdo al análisis univariado se asociaron a una menor SLP la presencia de ACAs (76% vs. 95%;  $p=.009$ ) (Figura 1), la presencia de esplenomegalia (57% vs. 82%;  $p=.013$ ) y el no haber alcanzado una respuesta hematológica completa (33% vs. 93%;  $p\leq .001$ ) (Tabla

2). La SLE a 10 años fue del 32%. Los pacientes con ACAs presentaron una tendencia hacia menor SLE en comparación con aquellos sin ACAs (15% vs. 43%;  $p=0.068$ ). En el análisis univariado los subgrupos de pacientes  $\geq 60$  años (35% vs. 100%;  $p=0.003$ ), con esplenomegalia (14% vs. 20%;  $p=0.016$ ), sin RCgC a 12 m (12% vs. 36%;  $p=0.001$ ) y sin respuesta hematológica completa (33% vs. 100%;  $p=0.003$ ) presentaron menor SLE (Tabla 2).

La SLF a 10 años fue del 55%. Los pacientes con ACAs presentaron una menor SLF en comparación con los pacientes sin ACAs (53% vs. 70%;  $p<0.001$ ) (Figura 1). La presencia de Hb  $<10\text{g/dl}$  (10% vs. 65% Hb  $>10\text{g/dl}$ ,  $p=0.024$ ), ausencia de RCgC a 12 m (13% vs. 74% RCgC a 12m,  $p<0.001$ ) y ausencia de RHC (56% vs. 100% RHC,  $p=0.002$ ) fueron factores asociados a menor SLF (Tabla 2)

**Tabla 2. Análisis univariado de factores pronóstico a 10a para SG; SLP; SLE, y SLF**

Característica	SG (%)	Valor-P	SLP (%)	Valor-P	SLE (%)	Valor-P	SLF (%)	Valor-P
Grupo de edad,								
$<60$	92	0.016	92	0.969	100	0.003	70	0.911
$\geq 60$	76		88		35		53	
ACAs,								
Si	82	0.073	76	0.009	15	0.068	16	$<0.001$
No	94		95		43		73	
Hb (g/dl),								
$<10$	42	0.045	87	0.487	22	0.092	10	0.024
$\geq 10$	93		89		37		65	
Esplenomegalia,								
Si	93	0.378	82	0.013	20	0.016	20	0.223
No	NA		57		14		14	
Fase al diagnóstico,								
Crónica	97	0.130	88	0.857	63	0.812	76	0.066
No Crónica	81		90		45		40	
RCgC a 12m,								
Si	90	0.452	89	0.436	36	0.001	74	$<0.001$
No	85		86		12		13	
RHC,								
Si	88	0.756	90	$<0.001$	100	0.003	100	0.002
No	72		33		33		56	

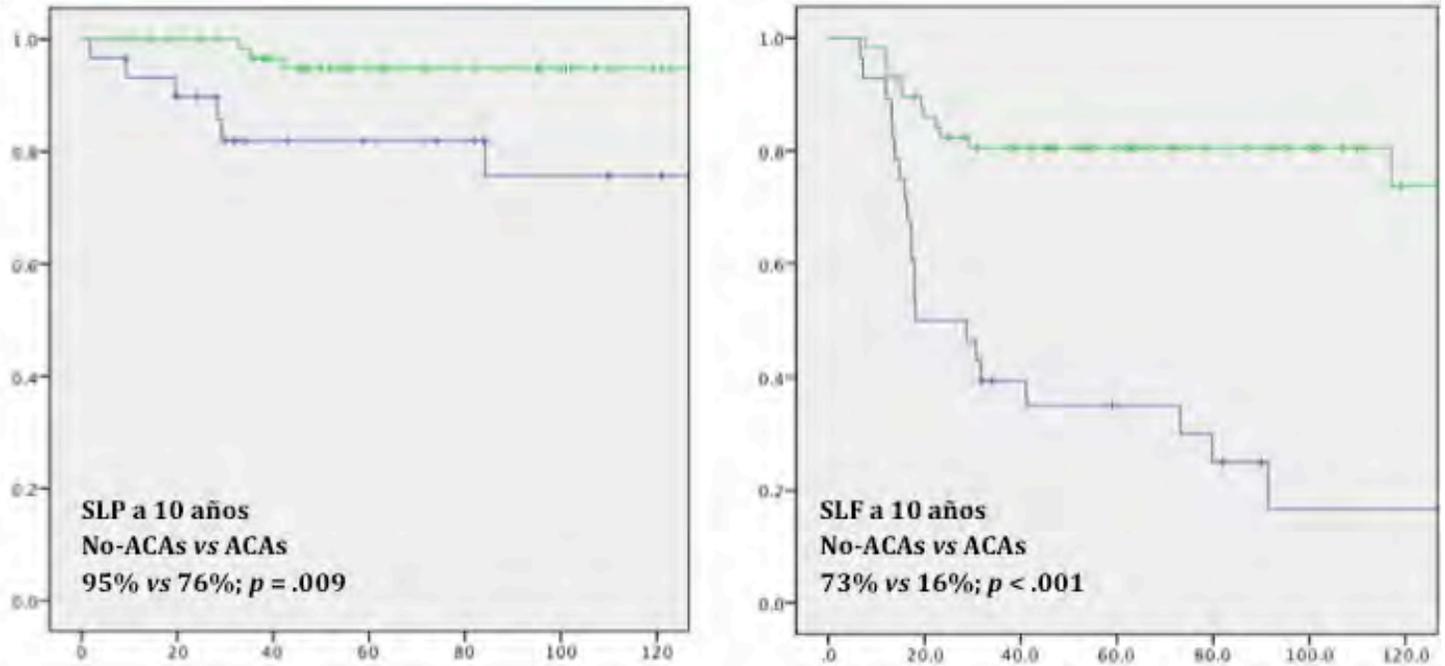
Alt Cg no Ph vs ACA vs No ACA								
Alt Cg no Ph	95	0.161	100	0.022	57	0.047	95	<.001
ACA	81		75		15		16	
No ACA	92		91		31		57	

El análisis multivariado confirmó a la presencia de ACAs como factor pronóstico independiente de menor SLP (HR 8.9; IC95% 1.35-58;  $p=.023$ ) y SLF (HR 3.7, IC 95% 1.54-8.58;  $p=.003$ ) (Figura 1). Adicionalmente la presencia de RHC se mantuvo como factor pronóstico independiente para mejor SG (HR 0.02; IC 95% 0.001-0.52;  $p=.018$ ) y SLP (HR 0.039; IC 95% 0.02-0.625;  $p=.022$ ). El alcanzar la RCgC a los 12 meses demostró ser un factor independiente para mejor SLF (HR 0.178; IC 95% 0.074-0.425;  $p<0.001$ ) y SLE (HR 0.35; IC 95% 0.18-0.70,  $p<0.003$ ). La edad <60 años persistió como factor pronostico independiente para mejor SLE (HR 0.29; IC 95% 0.134-0.66;  $p<0.003$ ) (Tabla 3).

**Tabla 3. Análisis multivariado de factores pronóstico para SG; SLP; SLF y SLE**

Característica	HR (IC 95%)	Valor-P
<b>SG</b>		
Edad <60a	0.18 (0.029-1.18)	0.075
ACAS	5.5 (0.80-38.1)	0.081
Hb <10(g/dl),	2.4 (0.45-13.0)	0.301
RHC	0.02 (0.001-0.52)	0.018
RCgC a 12m	2.1 (0.26-17.9)	0.465
<b>SLP</b>		
ACAS	8.9 (1.35-58.4)	0.023
Hb <10(g/dl),	1.6 (0.33-8.31)	0.540
RHC	0.039 (0.02-0.625)	0.022
RCgC a 12m	1.65 (0.28-9.47)	0.578
<b>SLF</b>		
Edad <60 a	0.87 (0.193-3.97)	0.863
ACAS	3.7 (1.54-8.58)	0.003
Hb <10(g/dl),	2.2 (1.04-4.85)	0.073
RHC	0.58 (0.126-2.73)	0.498
RCgC a 12m	0.178 (0.074-0.425)	0.000
<b>SLE</b>		
Edad <60a	0.29 (0.134-0.66)	0.003
ACAS	1.51 (0.78-2.91)	0.215
Hb <10(g/dl),	1.55 (0.85-2.84)	0.149
RHC	0.46 (0.10-2.01)	0.303
RCgC a 12m	0.35 (0.18-0.70)	0.003

**Figura 1. Comparación de la SLP y SLF a 10 años entre el grupo de pacientes con ACAs vs Sin ACAs**



### **Análisis descriptivo de ACAs**

El 90% de las ACAs emergieron en fase crónica de la LMC. De forma individual, la ACA más frecuente fue la trisomía del 8 presentándose en 3 pacientes (10%). La presencia de cariotipo complejo se observó en 12 pacientes (40%). Se presentaron 2 o más ACAs en 15 pacientes (50%). La descripción detallada de las ACAs en nuestra población se encuentra en la tabla 4.

### **Alteraciones citogenéticas en células Filadelfia negativas**

Dentro de los 97 pacientes incluidos en el estudio, se observó la presencia de otras alteraciones citogenéticas en 24 sujetos (24.7%) estando en RCgC y/o RMM (Ph-). Se analizó su impacto en supervivencia comparándolo con los grupos de pacientes con ACAs y sin ACAs, encontrando que solo el grupo de

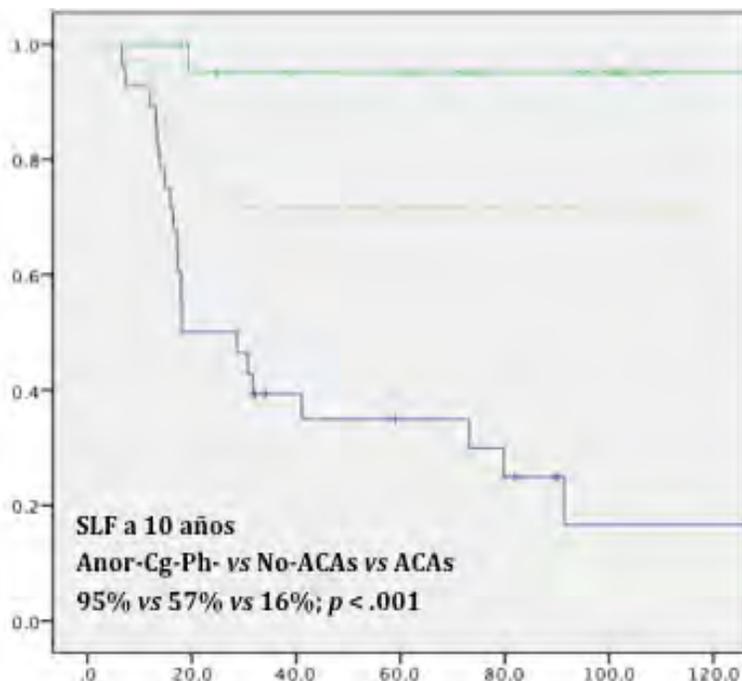
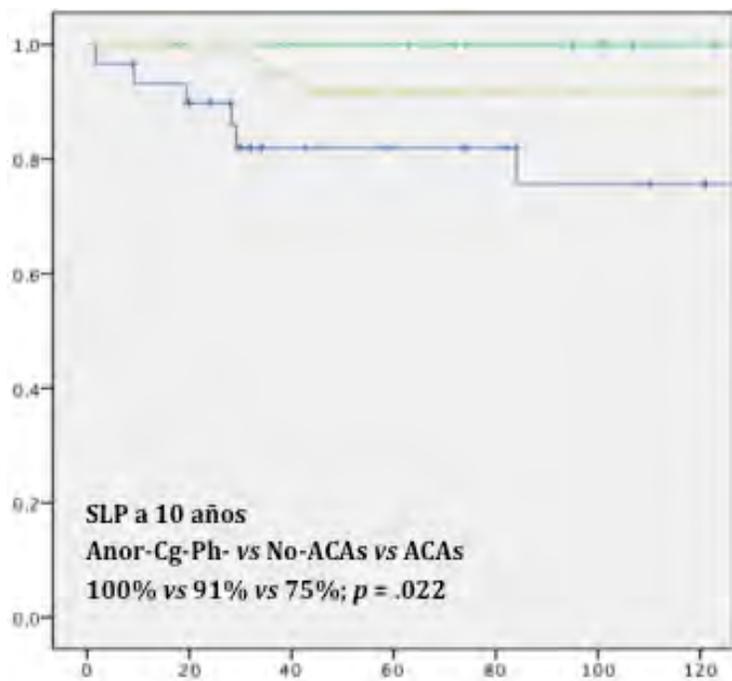
ACAs se asociaba a menores tasas de SLF (95% vs. 57% sin ACAs vs. 16% con ACAs;  $p \leq .001$ ), SLE (57% vs. 31% sin ACAs vs. 15% con ACAs;  $p = .047$ ) y SLP (100% vs. 91% sin ACAs vs. 75% con ACAs;  $p = .022$ ) (Figura 2).

**Tabla 4. Datos clínicos y demográficos de los 30 pacientes con ACAs**

Pt	Edad	Descripción	Fase de Emergencia	Tiempo de Emergencia	Máx respuesta y estado final
1	53	Poliploidia	FC	Diagnóstico	Vivo, sin RCg
2	71	(+21)	FC	Curso	Muerto, sin RCg
3	30	(-2), (-7), (-8), (-11), (-14), (-17), (-20), (-21), (-22), (-Y)	FC	Diagnóstico	Vivo, En RMM
4	44	Monosomias (-2), (-13)	FC	curso	Vivo, en RCgC
5	24	(-3), (-5) (-6), (-8), (-12), (-13), (-17), (-22) (-10)	FC	Curso	Vivo, sin RCg
6	34	t(5;12)	FC	Curso	Vivo, en RCgC
7	32	(-3), (-4), (-5), (-7), (-9), (-10), (-12), (-13), (-15), (-17), (-22), (-X), (-Y)	FB	Diagnóstico	Vivo, en RCgC
8	43	Extra-Ph <sup>+</sup> , der(2), (-8), (-9), (-10), (+12), (-13), (-15), (-21), +mar (-16), der(22)	FC	Diagnóstico	Vivo En RCgC
9	34	(-12), (-14), (-18)	FC	Curso	Vivo, En RCgC
10	19	(-5), (-7), (-16), (-X)	FC	Curso	Vivo, en RMM
11	36	(-8), (+18)	FC	Curso	Vivo, en RCgC
12	32	Poliploidia, Extra-Ph <sup>+</sup> , der(22) (-2), (-3), (-4), (-7), (+8), (-10), (-11), (+15), (+16), (-17), (+20), (-22), der (22) i(17)	FA	Curso	Muerto Sin RCg
13	64	Hiperploidia der (22)	FA	Curso	
14	17	t(1;9;22), poliploidia	FC	Diagnóstico	Vivo, en RCgP
15	62	(-16), (-17)	FC	curso	Vivo, en RMM
16	32	der (22), (+7)	FC	curso	Vivo, en RCgC,
17	25	(-13), (+17), (-21)	FC	curso	Vivo, Sin RCg
18	39	Monosomias	FC	curso	Vivo, en RCgC
19	56	(-1), (-4), (-6), (-11), (-22) (-12), (-13), (-20), (-21)	FC	diagnóstico	Muerto, sin RCg
20	36	(-16), (-17), (-21), (-22)	FC	curso	Vivo, sin RCg
21	33	(-15), (-16), (-17)	FC	curso	Vivo, en RCgC
22	48	der (9),der (11)	FC	curso	Vivo, en RCgC
23	43	(+8)	FC	curso	Muerto, sin RCg

24	44	der (9),der(22) der (9), der (22)	FC	diagnosis curso	Vivo, Sin RCg
25	23	(+8)	FC	curso	Vivo, en RCgm
26	44	(+8)	FA	curso	Muerto, Sin RCg
27	52	t(3;9;22) t(3;9;22)	FC FC	Diagnosis Curso	Vivo, en RCgm
28	46	t(9;14;22)	FC	diagnosis	Vivo, en RCgC
29	61	t(3;9;22) t(3;9)	FC	diagnosis curso	Vivo, en RCgC
30	17	der (16)	FC	diagnosis	Vivo en RCgP

**Figura 2. Comparación de la SLP y SLF a 10 años entre el grupo de pacientes con Anor-Cg-Ph-vs sin ACAs vs con ACAs**



#### IV. DISCUSIÓN

En diversos estudios en población occidental se ha demostrado el impacto adverso que confiere la presencia de las ACAs en el curso clínico y pronóstico de los pacientes con LMC. (15, 19, 23, 24) En Latinoamérica estudios previos, han demostrado que los pacientes con LMC se presentan con características demográficas, epidemiológicas y clínicas diferentes en comparación con los pacientes con LMC de países desarrollados, que impactan en las respuestas a tratamiento con ITKs y desenlaces primarios. (27, 30)

El presente estudio, es el primer reporte que evalúa el impacto de las ACAs en los desenlaces clínicos y respuesta a tratamiento en una población de pacientes mexicanos con LMC tratados con imatinib en primera línea.

En nuestro estudio, observamos la presencia de ACAs en el 30.1% de los pacientes con LMC; al diagnóstico un 20% presentaron ACAs y 80% durante el seguimiento, cifras similares a lo reportado en estudios previos (Kaan Savasoglu et al ). De forma descriptiva las ACA más frecuente que observamos fue la trisomía del 8 (10%); un 50% de nuestros pacientes presentó 2 o más ACAs y un 40% presentó cariotipo complejo, siendo éste un hallazgo relativamente más frecuente en comparación con estudios recientes en población occidental. (23, 25, 26) El impacto adverso que confiere la presencia de cariotipo complejo en pacientes con LMC se ha confirmado de forma contundente en diversos estudios principalmente por el grupo del Dr. Wang en el MD Anderson, quien categoriza a los pacientes con LMC que presentan esta alteración como de riesgo desfavorable (grupo 2) con una alta probabilidad de transformación a fase

blástica de la enfermedad (a 5 años 41.7 al 67.4%); más falla a tratamiento y menor supervivencia global (a 5 años 25%) (23, 24)

Interesantemente, el 90% de las ACAs en nuestro estudio, emergieron en fase crónica de la enfermedad, cifra que difiere a lo reportado en la literatura mundial, (16,19) quizás esto se deba a que en nuestra institución por limitaciones económicos, la mayoría de los pacientes son tratados con Imatinib en primera línea y es difícil el acceso a ITKs de segunda generación, por lo tanto la mediana de tiempo en alcanzar las RCgC es mayor (11 m (3-19m) en comparación a los pacientes con LMC de países occidentales tratados Dasatinib o Nilotinib (tiempo a RCgC 3m (2-5m) (10,11,12); creemos que este retraso en alcanzar las RCgC facilita la exposición de nuestros pacientes con LMC-FC al efecto deletéreo del cromosoma Ph+ y por lo tanto al mayor desarrollo de ACAs durante esta fase de la enfermedad.

Tradicionalmente se han descrito diversas características clínicas y demográficas que presentan los pacientes con LMC que desarrollan ACAs tales como: menores medianas de edad a su presentación, menores tasas de RCgC, mayor progresión a fases avanzadas de la enfermedad, mayores tasas de falla al tratamiento y por lo tanto menor supervivencia global en comparación con los pacientes con LMC que no presentan ACAs. (13, 14, 15,19) En nuestro estudio la mediana de edad de los pacientes con ACAs no fue diferente a la de los pacientes sin ACAS (37.5 años vs 34 años ; $p= 0.34$ ), sin embargo de forma interesante los pacientes con ACAs, presentaron cifras mayores de plaquetas ( $584 \times 10^9/L$  vs pacientes sin ACAs  $382 \times 10^9/L$ ); este hallazgo no ha sido descrito

en estudios previos en pacientes con ACAs, sin embargo, sabemos que la trombocitosis especialmente mayor a  $1500 \times 10^9$  es considerada como factor pronóstico adverso en LMC y esta incluida dentro de los sistemas de puntuación de riesgo Hasford y Sokal. (18, 22)

Respecto a los desenlaces clínicos, con una mediana de seguimiento de 82.3 meses, observamos que la proporción de pacientes que mantuvieron RCgC al último seguimiento, fue significativamente menor en el grupo de pacientes con ACAs en comparación a los pacientes sin ACAs (16% vs 58%  $p = .001$ ), de forma similar la SLP (76% vs 95%  $p = 0.009$ ) y la SLF fue estadísticamente inferior en el grupo de pacientes con ACAs en comparación a los pacientes sin ACAs (53% vs 70%;  $p < .001$ ). Posteriormente, en el análisis multivariado confirmamos a la presencia de ACAs como un factor pronóstico independiente de menor SLP y SLF. Estos resultados apoyan lo descrito en estudios previos (19, 23, 24) sobre el efecto deletéreo de las ACAs en la LMC, sobretodo como factor de riesgo independiente para progresión a fases avanzadas de la enfermedad y falla a tratamiento con ITKs. Recientemente Gong Z y col (24, 25) investigaron el impacto de los diferentes tipos de ACAs en la progresión de la LMC y encontraron diferencias significativas entre las ACAs, respecto al tiempo de latencia desde la emergencia de la ACA a la transformación a fase blástica, proponiendo su estratificación en un modelo de 4 grupos de riesgo: Riesgo alto; alteraciones del 3q26.2, -7/7q- o i(17q), como alteraciones únicas o como componentes de un cariotipo complejo; intermedio 2 presencia de cariotipo complejo pero sin ninguna ACA de riesgo alto; intermedio-1 presencia de una

sola ACA no incluida en los grupos anteriores, finalmente el riesgo estándar incluía pacientes sin ACAs. La progresión a 5 años a fase blástica para estos grupos fue: 67.4%, 41.7%, 28.0%, y 9.8% respectivamente.

Previamente, de forma aislada se ha descrito que hasta un 8% de los pacientes con LMC en RCgC y/o RMM, pueden desarrollar alteraciones citogenéticas diferentes a las ACAs en células PH negativas, sin embargo no se ha evaluado de forma contundente su impacto en los desenlaces clínicos. (31, 32,33)

En nuestro estudio, de forma interesante, observamos que una importante proporción (24.7%) de nuestros pacientes en RCgC presentaban estas alteraciones citogenéticas no ACAs en células Ph negativas, por lo tanto decidimos evaluar su impacto en los desenlaces clínicos y encontramos que al compararlas con las ACAs éstas no confieren peor pronóstico en los pacientes que se encuentran en RCgC. En la literatura mundial existe poca información acerca de la patogenia e impacto clínico de estas alteraciones no ACAs, en células Ph negativas. Se ha propuesto, que estas alteraciones son eventos transitorios de inestabilidad genómica que se presentan durante la terapia con ITKs y que no repercuten en la respuesta a tratamiento y no obligan a modificar el tratamiento, a nuestro conocimiento este es el primer estudio que evalúa su impacto en los desenlaces clínicos y compara su efecto con las ACAs (31, 34, 35)

Reconocemos que debido a la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio y a que la información que presentamos pertenece a un único centro, encontramos como limitantes, la imposibilidad de clasificar las ACAs de nuestros pacientes en

ruta “mayor” o ruta “menor”, ni tampoco en grupos de riesgo para establecer comparaciones y evaluar adicionalmente su impacto individual. Por otra parte en términos de temporalidad no pudimos establecer diferencias entre el efecto de las ACAs que aparecen al diagnóstico vs durante la evolución y respectivo su impacto en los desenlaces clínicos .

## **V. Conclusión**

Este es el primer reporte que confirma el impacto adverso de las ACAs (menor SLP y menor SLF) en una población latinoamericana. Las alteraciones cromosómicas que se presentan durante el seguimiento en células Ph- no parecen conferir mal pronóstico en los pacientes que se encuentran en RCgC. En Latinoamérica es indispensable fomentar la colaboración multicéntrica para validar nuestros resultados y establecer estrategias de diagnóstico y manejo más eficientes para mejorar los resultados en este grupo de pacientes con pronóstico desfavorable.

## VI. Referencias

1. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341:164-72.
2. Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18:569-84.
3. Chereda B, Melo JV. Natural course and biology of CML. *Ann Hematol*. 2015;94:107–121.
4. Aguayo A et al. Chronic Myeloid Leukemia: A Clinicoepidemiologic and Therapeutic Description of a Single Institution in Mexico City. *Clinical Leukemia* 2008. Vol. 2, No. 4, 261-266
5. Baccarani M, Cortes J et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009 vol 27:6041-6051.
6. Baccarani M, Deininger W. M et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013 8 vol 122:872-885.
7. O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, et al. International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. *Blood* 2008; 112:186.
8. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23:1054-61.
9. Cortes J, Goldman JM, Hughes T. Current issues in chronic myeloid leukemia: monitoring, resistance and functional cure. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10(suppl 3):S1-S2.
10. Jabbour E, Kantarjian H et al. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2018;93:442–459.
11. Hochhaus A., Saussele S et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017; 28 (S-4): iv41–iv51.
12. NCCN Guidelines Insights: Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2017 *J Natl Compr Canc Netw* 2017;14:1505-1512.

13. Savasoglu K, Payzin K et al. The effect of the additional cytogenetic abnormalities on major molecular response and BCR-ABL kinase domain mutations in long-term follow-up chronic myeloid leukemia patients a cross sectional study. *Leukemia and Lymphoma* 2016; 2 (4):1-5.
14. Schoch C, Haferlach T, Kern W, et al. Occurrence of additional chromosome aberrations in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate. *Leukemia*. 2003;17(2):461–463.
15. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood*. 2011;118(26):6760–6768.
16. Luatti S, Castagnetti F, Marzocchi G, et al. Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood*. 2012;120(4):761–767.
17. Marin D, Milojkovic D, Olavarria E, et al. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood*. 2008;112(12): 4437-4444.
18. Kantarjian HM, Dixon D, Keating MJ, et al. Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 1988;61 (7):1441–1446.
19. Alhurairi A, Kantarjian H et al. Prognostic significance of additional chromosomal abnormalities at the time of diagnosis in patients with chronic myeloid leukemia treated with frontline tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*. 2018;93:84–90.
20. Wang W, Cortes JE, Lin P, et al. Clinical and prognostic significance of 3q26.2 and other chromosome 3 abnormalities in CML in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2015;126(14):1699–1706.
21. Wang W, et al. Chromosomal rearrangement involving 11q23 locus in chronic myelogenous leukemia: a rare phenomenon frequently associated with disease progression and poor prognosis. *J Hematol Oncol*. 2015;8:32.
22. Arber D, Orazi A et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20):2391-2405)

23. Wang W, Cortes JE, Tang G, et al. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood*. 2016;127(22):2742–2750.
24. Gong Z,L. Medeiros J et al Cytogenetics-based risk prediction of blastic transformation of chronic myeloid leukemia in the era of TKI therapy. *Blood advances* 2017;1(26): 2541-2551.
25. Chen Z, Cortes JE, Jorgensen JL, et al. Differential impact of additional chromosomal abnormalities in myeloid vs lymphoid blast phase of chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Leukemia*. 2016;30(7):1606-1609.
26. Chen Z, Shao C, Wang W, et al. Cytogenetic landscape and impact in blast phase of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Leukemia*. 2017;31(3):585-592.
27. Pérez-Jacobo F et al. Prognostic Factors, Response to Treatment, and Survival in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Blast Phase: A Single-Institution Survey. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2015;15 (12):778-84
28. Tuna aguilar E. Incidencia de alteraciones del cromosoma 3q26 en pacientes con LMC. *Revista de hematología de la Asociacion Mexicana para el estudio de la Hematología* (2016) Supp 21.
29. McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M, eds. *ISCN 2016: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature*. Basel, Switzerland: Karger; 2016.
30. Bourlon C et al. Fluorescent In Situ Hybridization Monitoring and Effect of Detected Early Responses in the Outcome of Patients With Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia: A Report From a Latin American Country. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2016;16(8):453-9.
31. Cortes J, M.E. O'Dwyer et al. Clonal evolution in chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 18 (2004) 671–684
32. Gambacorti-Passerini C, Giudici G, le Coutre P, et al. Non random chromosomal abnormalities in Ph-negative bone marrow cells from CML patients achieving major cytogenetic responses with STI571 (Gleevec). *Blood* 2001;98:257b [Abstract 4762].
33. Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J, Kjeldsen L, et al. Clonal Ph-negative hematopoiesis in CML after therapy with imatinib mesylate is frequently characterized by trisomy 8. *Leukemia* 2002;16:1390 – 3.

34. McMullin MF, Humphreys M, Byrne J, et al. Chromosomal abnormalities in Ph- cells of patients on imatinib. *Blood* 2003;102:2700–1
35. Meeus P, Demuynck H, Martiat P, et al. Sustained, clonal karyotype abnormalities in the Philadelphia chromosome negative cells of CML patients successfully treated with imatinib. *Leukemia* 2003;17:465–7.

## VII Anexos. Descripción operativa de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Codificación	Escala de medida
Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo al diagnóstico de la LMC	Diferencia en años entre la fecha de nacimiento y fecha del diagnóstico de la LMC	-----	Años/mediana
Género	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Masculino Femenino	0= femenino 1= Masculino	Nominal
Inhibidores de tirosina cinasa (ITKs)	Tipo de inhibidor enzimático que bloquea específicamente la acción de una o más proteínas cinasas.	Primera generación Segunda generación	1= Imatinib 2= Dasatinib 3= Nilotinib 4= otro	Nominal
Tratamiento previo recibido	Administración de medicamentos previos a ITK para el tratamiento de la LMC		1= si 2= no	Nominal
Tipo de tratamiento previo recibido	Medicamentos recibidos como parte del tratamiento para LMC previo a ITK		1= Hidroxiurea (HU) 2= Interferón alfa (INF-alfa) 3= QT intravenosa 4= Otros	Nominal
Presencia o ausencia de síntomas al momento del diagnóstico	Asintomático Sintomático	Asintomático: ausencia de síntomas Anemia: En mujeres Hb <12g/dl, en hombres Hb <13g/dl Hemorragia: Algún tipo de sangrado Fiebre: T > 38.3 <sup>a</sup> Pérdida de peso: disminución > 10% del peso corporal Otros	Asintomático 1= Si 2= No	Nominal
Esplenomegalia al diagnóstico		Presencia o ausencia	1= Si 2= No	Cuantitativa (presencia o ausencia)



Citogenética óptima	Citogenética en MO con 20 metafases y 200 núcleos de interfase		1= si 2= no	Nominal
ACA evaluada al diagnóstico y evolución	Alteración citogenética adicional presentes en las células Ph+, y valorable según las especificaciones de la ISCN (cariotipo en MO)	Presencia o ausencia de las ACAs (deben estar presentes en más de 2 metafases de 20 medibles)	1= SI (presencia de ACAs) 2= NO (ausencia de ACAs) 3= Sin dato	NOMINAL
TIPO ACA evaluada al diagnóstico y evolución	Tipo de alteración citogenética adicional presentes en las células Ph+ (cariotipo en MO)		0= Trisomía 8 1= doble +Ph 2= i17 3= trisomía del 19, 4= alteraciones del cromosoma 7 5= alteraciones del cromosoma 17 6= -Y 7= trisomía del 17, 8= trisomía 21 9= t(3;21) (q26, q22) 10= Otras	Nominal
Clasificación de las ACAs según frecuencia (ruta mayor y menor)	Según la ELN las ACAs al momento del diagnóstico son clasificadas en Ruta mayo y Ruta menor en base a su frecuencia de presentación Al diagnóstico y seguimiento	<b>Ruta mayor (&gt;10%)</b> = trisomía 8, (+Ph), i(17)(q10), y la trisomía 19 <b>Ruta menor (&lt;10%)</b> = alteraciones de los cromosomas 7, 17, y -Y; trisomías del 17 y 21; t(3;21)(q26;q22).	1= ruta mayor 2= ruta menor 3= Otras 4= no dato	Nominal
Grupos de ACAs evaluada al diagnóstico y evolución	Según Wang y col (2016) Grupo 1 y Grupo 2	<b>Grupo 1:</b> -Y, trisomía 8, doble Ph+ <b>Grupo 2:</b> i(17), -7/Del87q), alteraciones 3q26	1= Grupo 1 2= Grupo 2 3= Otras 4= no dato	Nominal
Numero de ACAs al diagnóstico y evolución	Cantidad de ACA presentes al momento del diagnóstico	-----	1= 1 ACA 2= 2 ACAS 3= > 2 ACAS 4= No dato	Nominal
FISH t(9:22)	Estudio cualitativo y cuantitativo realizado en MO que evalúa la presencia de la	Al momento del diagnóstico y a los 3, 6, 12 y 18 meses de seguimiento		Porcentaje de NI con presencia de cromosoma Filadelfia

	t(9;22) en 200 NI (al menos realizado en 20 metafases)			
Fase de la LMC al diagnóstico	<u>Crónica</u> <u>Acelerada</u> <u>Blástica</u>	<u>Según los criterios de la OMS 2016</u> Crónica: presencia en SP de <10% de blastos, <20% de basófilos, <20% promielocitos y blastos, plaquetas > 100 x 10 <sup>9</sup> /L y ausencia de enfermedad blástica extramedular Acelerada: presencia de alguno de los siguientes: (1) 10% a 19% de blastos en SP ó MO ; (2) ≥20% de basófilos en SP (3) aumento persistente de leucocitos (>10x 10 <sup>9</sup> /L) sin respuesta a tratamiento (4) plaquetas <100 X 10 <sup>9</sup> /L sin relación con el tratamiento; ó trombocitosis persistente >1000 x 10 <sup>9</sup> /L sin respuesta a tratamiento (5) Blástica: presencia de un 20% o más de blastos en SP o MO, ó enfermedad blástica extramedular.	1= crónica 2= acelerada 3= blástica 4= sin dato	Nominal
Tiempo de emergencia de la ACA	Fase de la LMC en la cual se detectó la presencia de ACA al diagnóstico y durante la evolución		1= crónica 2= acelerada 3= blástica 4= sin dato	Nominal
Respuesta hematológica completa (RHC)	Recuento de leucocitos <10x 10 <sup>9</sup> /L Basófilos <5% Ausencia de mielocitos, promielocitos, y mieloblastos en SP Plaquetas	Se categorizó de forma nominal en presencia de respuesta completa= si, o ausencia= No	Respuesta hematológica 1= si 2= no	Nominal

	<450x10 <sup>9</sup> /L Ausencia de esplenomegalia Desaparición de síntomas y signos de LMC			
Respuesta citogenética	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin respuesta citogenética: metafases Ph+ &gt; 95%.</li> <li>• Mínima (RCmin): metafases Ph+ 66-95%.</li> <li>• Menor (RCm): metafases Ph+ 36-65%.</li> <li>• Parcial (RCP): metafases Ph+ 1-35%.</li> <li>• Completa (RCC): metafases Ph+ 0%</li> </ul>	Se categorizara de forma nominal en presencia de respuesta completa= si, o ausencia= No	1= completa 2= parcial 4= mínima 5= menor 6= sin respuesta completa 7= sin dato	Nominal Cuantitativa
Respuesta molecular mayor	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mayor (RMM): cociente de BCR-ABL respecto a ABL es ≤ 0,1% en la escala internacional.</li> <li>• Completa (RMC): transcritos de mRNA de BCR-ABL no detectables en dos muestras sanguíneas consecutivas de calidad adecuada, mediante PCR cuantitativa</li> </ul>	Se categorizara de forma nominal en presencia de respuesta molecular mayor= si, o ausencia= No  Se cuantificara así: RMM 4.0= BCR/ABL ≤ 0,01%, RMM 4.5= BCR-ABL ≤ 0,0032% RMM 5.0 = BCR/ABL ≤ 0,001%	1= si 2= No	Nominal Cuantitativa
Evento	Eventos considerados: pérdida de respuesta hematológica completa, pérdida de RCgC, o falla en lograr RCgC después de 18 meses de tratamiento, progresión o muerte por cualquier causa con o sin tratamiento, ó cese	Tiempo comprendido desde la fecha de inicio de ITKs hasta la fecha del primer evento de interés o muerte durante la terapia.	1= Toxicidad farmacológica 2= Falla en alcanzar respuesta CG a los 18 m 3= Perdida de respuesta CG 4= pérdida de respuesta molecular 5= Progresión a FA, FB 6= muerte con o sin tratamiento 7= no evento	Nominal

	del tratamiento por toxicidad.		8= sin dato	
Supervivencia global (SG)	Porcentaje de personas que están vivas a la última evaluación del estudio	Tiempo transcurrido desde inicio de ITKs hasta el último seguimiento o muerte		Cuantitativa/porcentaje
Supervivencia libre de progresión (SLP)	Porcentaje de personas sin progresión de la enfermedad	Tiempo desde inicio de ITKs hasta fecha de la progresión de la enfermedad a una fase acelerada o blástica;		Cuantitativa/porcentaje
Supervivencia libre de falla (SLF)	Porcentaje de personas libres de falla a tratamiento (primaria o secundaria)	Tiempo transcurrido desde inicio de ITKs a fecha de recaída o bien de no haber documentado respuesta óptima, falla en alcanzar la RCgC a los 18 meses, ó pérdida de la RCgC alcanzada durante el seguimiento		Cuantitativa/porcentaje
Supervivencia libre de evento	Porcentaje de personas libres de eventos de interés incluyendo muerte	Tiempo desde inicio de ITKs hasta la fecha de presentación de los eventos de interés mencionados previamente		Cuantitativa/porcentaje