



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRAN"

ANÁLISIS DEL APEGO A LAS RECOMENDACIONES DE LA EUROPEAN LEUKEMIA NET PARA LA MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA CITOGENÉTICA DE LOS PACIENTES CON LMC-FC TRATADOS CON IMATINIB COMO PRIMERA LÍNEA EN EL INCMNSZ

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. CARLOS FRANCISCO HERNÁNDEZ MATA

TUTORES DE TESIS

DR. ÁLVARO AGUAYO GONZÁLEZ

DR. CARLOS ALFONSO GUTIÉRREZ-CIRLOS MADRID

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL

2015



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.



ANÁLISIS DEL APEGO A LAS RECOMENDACIONES DE LA EUROPEAN LEUKEMIA NET PARA LA MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA CITOGENÉTICA DE LOS PACIENTES CON LMC-FC TRATADOS CON IMATINIB COMO PRIMERA LÍNEA EN EL INCMNSZ

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Alfonso Gullías Herrero
Profesor Adscrito al Servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Profesor titular del curso de Medicina Interna

Dr. Álvaro Aguayo González
Jefe del departamento de Hematología del INCMNSZ
Tutor de tesis

Dr. Carlos Alfonso Gutiérrez Cirlos Madrid
Profesor adscrito al servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Tutor de tesis

INDICE

1. ANTECEDENTES	5
2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	8
3. HIPÓTESIS	8
4. AREA DE ESTUDIO	8
5. OBJETIVOS	8
6. MATERIAL Y MÉTODOS	9
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	10
8. RESULTADOS	10
9. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	14
10. REFERENCIAS	16

ANTECEDENTES

La leucemia mieloide crónica (LMC) está causada por la transformación maligna clonal de células progenitoras hematopoyéticas **(1)**. Es la primera neoplasia en la que se encontró asociación con una alteración cromosómica, una translocación recíproca t(9;22)(q34;q11), conocida como el cromosoma Filadelfia (Ph). El Ph constituye un gen de fusión formado a partir de la yuxtaposición del gen *ABL 1* en el cromosoma 9 (región q34) y el gen *BCR* en el cromosoma 22 (región q11), gen que codifica la proteína de fusión oncogénica BCR/ABL que constituye una tirosin quinasa que al estar mutada, permanece constantemente activada dando lugar a una división celular no controlada independiente de factor estimulante de colonias de granulocitos **(2)**.

La LMC representa el 15% de las leucemias en adultos con una mediana de edad a la presentación de 45 a 65 años y siendo el 85% de los casos, diagnosticados en fase crónica (LMC-FC) de la enfermedad **(3,4)**. Estudios epidemiológicos de países en desarrollo han reportado menores medianas de edad en los pacientes de nuevo diagnóstico, con rango de 35 a 44 años, mientras que los porcentajes en cuanto a las fases de presentación, se reportan entre 86 a 96%, correspondiendo a los reportado en los casos nuevos de otras poblaciones **(5-7)**.

En cuanto a la identificación de *BCR/ABL* al diagnóstico de la enfermedad se sabe que aproximadamente en el 95% de los pacientes es posible detectarlo por medio de estudios de citogenética convencional, análisis de cromosomas por método de bandeado G (Cg-ABC), siendo éste el estándar de oro; mientras que el 5% restante tiene rearrreglos no detectables por este método, requiriendo técnicas de citogenética molecular tipo hibridación por fluorescencia in situ (FISH) o reacción en cadena de polimerasa tiempo real (PCR-RT), para detección del gen o proteína de fusión respectivamente **(8)**.

El tratamiento de LMC-FC ha evolucionado de forma importante en las últimas décadas. En los 70 el tratamiento estaba basado en quimioterapia con agentes tales como busulfán e hidroxiurea, mismos que no lograba respuestas a nivel citogenético y por lo tanto, sin impacto en la evolución natural de la enfermedad **(9)**. Basados en la idea de un tratamiento dirigido a erradicar la clona Ph+, surgen en los 80 y principios de los 90, el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (AloTCPH) y el Interferon- α (INF- α), reflejando su actividad a nivel citogenético con tasas de respuesta similares (SG 54%), aunque con tendencia al uso de manejo farmacológico considerando el impacto de las complicaciones asociadas al AloTCPH, tales como enfermedad injerto contra huésped, en la calidad de vida de este grupo de pacientes **(3,9-11)**.

El mesilato de imatinib (IM) es un inhibidor específico de la tirosin quinasa (ITK) BCR/ABL, que surgió a finales de los 90 y es actualmente considerado como primera línea de tratamiento en pacientes con LMC-FC **(12,13,14)**. En el estudio IRIS, estudio inicial en donde se comparó INF- α vs. STI571 (IM) se reportó que con la dosis inicial de 400mg/día se obtenían respuestas hematológicas completas (RHC), respuestas citogenéticas completas (RCgC) y respuestas moleculares (RM) en la mayoría de los pacientes al primer año de tratamiento **(15)**.

Los estudios de extensión del IRIS reportan tasas de RCgC de 82% y una SG de 88% a 6 años **(16-18)**. Independientemente de estos excelentes resultados, se identificó un grupo de mala respuesta al tratamiento con pobre pronóstico. Dentro del análisis de los factores que podrían influir en este grupo, diversos estudios sugieren que el lograr una respuesta temprana es el factor más determinante en los resultados a largo plazo, observándose que aquellos pacientes que no logran una RCgC a los 12 meses del inicio del tratamiento, presentan mayores tasas de progresión y menor probabilidad de lograr una RM **(19-22)**. Es por esto que la monitorización estrecha de los pacientes que inician tratamiento con ITK se considera fundamental para el manejo y logro de óptimos resultados.

Las recomendaciones actuales de la European LeukemiaNet consideran a la Cg-ABC como el estándar de oro tanto para el diagnóstico, como monitorización de los pacientes, ya que además de valorar el grado de RCg, permite detectar otras alteraciones genéticas que traduzcan evolución clonal de la enfermedad. Se estipula que la monitorización debe de realizarse por Cg-ABC a los 3, 6 y 12 meses hasta lograr la RCgC y posteriormente cada 12 meses; o cada 3 a 6 meses en caso de no haber logrado esta meta, el seguimiento mediante FISH se recomienda únicamente hasta haber logrado la RCgC **(14,20)**.

En el año 2010 se publicaron los resultados en relación al apego de las recomendaciones de la European LeukemiaNet para el diagnóstico y monitorización de los pacientes con LMC e inicio de tratamiento con IM en 16 países de Latino América. Se reportó que la monitorización Cg se llevó a cabo solo en el 31% de los pacientes a los 3 meses, 54% a los 6 meses y 9% a los 12 meses. Este seguimiento se realizó por técnica de Cg-ABC y FISH en 72% y 19% respectivamente **(23) (Figura 1 y2)**.

En México las tasas de apego a las recomendaciones de monitorización, así como la información acerca de la técnica empleada con mayor frecuencia en pacientes con LMC-FC no han sido reportadas. En cuanto al rendimiento de las pruebas, estudios en pacientes mexicanos con LMC y otras enfermedades hematológicas han reportado altas tasas de falla para Cg-ABC de hasta 79%, mientras que la tasa de falla reportada para la técnica

FISH es de 16.2% (5,24). Adicionalmente se sabe que el FISH es una prueba que conlleva menores dificultades técnicas, aporta información en >20 células analizadas y ha demostrado una correlación superior al 0.89 con los resultados de la Cg-ABC.

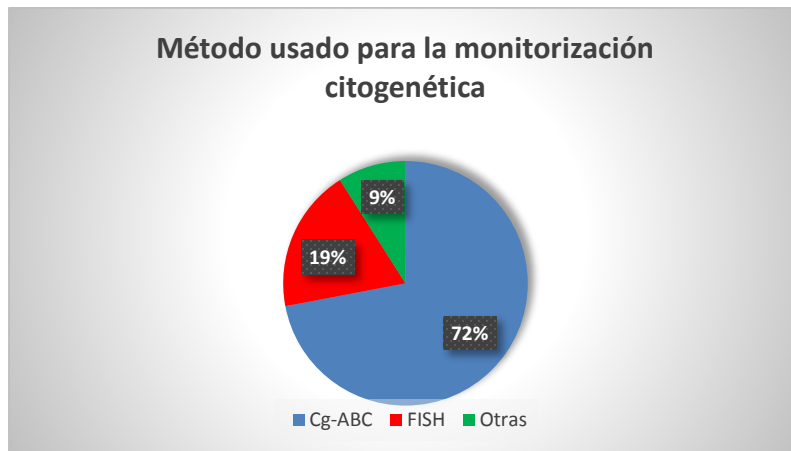


Figura 1. Método usado para la monitorización citogenética. Se muestra el porcentaje de uso de los distintos métodos para la monitorización citogenética de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC), en los países latinoamericanos encuestados, siendo el más frecuente el análisis de cromosomas por método de bandedo G (Cg-ABC), seguido de la hibridación por fluorescencia in situ (FISH), y en menor medida otras técnicas como la reacción en cadena de polimerasa tiempo real (PCR-RT)

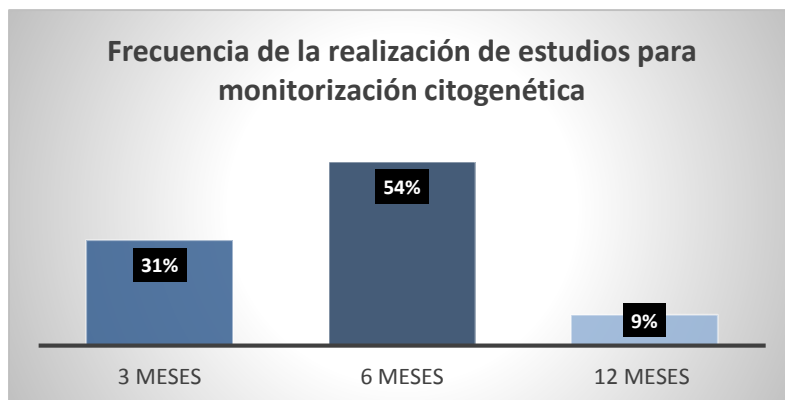


Figura 2. Frecuencia de la realización de estudios para monitorización citogenética. Se muestra el porcentaje de pacientes a quienes se les solicitaban estudios para monitorización citogenética durante los primeros 12 meses de seguimiento posterior al inicio de imatinib, en donde solo 31%, 54% y 9% de los pacientes contaban con estudios para monitorización a los 3, 6 y 12 meses.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La información con respecto a características clinicopatológicas, tasas de monitorización de la respuesta a tratamiento y rendimiento de las pruebas citogenéticas utilizadas en pacientes con LMC-FC es limitada en pacientes de un hospital de tercer nivel de atención en México.

Ante la falta de accesibilidad a una Cg-ABC de alta calidad, así como a la realización de estudios moleculares tipo PCR-RT, tanto por motivos técnicos como económicos, la realización de FISH podría representar una buena alternativa para diagnóstico y monitorización de la enfermedad. En nuestra población no existen estudios realizados para validar el uso de FISH y determinar si pudiera considerarse como una técnica aceptable en la monitorización de los pacientes con LMC-FC.

HIPÓTESIS

Los pacientes con LMC-FC que inician tratamiento en nuestro hospital de tercer nivel de atención en México, tendrán tasas de monitorización a los 3, 6, 12 y 18 meses, menores a las esperadas de acuerdo a las recomendaciones de la European LeukemiaNet.

POBLACIÓN

El presente estudio se realizó con expedientes pertenecientes a pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) con sede en la Ciudad de México, Delegación Tlalpan.

OBJETIVOS

General

- Determinar la tasa de apego a las recomendaciones de la European LeukemiaNet para la monitorización citogenética de pacientes con LMC-FC tratados con IM en primera línea.

Secundario

- Descripción de las características clinicoepidemiológicas de la población de pacientes con LMC-FC.
- Determinar la tasa de falla de Cg-ABC y FISH para diagnóstico y monitorización de LMC-FC.
- Determinar la correlación entre Cg-ABC y FISH.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Cohorte retrospectivo.

POBLACIÓN

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de LMC-FC Ph positivos tratados con IM 400mg/día como primera línea de tratamiento de abril 2003 a diciembre 2013, que cumplieran con al menos 18 meses de vigilancia en nuestro instituto posterior al inicio de IM. El IM se les otorgó de forma gratuita a los pacientes por medio de la fundación Max bajo el programa GIPAP (Glivec International Patients Assistance Program). Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado como requisito obligatorio de GIPAP. Se excluyeron pacientes que no contaran con el expediente completo.

OBTENCIÓN DE DATOS

Los datos demográficos, clínicos y resultados de aspirado de médula ósea (AMO), biopsia de hueso (BxH), Cg-ABC y FISH al diagnóstico de los pacientes, así como resultados de Cg-ABC y FISH durante la monitorización a los 3, 6, 12 y 18 meses se obtuvieron de forma retrospectiva del expediente clínico. La realización de Cg-ABC y FISH fue en el laboratorio de genética del INCMNSZ o Instituto Nacional de Cancerología, mientras que los aspirados de médula ósea (AMO) y biopsias de hueso (BxH), fueron realizados, analizados y reportados en el Departamento de Hematología-Oncología del INCMNSZ.

DEFINICIONES OPERACIONALES

En este estudio se definió:

- LMC-FC: presencia de <10% de blastos, <20% de basófilos, >100,000 plaquetas en sangre periférica (SP) y <30% de blastos más promielocitos en MO.
- Cg-ABC óptima: análisis de 20 células en metafase.
- FISH óptimo: análisis de 200 núcleos en interfase.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

De las variables demográficas y los datos de la monitorización citogenética se analizó media, mediana, tendencia y porcentaje. En cuanto al análisis de correlación entre Cg-ABC y FISH, se seleccionaron aquellas pruebas que en el mismo momento de muestreo hubiesen sido óptimas, y se calculó la correlación entre ambas por la prueba de correlación de Pearson con IC 95%. Los datos se analizaron con el programa SPSS versión 21.

RESULTADOS

Se identificaron 86 casos con diagnóstico de LMC entre abril 2003 y diciembre 2013, 73 casos (84.8%) clasificados como LMC-FC. Se excluyeron 10 pacientes, 4 debido a que después del diagnóstico no continuaron seguimiento en nuestra institución y 6 debido a que iniciaron seguimiento en nuestra institución a ≥ 12 meses de haber iniciado tratamiento (**Figura 3**)

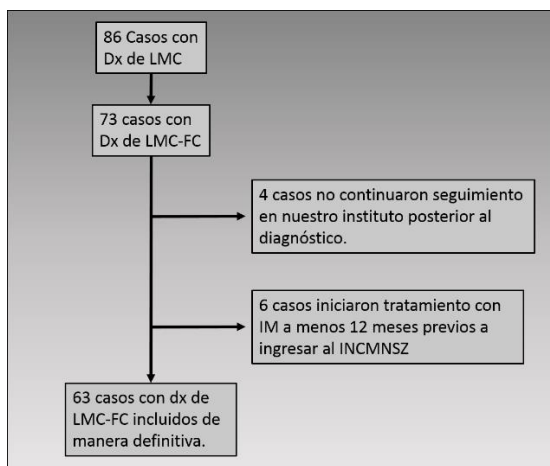


Figura 3. Algoritmo de inclusión y exclusión de pacientes en este estudio.

Dentro de las características basales de los 63 casos incluidos, se encontró una mediana de edad de 37 años (rango, 19-80 años) y predominio del sexo masculino (55.6%). Al diagnóstico el 88.9% de los pacientes presentaban algún tipo de sintomatología y a la exploración física el hallazgo más relevante fue la presencia de esplenomegalia en un 73% de los pacientes. El resto de las características basales se reportan en la **Tabla 1**.

CARACTERÍSTICAS	(n=63)
Mediana edad, años (rango)	37 (19-80)
Género, n(%)	
Masculino	35 (55.6)
Femenino	28 (44.4)
Síntomas al Dx, n(%)	
Asintomático	7 (11.1)
Anemia	27 (42.9)
Hemorragia	21 (33.3)
Fiebre	23 (36.5)
Pérdida de peso	38 (60.3)
Exploración física, n(%)	
Esplenomegalia	46 (73)
Hepatomegalia	16 (25.4)
Adenopatías	7 (11.1)
Laboratorios, mediana (rango)	
Leucocitos	136.1 (14.4-536)
Hemoglobina	12.2 (6.5-16.4)
Plaquetas	445 (121-1924)
Riesgo EUTOS, n(%)	
Bajo	45 (71.4)
Alto	18 (28.6)

Tabla 1. Resumen de las características basales de los pacientes del estudio.

En cuanto a la monitorización, las técnicas accesibles para su uso en nuestra población fueron la Cg-ABC y FISH. La tasa de monitorización de respuesta citogenética, de forma global (Cg-ABC y/o FISH) fue de 50.8% a los 3 meses, 92.1% a los 6 meses, 93.7% a los 12 meses y 84.1% a los 18 meses. **(Figura 4)**

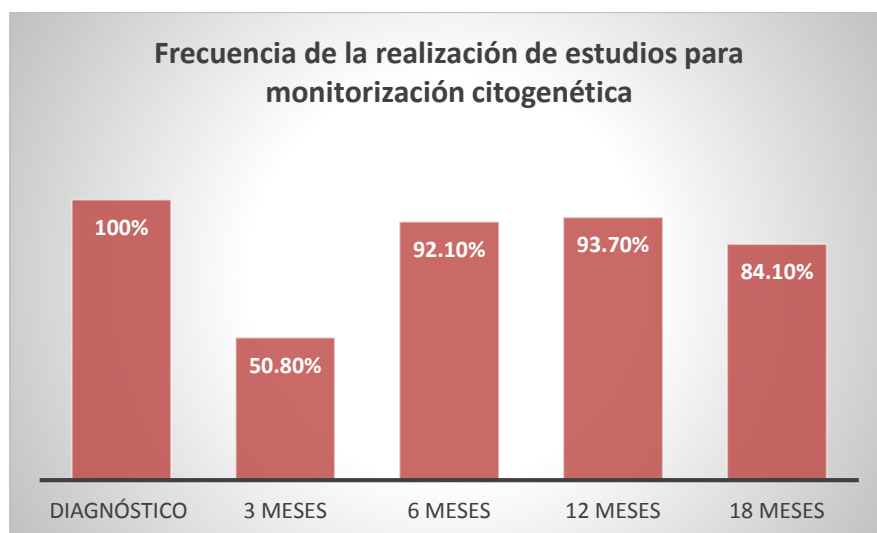


Figura 4: Muestra en que porcentaje de pacientes se solicitó algún estudio (Cg-ABC y/o FISH) para la monitorización de la respuesta citogenética en nuestra población.

Separando la tasa de monitorización citogenética antes y después del 2006 (año en que se publicaron las primeras recomendaciones de la European LeukemiaNet), se encontraron las tasas de seguimiento mostradas en la **Figura 5**

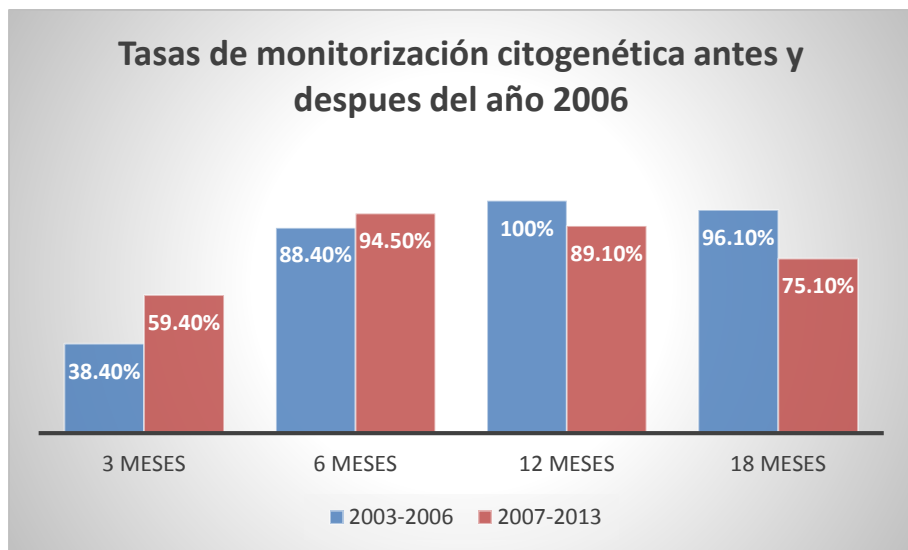


Figura 5: Muestra la tasa de monitorización citogenética para 3, 6, 12 y 18 meses posterior al inicio de IM, antes y después de la publicaciones de las primeras recomendaciones de la European LeukemiaNet en el año 2006

Separando el uso de ambas técnicas (Cg-ABC y FISH) para la monitorización de respuesta citogenética de los pacientes, la frecuencia de uso fue muy similar entre ellas, con una ligera predominancia al uso de FISH; sin la frecuencia de muestras óptimas mediante Cg-ABC fue inferior, a las muestras óptimas por FISH (**Figura 6**).

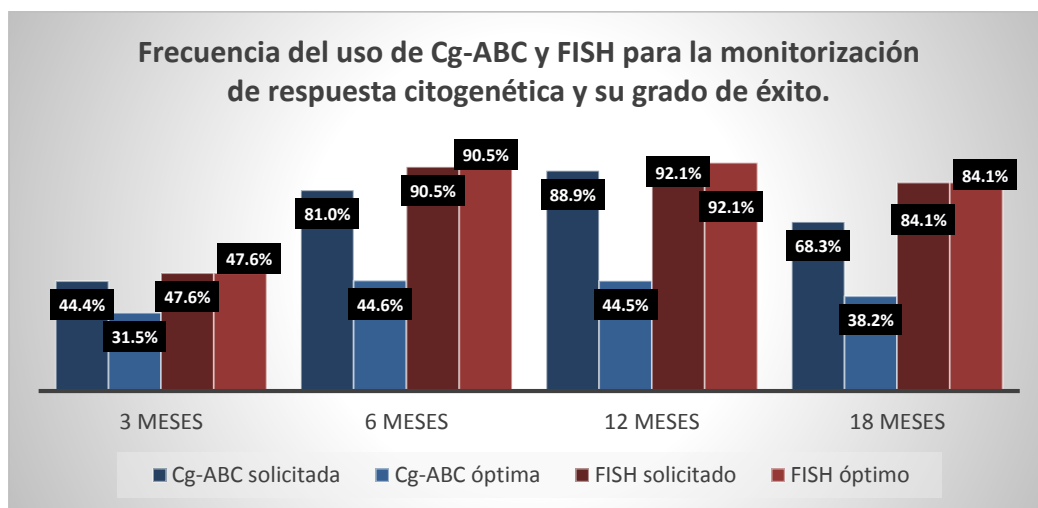


Figura 6: Muestra la frecuencia de uso de Cg-ABC y FISH como método para la monitorización de respuesta citogenética a los 3, 6, 12 y 18 meses del inicio de tratamiento con IM, además del porcentaje de estudios óptimos para ambos métodos.

En el periodo de tiempo analizado se identificaron 223 pruebas realizadas por técnica de Cg-ABC y 257 por FISH. La frecuencia de éxito, descrita de acuerdo a la definición de Cg-ABC óptima y FISH óptimo, fue de 48.2% 98.4% respectivamente. **(Figura 7)**

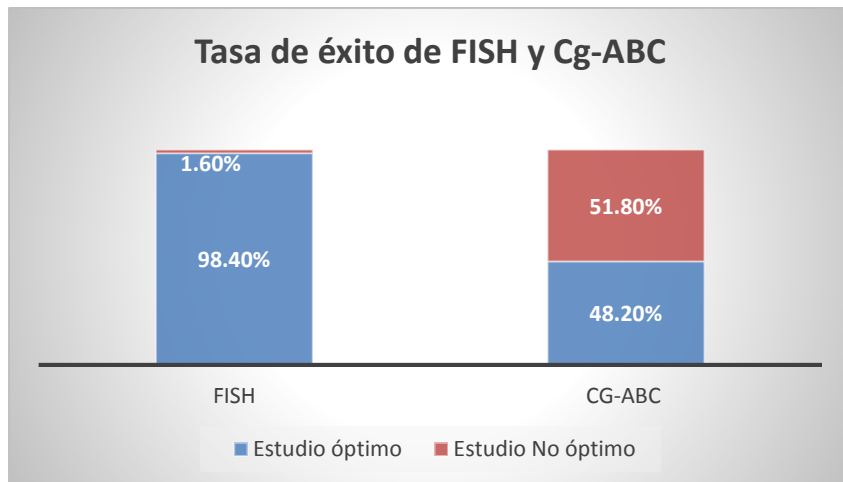


Figura 7: Muestra el porcentaje de éxito (acorde a la definición de Cg-ABC óptima y FISH óptimo de la European LeukemiaNet) de ambas técnicas de monitorización citogenética.

El coeficiente de correlación de Pearson reportado fue de 0.84 (IC 95% 0.74-0.92) para una asociación positiva entre el porcentaje de células Ph+ por Cg-ABC y el porcentaje de señales positivas para BCR-ABL detectadas por FISH, en aquellas muestras de médula ósea en donde en el mismo muestreo se realizaron ambas técnicas y ambas fueron óptimas acorde a las recomendaciones de la European LeukemiaNet .

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Este estudio retrospectivo, con revisión de expedientes, es la primera descripción realizada acerca del apego a las recomendaciones de monitorización en pacientes con LMC-FC que inician tratamiento con ITK, de forma específica en una cohorte de un hospital de tercer nivel de atención en México.

En cuanto a las características demográficas, las reportadas en este estudio, coinciden con las reportadas en otros estudios mexicanos, así como de otros países en desarrollo **(25)**. La media de edad al diagnóstico coincide en ser menor a la reportada por los países norteamericanos y europeos **(3,4)**. Respecto a las manifestaciones clínicas, las encontradas en nuestro estudio son similares a las reportadas previamente, siendo las más frecuentes la fiebre, anemia, hemorragia, y esplenomegalia.

En este estudio, el análisis de la monitorización de la respuesta citogenética reporta en este estudio mayores tasas de apego a las esperadas y a las reportas en el estudio de Cortes y colaboradores en 2010 **(23)**, que es el único estudio hasta ahora publicado sobre la tasa de apego a las recomendaciones de la European LeukemiaNet para la monitorización de la respuesta citogenética en países latinoamericanos. Llama la atención la inversión en cuanto al porcentaje de las tasas de realización de pruebas de seguimiento en los dos periodos de tiempo descritos (2003 a 2006 vs. 2007 a 2013), aumentado el porcentaje de estudios solicitados a los 3 y 6 meses a partir de 2007, esto posiblemente explicado por las recomendaciones emitidas en 2006 por la European LeukemiaNet y a los reportes recientes que sugieren que las respuestas tempranas a los 3 y 6 meses tienen un mayor impacto sobre la supervivencia de los pacientes.

La técnica citogenética mayormente utilizada para la monitorización en nuestra institución fue el FISH, siendo opuesto también a lo publicado previamente, en donde la tasa de uso de FISH en otros países no supera el 20% de los casos, probablemente por razones técnicas y económicas.

Debido a que diversos estudios han sugerido que uno de los factores que pudiese influir en una mala respuesta al tratamiento con IM, es lograr respuesta citogenética temprana **(19-22)**; el mantener una adecuada monitorización de la respuesta citogenética de nuestros pacientes, como hasta ahora, podría tener impacto en la SG, pues permite identificar al grupo de pacientes con falta de respuesta citogenética de manera temprana y por lo mismo, realizar modificaciones al tratamiento (aumento de dosis o inicio de inhibidores de ITK de segunda generación) de manera oportuna, para aumentar la tasa de respuestas citogenéticas y respuestas moleculares.

Respecto a la tasa de éxito en el procesamiento de las muestras mediante Cg-ABC y FISH así como su correlación, los resultados coinciden con lo previamente publicado en otros estudios mexicanos en LMC y mieloma múltiple,

publicados por Aguayo et.al. en el 2008 y Bourlon et.al. en 2014 (5,24) en donde se describen, bajas tasas de muestras óptimas mediante Cg-ABC. Lo anterior podría estar en relación a que se trata de una técnica que requiere de personal y equipo muy especializado, además de ser una técnica que consume largos periodos de tiempo y recursos. La tasa de éxito mediante FISH es casi del 100% en nuestro estudio, con la ventaja de ser una técnica que requiere menor tiempo y realiza análisis en más de 20 células, además, al hacer la correlación entre ambas técnicas, hasta ahora siendo la Cg-ABC el método de elección sugerido para la monitorización, se encontró una correlación de Pearson 0.84. Estos resultados sugieren que en el INCMNSZ, y probablemente en poblaciones similares en países latinoamericanos, la monitorización citogenética mediante FISH podría ser una buena alternativa, con mejores tasas de éxito, menor consumo de tiempo y recursos, por lo tanto, podría aumentar el apego a las recomendaciones de monitorización con las implicaciones previamente mencionadas.

Una de las limitaciones de este estudio es que se realizó en un centro de atención médica de alta especialidad, lo que podría explicar en parte las altas tasas de apego a las recomendaciones internacionales de monitorización y la disponibilidad de diversas técnicas para llevar a cabo esta monitorización, ya que las técnicas mencionadas pueden no estar accesibles en otros centros hospitalarios del país y en Latinoamérica, sin embargo, debido a que no existen estudios similares en población exclusivamente mexicana, considero de gran utilidad el presente estudio como precedente para futuras investigaciones prospectivas en nuestro país y Latinoamérica.

REFERENCIAS:

1. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999;341(3):164-72.
2. Brehme M, Hantschel O, Colinge J, Kaupe I, Planyavsky M, Kocher T, et al. Charting the molecular network of the drug target Bcr-Abl. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(18):7414-9.
3. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999;340(17):1330-40.
4. Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2004;18(3):569-84, viii.
5. Aguayo A, García-Álvarez E, Cazares-Ordoñez Y, et al. Chronic myeloid leukemia: A clinicoepidemiologic and therapeutic description of a single institution in Mexico city. *Clin Leuk*. 2008;2(4):261-66.
6. Dos Reis SR, Quixada AT, Nunes ST, Cid DM, de Souza JH, da Costa CM, et al. Adherence to treatment with imatinib in chronic myeloid leukemia: a study of the first decade of responses obtained at a Brazilian hospital. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013;35(3):174-9.
7. Aziz Z, Iqbal J, Akram M, Saeed S. Treatment of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: perspective from a developing country. *Cancer*. 2007;109(6):1138-45.
8. Schoch C, Schnittger S, Bursch S, Gerstner D, Hochhaus A, Berger U, et al. Comparison of chromosome banding analysis, interphase- and hypermetaphase-FISH, qualitative and quantitative PCR for diagnosis and for follow-up in chronic myeloid leukemia: a study on 350 cases. *Leukemia*. 2002;16(1):53-9.
9. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, et al. An evidence-based analysis of the effect of Busulfan, Hydroxyurea, Interferon and Allogenic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: Developed for the American society of hematology. *Blood*. 1999;94(5):1517-36.
10. Biggs JC, Szer J, Crilley P, Atkinson K, Downs K, Dodds A, et al. Treatment of chronic myeloid leukemia with allogeneic bone marrow transplantation after preparation with BuCy2. *Blood*. 1992;80(5):1352-7.
11. Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M, Heimpel H, Hochhaus A, Hasford J, et al. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007;109(11):4686-92.
12. Cohen MH, Johnson JR, Pazdur R. U.S. Food and Drug Administration Drug Approval Summary: conversion of imatinib mesylate (STI571; Gleevec) tablets from accelerated approval to full approval. *Clin Cancer Res*. 2005;11(1):12-9.

13. Peggs K, Mackinnon S. Imatinib mesylate--the new gold standard for treatment of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(11):1048-50.
14. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-84.
15. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(11):994-1004.
16. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2408-17.
17. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009;23(6):1054-61.
18. 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 mayor molecular response (MMR) in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with Imatinib. *Blood* 2008;112:(Abstract 186).
19. Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Blood*. 2007;110(8):2828-37.
20. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006;108(6):1809-20.
21. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, Shan J, Borthakur G, Thomas D, et al. Delayed achievement of cytogenetic and molecular response is associated with increased risk of progression among patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase receiving high-dose or standard-dose imatinib therapy. *Blood*. 2009;113(25):6315-21.
22. Jain P, Kantarjian H, Nazha A, O'Brien S, Jabbour E, Romo CG, et al. Early responses predict better outcomes in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results with four tyrosine kinase inhibitor modalities. *Blood*. 2013;121(24):4867-74.
23. Cortes J, De Souza C, Ayala-Sanchez M, Bendit I, Best-Aguilera C, Enrico A, et al. Current patient management of chronic myeloid leukemia in Latin America: a study by the Latin American Leukemia Net (LALNET). *Cancer*. 2010;116(21):4991-5000.
24. Boursolon C, Martínez-Baños D, et al. Clinical significance of cytogenetics evaluated by conventional

cytogenetic and interphase fluorescence in situ hybridization analysis in newly diagnosed multiple myeloma in Mexico. *Blood*. 2014;124(21):5709(Abstract).

25. Mendizabal AM, García-González P, Levine PH. Regional variations in age at diagnosis and overall survival among patients with chronic myeloid leukemia from low and middle income countries. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(3):247-54.