



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

“DR. EDUARDO LICEAGA”

SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA
MIELOIDE CRÓNICA BCR –ABL 1 POSITIVO

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE HEMATOLOGIA

PRESENTA:

Dra. Dulce María Gama Villa

HGM “Dr. Eduardo Liceaga”

TUTOR PRINCIPAL:

Dr. Gilberto Israel Barranco Lampon

HGM “Dr. Eduardo Liceaga”

Cd. Mx. Septiembre, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA
BCR –ABL 1 POSITIVO.

DRA. ROCÍO NATALIA GÓMEZ LÓPEZ
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”

DR. CARLOS MARTINEZ MURILLO
JEFE DE SERVICIO Y PROFESOR TITULAR DE HEMATOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”

DR. GILBERTO ISRAEL BARRANCO LAMPON
MÉDICO HEMATÓLOGO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE DEL 2022



Oficio No.: DECS/JPO-1330-2022
Ident. Protocolo: (946-151/22)

Ciudad de México a 04 de agosto del 2022

Dra. Dulce María Gama Villa
Servicio de Hematología
PRESENTE

Hacemos de su conocimiento que con esta fecha el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes dictaminó la última versión de su Protocolo Titulado:

Supervivencia en pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica BCR – ABL 1 positivo.
como:

APROBADO (con cambios sugeridos)

En caso de que su protocolo tenga el dictamen de aprobado cuenta con el siguiente número de registro:

DECS/JPO-CT-1330-2022

En el caso de que su protocolo tenga dictamen de **CONDICIONADO A CORRECCIONES**, éste **NO** cuenta con número de registro y debe realizar las correcciones que se enlistan en los puntos que integran la tabla adjunta a este documento para su consideración y en su caso, aprobación definitiva y asignación de número de registro. Si su protocolo tiene dictamen de **RECHAZADO**, este ya no podrá ser evaluado por este comité y no se le asignará ningún número de registro.

Deberá entregar la respuesta a las **CORRECCIONES** en un tiempo de 15 a 30 días **vía correo electrónico**, a partir de la fecha de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarlo como se indica, no será revisado por el **Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes** y su protocolo será cancelado.

Si su protocolo tiene dictamen de **APROBADO**, haga caso omiso de las indicaciones anteriores, ya que el mismo cuenta con número de registro. Así mismo deberá entregar por escrito el avance del protocolo cada **3 meses** a partir de la fecha en que fue aprobado y hasta obtener resultado de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, de la Secretaría de Salud. **De no presentar los avances o resultados del proyecto, la Dirección de Educación y Capacitación en Salud se reserva el derecho de cancelar el registro del protocolo hasta la entrega de los mismos.**

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE


Dra. Rocío Natalia Gómez López
Jefa de Posgrado
Presidenta del Comité

Ccp.- Acuse
ccgr

DEDICATORIA

En dedicatoria a todo el esfuerzo de mis padres, Josefina y Juan Manuel, por estar siempre pendiente de mí, por dar todo sin esperar nada a cambio, tener siempre el consejo adecuado y por enseñarme a nunca rendirme. A mis hermanos, por ser mi fuerza y ejemplo a cada paso. A mi tía Guadalupe, por ser guía e inspiración para formarme como profesional y ser humano; y finalmente, a mi compañero de carrera, amigo y pareja de vida Elías, con el que he compartido cada etapa, quien es fuente de motivación, inspiración y que junto a él seguiré construyendo nuevos logros.

AGRADECIMIENTOS.

Para mis maestros a lo largo del trayecto, Dr. Carlos Martínez Murillo, Dr. Juan Francisco Zazueta Pozos, Dr. Christian Omar Ramos Peñafiel; por todas las enseñanzas, la paciencia, la disposición, el apoyo, el tiempo, los consejos, y su guía para desarrollarme como profesional.

Para mi tutor, Dr. Gilberto Barranco Lampon, por el apoyo, la paciencia y la guía sin prejuicio para realizar y fomentar el desarrollo de esta línea de investigación.

Para el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, quién me abrió sus puertas para realizarme como médico especialista.

Para la Universidad Nacional Autónoma de México, quién me abrió sus puertas para formar parte y realizarme como médico especialista.

Datos del alumno	
Apellido paterno Apellido materno Nombre: Teléfono: Universidad: Facultad: Carrera: Número de cuenta: Correo electrónico:	Gama Villa Dulce María 55-16861823 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Médico Cirujano especialista en Hematología 519225097 dulcegama93@gmail.com
Datos del asesor	
Tutor principal Cotutores	Dr. Gilberto Israel Barranco Lampon Médico Adscrito al Servicio de Hematología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" perteneciente a la Secretaría de Salud. Teléfono: 55 2789 2000, extensión. Correo electrónico: drbarrancohematologia@hotmail.com
Datos de la tesis	
Título: Número de páginas: Año: Número de registro:	SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA BCR –ABL 1 POSITIVO. 34 2022 DECS/JPO-CT-1330-2022

CONTENIDO	
RESUMEN	8
ANTECEDENTES.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACIÓN.....	12
HIPÓTESIS	12
OBJETIVOS	12
METODOLOGÍA	12
POBLACIÓN.....	13
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	13
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	14
OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS.....	14
PROCEDIMIENTO	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	18
ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	19
RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS	20
RECURSOS DISPONIBLES	20
RECURSOS NECESARIOS	20
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	29
REFERENCIAS	30

RESUMEN

ANTECEDENTES

La leucemia mieloide crónica (LMC) se distingue por la presencia de un nuevo gen de fusión, BCR/ABL, que surge de una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, lo que da como resultado una tirosina quinasa ABL activada constitutivamente.

Antes de la terapia inhibidora de la tirosina quinasa (TKI), la supervivencia era escasa; el 40 % de los pacientes con LMC de 20 a 44 años de edad seguían vivos 5 años después del diagnóstico. Los resultados fueron peores para los pacientes mayores de 65 años, con una tasa de supervivencia global (SG) a los 5 años de sólo el 20 %.

OBJETIVOS

Describir la supervivencia en los pacientes con diagnóstico de LMC en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

JUSTIFICACIÓN

Las poblaciones hispanas carecen de datos precisos sobre la supervivencia en los pacientes con LMC; algunos informes anteriores sugieren una mejora significativa después de la introducción de imatinib. Debido al contexto actual en México, no todos los pacientes tienen acceso al tratamiento, por lo que es necesario evaluar la supervivencia en esta población de acuerdo a su tratamiento y tomar las medidas necesarias para la mejor atención médica.

METODOLOGIA

Estudio retrospectivo, transversal descriptivo, donde se analizarán las historias clínicas de los pacientes en seguimiento por LMC en el servicio de Hematología del Hospital General de México en el periodo entre enero 2020 y diciembre 2021. Se descargarán los datos relevantes en una base de datos (Excel, Microsoft Office) para su análisis estadístico, se construirán curvas de Kaplan-Meier en búsqueda de analizar la supervivencia con los diferentes tratamientos utilizados.

RESULTADOS ESPERADOS

Se espera que los pacientes tratados con TKI muestren una supervivencia global y supervivencia libre de progresión mayor, encontrando resultados equiparables a lo descrito históricamente.

PALABRAS CLAVE: Leucemia Mieloide Crónica, supervivencia, TKI.

Supervivencia en pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica BCR – ABL 1 positivo.

ANTECEDENTES

La leucemia mieloide crónica (LMC) se distingue por la presencia de un nuevo gen de fusión, BCR/ABL, que normalmente surge de una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, lo que da como resultado una tirosina quinasa ABL activada constitutivamente, por lo que el sello clínico de la LMC es la producción incontrolada de granulocitos maduros y en proceso de maduración, predominantemente neutrófilos, pero también basófilos y eosinófilos. En ausencia de tratamiento, la LMC tiene un curso clínico trifásico o bifásico a medida que avanza de una fase crónica (FC) a una fase acelerada (FA) y luego a una crisis blástica (CB). A veces pasa directamente de la fase crónica a la crisis blástica, sobre todo cuando la fase blástica es linfoide¹.

Representa aproximadamente del 15 al 20 por ciento de las leucemias en adultos². Tiene una incidencia anual de 1 a 2 casos por 100.000, con un ligero predominio masculino. La mediana de edad de presentación es de aproximadamente 50 años y la exposición a la radiación ionizante es el único factor de riesgo conocido. En México, la LMC es la leucemia crónica más frecuente, con una proporción de 3:1 con leucemia linfocítica. Sin embargo, la incidencia es menor que la reportada en países de Europa y Estados Unidos con cerca de 0,8 casos por 100.000 años-persona³.

Antes del desarrollo de la terapia inhibidora de la tirosina quinasa (TKI) dirigida, la supervivencia era escasa; solo el 40 % de los pacientes con CML de 20 a 44 años de edad seguían vivos 5 años después del diagnóstico. Los resultados fueron significativamente peores para los pacientes mayores de 65 años, que tenían una tasa de supervivencia general (SG) a los 5 años de aproximadamente solo el 20 %⁴. Más del 90% de los pacientes reciben un diagnóstico en la fase crónica, y en la mayor parte de los pacientes el objetivo del tratamiento es evitar que la enfermedad progrese a fases más avanzadas⁵.

El mesilato de imatinib, un TKI con actividad contra la cinasa ABL, revolucionó tanto la atención de los pacientes con LMC como el enfoque de los objetivos moleculares en las terapias contra el cáncer. El imatinib y otros TKI de segunda generación ahora constituyen la columna vertebral del tratamiento de la LMC, y los resultados clínicos para los pacientes con LMC han mejorado drásticamente en los últimos 10 años⁶.

Imatinib fué aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para su uso en los Estados Unidos en 2001; sin embargo, pocos estudios han evaluado los cambios en la supervivencia de los pacientes con LMC a nivel poblacional hispano durante este período. Dentro sus ventajas se encuentra la mejor tolerancia que los tratamientos anteriores y prolonga la supervivencia de la mayoría de los pacientes indefinidamente⁷.

Otros agentes se usaban mucho más comúnmente en la LMC antes de la llegada de los TKI son hidroxiurea , interferón alfa con o sin citarabina y busulfán, con este tratamiento alternativo hasta el 90 por ciento de los pacientes tendrán remisión hematológica, mejoría de los síntomas y reducción o eliminación de la esplenomegalia con estos agentes. Sin embargo, estos se consideran terapia paliativa ya que no son curativos, no prolongan la supervivencia general y rara vez dan como resultado el logro de una respuesta citogenética ⁸.

El ensayo IRIS publicado en 2003, confirmó la selección de imatinib para la LMC como tratamiento de primera línea, mediante la evaluación de 556 pacientes recientemente diagnosticados que reciben interferón IFN-citarabina o imatinib. Después de una mediana de seguimiento de 19 meses, la tasa de respuesta citogenética mayor (MCgR) a los 18 meses fue del 87,1% en pacientes recibiendo imatinib frente al 34,7% en pacientes tratados con IFN-citarabina ($p < 0,001$)⁹.

Las tasas de respuesta citogenética completa (CCgR) fueron 76,2 % (95 % IC 72,5-79,9) y 14,5 % (95 % IC 10,5-18,5), respectivamente ($p < 0,001$). Después de 18 meses, la tasa estimada de supervivencia libre de enfermedad (SLP) en fase acelerada o crisis blástica fue del 96,7 % en el grupo de imatinib y 91,5% ($p < 0,001$) en el grupo IFN-citarabina. Imatinib fué mejor tolerado que terapia combinada. Los resultados se confirmaron más tarde en un seguimiento prolongado¹⁰.

Por lo general en la población hispana no se encuentra con datos suficientes de evidencia y datos precisos sobre la supervivencia en pacientes diagnosticados con LMC. En México se han realizado diferentes estudios para evaluar la supervivencia a nivel nacional, uno de ellos es el realizado en CMN La Raza en 2016, donde se evaluaron 302 pacientes con LMC que recibieron imatinib como tratamiento de primera (n = 234) o segunda línea (n = 68), donde 198 de 302 pacientes (66 %) alcanzaron una respuesta citogenética completa y al menos 115 de 302 (38 %) lograron una respuesta molecular importante. Entre 302 pacientes tratados con imatinib, 55 (18 %) lograron una respuesta molecular de 4,5 (MR4,5) o mayor; 283 (93,7%) estaban vivos y 19 (6,29%) habían fallecido. A los 60 meses, la SG fue del 94 %¹¹.

Otro estudio de referencia en México, es el realizado en el Instituto Nacional de Cancerología, donde se evaluaron 411 pacientes con LMC con imatinib como tratamiento de primera línea entre enero de 2000 y diciembre de 2016. La tasa de supervivencia a los 150 meses fue del 82,02 %, se encontró que la fase al diagnóstico (β : 0,447, Intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %]: 0,088, 0,806; P = 0,015), las escalas pronósticas (Sokal [P = 0,021] y Hasford [β : 0,369, IC 95%: 0,049, 0,688; P = 0,024]) y respuesta hematológica a los 3 meses (β : 0,717, IC 95%: 0,443, 0,991; P < 0,001), se asociaron de forma independiente con la supervivencia global. El análisis de supervivencia en subconjuntos, según la fase inicial (fase crónica, acelerada y blástica) no mostró ningún efecto según las escalas pronósticas (P > 0,05)¹².

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido al alto costo de los inhibidores de la tirosina quinasa, el acceso a esta terapia altamente efectiva con estrategias de monitoreo estricto es limitado en países de ingresos bajos a medianos, en nuestro contexto socio-económico en México, esta situación impacta negativamente en el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de LMC. Históricamente se ha observado una mejora significativa en la supervivencia de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) después de la introducción del mesilato de imatinib (TKI), sin embargo, en las poblaciones hispanas normalmente se carecen de datos precisos sobre la supervivencia de esta

enfermedad y cómo afectan la expectativa de vida de los pacientes con LMC, así como las complicaciones en no recibir tratamiento o la mala adherencia al mismo.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente, en las poblaciones hispanas, incluyendo México, se carecen de datos precisos sobre la supervivencia de esta enfermedad; sin embargo, algunos informes anteriores sugieren una mejora significativa en la supervivencia de los pacientes con LMC después de la introducción del mesilato de imatinib, el estudio realizado en CMN “La Raza donde se encontró superioridad en los pacientes tratados con imatinib con una mejor respuesta citogenética completa y respuesta molecular principal, con una SG a los 60 meses del 94 %, otro estudio reciente es el realizado por el Instituto Nacional de Cancerología donde se describe una tasa de supervivencia a los 150 meses fue del 82,02 % en pacientes tratados con imatinib como tratamiento de primera línea; En el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, se cuenta con una población grande de pacientes con diagnóstico de LMC, sin embargo debido al contexto actual en nuestro país no todos los pacientes tienen acceso a tratamiento con TKI, por lo que en el siguiente estudio evaluaremos la supervivencia en esta población de acuerdo a su tratamiento y se espera de acuerdo a la literatura una mejoría de supervivencia en pacientes tratados con TKI lo cual justifica el uso y la solicitud de ampliar la población de pacientes en tratamiento de primera línea con imatinib.

HIPÓTESIS

La supervivencia de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en el Hospital General de México es similar a lo reportado a nivel mundial.

OBJETIVOS

General: Describir la supervivencia en los pacientes con diagnóstico de LMC en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Específicos:

Describir las pautas de tratamiento utilizado, así como el tipo de respuesta obtenida.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño de estudio

- Por el seguimiento del investigador: Observacional.
- Por la relación entre la ocurrencia del evento y la recolección de los datos: Retrospectivo.
- Por la medición del fenómeno en el tiempo: Transversal.
- Por el manejo de la información: Descriptivo.

Población

Se revisaron de forma aleatorizada las historias clínicas de 225 pacientes en seguimiento por LMC del servicio de Hematología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo entre enero 2002 y diciembre 2021. Se incluyeron todos los casos con diagnóstico morfológico y citotímico de LMC mayores de 18 años, y se clasificaron de acuerdo con los criterios convencionales.

Tamaño de la muestra

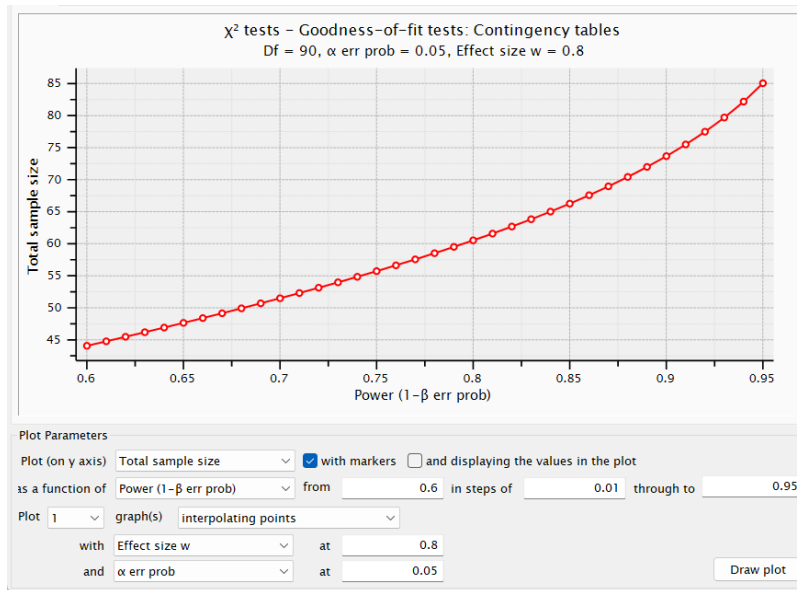
Se incluyeron los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica tratados en el Hospital General de México. Se utilizó el programa G*Power versión 3.1 para el cálculo de muestra. Se determinó un nivel de confianza del 95% y un error muestral del 5%, obteniendo 86 como mínimo, siendo superado significativamente.

The screenshot displays the G*Power software interface for a power analysis. The window title is "Central and noncentral distributions Protocol of power analyses". The main text area shows the following information:

```
[10] -- Friday, June 10, 2022 -- 13:02:10
χ² tests - Goodness-of-fit tests: Contingency tables
Analysis: A priori: Compute required sample size
Input:
Effect size w = 0.8
α err prob = 0.05
Power (1-β err prob) = 0.95
Df = 90
Output:
Noncentrality parameter λ = 55.0400000
Critical χ² = 113.1453
Total sample size = 86
Actual power = 0.9529512
```

Below the main text area, there are several control panels:

- Test family:** χ² tests
- Statistical test:** Goodness-of-fit tests: Contingency tables
- Type of power analysis:** A priori: Compute required sample size - given α, power, and effect size
- Input Parameters:**
 - Determine =>
 - Effect size w: 0.8
 - α err prob: 0.05
 - Power (1-β err prob): 0.95
 - Df: 90
- Output Parameters:**
 - Noncentrality parameter λ: 55.0400000
 - Critical χ²: 113.1453
 - Total sample size: 86
 - Actual power: 0.9529512



Criterios de selección

Criterios de inclusión: Se evaluaron todos los expedientes de pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de LMC, que acuden a consulta en el Hospital General de México en el periodo entre enero 2002 y diciembre 2021.

Criterios de exclusión: Se excluyeron a los pacientes con expedientes incompletos.

Operacionalización de las variables a evaluar y forma de medirlas

Variable	Definición conceptual	Unidad de medición	Tipo de variable	Codificación
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento.	Años	Cuantitativa	No aplica
Género	Fenotipo masculino o femenino de la persona	Masculino/femenino	Cualitativa	1. Mujer 2. Hombre

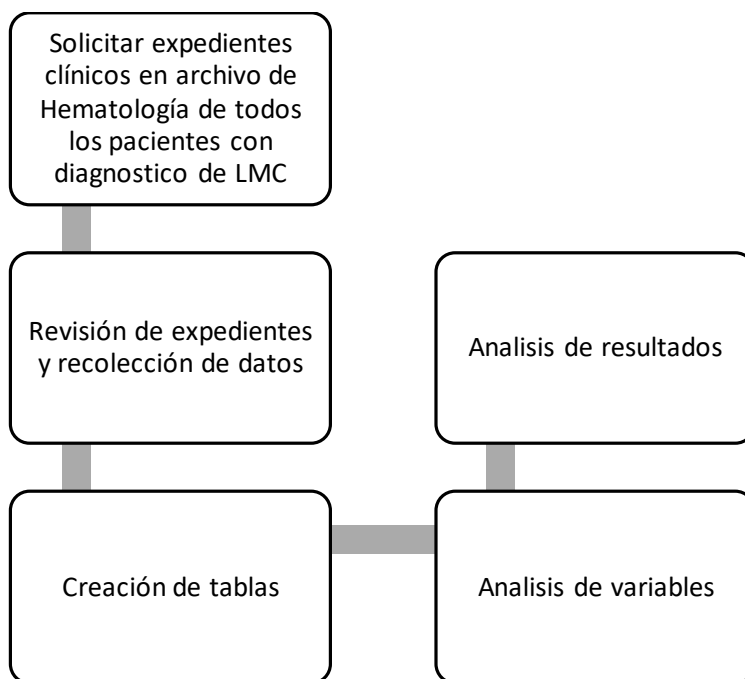
Fase al diagnóstico	Tipo de enfermedad de acuerdo a las características Clínicas y morfológicas a su diagnóstico.	Crónica, acelerada, blástica	Cualitativa	1: Crónica; 2: acelerada; 3: blástica
Comorbilidades	Enfermedades crónicas degenerativas previamente diagnosticadas.	Hipertensión arterial sistémica (HAS), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM), Cardiopatías, Enfermedad Renal Crónica (ERC), otro tipo de enfermedades (otras).	Cualitativa	1: HAS; 2: DM; 3: Cardiopatías; 4: ERC, 5: otras
Tratamiento de primera línea	Fármaco utilizado al momento del diagnóstico como tratamiento principal.	Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Hidroxiurea, Ninguno	Cualitativa	1 Imatinib; 2 Dasatinib, 3 Nilotinib, 4, Hidroxiurea, 5 Ninguno
Apego al tratamiento	Número de veces que olvida el paciente administrar el fármaco de tratamiento.	Sin omisiones o con omisiones.	Cualitativa	1 Sin omisiones; 2 >7 omisiones al mes.
Respuesta citogenética	Definen la respuesta al	Respuesta citogenética	Cualitativa	1 Respuesta citogenética

	tratamiento, se evalúa mediante el análisis de bandas cromosómicas de metafases de células de la médula con al menos 20 metafases analizadas.	completa (sin células Ph+), ausencia de respuesta citogenética y no se ha evaluado		completa; 2 ausencia de respuesta citogenética: 3 no se ha evaluado
Respuesta Molecular Mayor	Se evalúa mediante Q-PCR de la sangre periférica y se define según el nivel de detección del ensayo, de acuerdo con la Escala internacional (IS). BCR-ABL1 \leq 1% equivale a una remisión citogenética completa, (CCyR).	BCR-ABL1 \leq 1% equivale a una remisión citogenética completa,	Cualitativo	1: RMM; 2: No RMM; 3: No evaluada
Respuesta hematológica completa	Se define por un recuento de leucocitos <10	Respuesta hematológica completa (RHC),	Cualitativa	1: RHC, 2 Sin respuesta

	000/microL sin granulocitos inmaduros y <5 por ciento de basófilos en el diferencial; recuento de plaquetas <450.000/microL; y bazo no palpable.	Sin respuesta hematológica		hematológica
Estado en la última valoración	Evalúa si el paciente a la fecha de su última cita se encuentra vivo o ya falleció.	Vivo o muerto	Cualitativo	1: Vivo; 2: Muerto
Tiempo de seguimiento	Tiempo transcurrido desde la primera valoración hasta el corte del estudio.	Meses	Cuantitativa	1: 3 meses 2: 6 meses 3: 12 meses

PROCEDIMIENTO

Se solicitaron a archivo y revisaron los expedientes físicos y virtuales de los pacientes, se analizaron las historias clínicas en búsqueda de las características clínicas y parámetros de laboratorio desde el diagnóstico, se analizaron además las notas de seguimiento para reportar el tipo de respuesta y evolución de la enfermedad; se realizaron tablas para ordenar las variables para posterior análisis en el programa (Excel, Microsoft Office).



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables demográficas se agruparon en tablas de frecuencias. Las variables numéricas se analizaron por medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar y rango). Se construyeron curvas de SG (supervivencia global) y SLE (supervivencia libre de progresión), por el método de Kaplan-Meier. Sus diferencias se evaluaron con el método de Log-rank. Se realizó análisis de regresión logística para evaluar la influencia de las variables en la SG y SLE. Se consideraron estadísticamente significativos los valores menores a 0.05. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete de software SPSS, versión 22.0 para Windows.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	Agosto 2022	Septiembre 2022	Octubre 2022
Búsqueda Bibliográfica	X		

Elaboración del protocolo de investigación	X		
Aceptación del protocolo	X		
Evaluación de expedientes y recolección de datos	X	X	
Análisis estadístico		X	
Redacción de resultados		X	
Presentación de tesis			X

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

La realización de este estudio no se contraviene la “Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial” de 1964, que establece los principios éticos para las investigaciones médicas en los seres humanos. Esta investigación de acuerdo con la “Ley General de Salud” de México y con su “reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud”, en su Título 2ª, Capítulo 1ª, Artículo 17, Fracción II, se considera como “investigación de riesgo menor a mínimo”, ya que se revisarán datos del expediente clínico, sin poner en riesgo la salud de los pacientes, por lo que con ello se solicita omisión de uso de consentimiento informado.

Los autores damos testimonio que, al manejar información retrospectiva, se cumple con los aspectos éticos de privacidad, confidencialidad y además que la información aquí recabada se utilizará para fines académicos y de investigación. Los autores no contamos con ningún tipo de interés económico, farmacéutico, político, o social de dicha investigación.

Relevancia y expectativas

La relevancia de este estudio radica en la posibilidad de ampliar las posibilidades terapéuticas de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica, así como justificar el uso de los TKI y solicitarlo como tratamiento de primera línea asegurando su acceso en nuestro hospital.

Recursos disponibles

Para la realización de este proyecto se cuenta con espacios físicos, el servicio de Hematología, clínica de LMC, en el Hospital General de México. Se cuenta con expedientes clínicos físicos y virtuales, así como equipos de cómputo suficientes, el recurso humano serán los autores capacitados para el desarrollo de dicho proyecto.

Recursos necesarios

Para la realización de este estudio, no se requiere financiamiento externo. Se llevará a cabo mediante la recolección de información de los expedientes de pacientes pertenecientes al servicio de Hematología en el Hospital General de México "Dr Eduardo Liceaga". Se solicitará disponibilidad de un equipo de cómputo con capacidad de soporte para SPSS, mediante el cual se realizará el análisis de datos.

RESULTADOS

Se realizó el análisis de 225 expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica (LMC), en el servicio de Hematología unidad 111-D del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". En un periodo de diciembre del 2021 en retrospectiva hasta enero de 2001, que cumplieron los criterios de inclusión, para los 225 expedientes de pacientes se realizó estadística descriptiva, así como frecuencias y porcentajes.

Se reportó una muestra total de 225 expedientes de pacientes, donde la edad media fué de 42 años (15 a 79 años), 127 pacientes (56.4%) fueron hombres, mientras que 98 (43.6%) fueron mujeres. La fase más frecuente al diagnóstico es en fase

crónica (98.2%), en 221 casos (tabla 1), de los cuales 167 (74.2 %) iniciaron tratamiento con TKI como primera línea, 56 pacientes (24.8%) iniciaron tratamiento con hidroxiurea y 2 (0.88%) pacientes rechazaron cualquier tipo de terapia.

Únicamente 54 pacientes (24%) presentaron comorbilidades asociadas siendo la más frecuente la Diabetes Mellitus tipo 2, en 21 pacientes (9.3%), seguido de Hipertensión Arterial Sistémica en 14 pacientes (6.2%).

Más de la mitad de nuestros pacientes acuden de la Zona Metropolitana. En la tabla 1 se resumen las características generales.

	N=225	%
Sexo		
Masculino	127	56.4
Femenino	98	43.6
Fase de la enfermedad		
Crónica	221	98.2
Acelerada	2	0.9
Crisis blástica	2	0.9
Comorbilidades		
Alguna comorbilidad	54	24
DM2	21	9.3
HAS	14	6.2
Otra		8.5
Sin comorbilidades	171	76
Tratamiento 1ra línea		
TKI	167	74.2
Hidroxiurea	56	24.8
Ninguno	2	0.88

DM2= Diabetes Mellitus tipo2, HAS= Hipertensión arterial sistémica, TKI= Inhibidor de la tirosina quinasa.

Tabla 1. Características generales de 225 pacientes con LMC en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

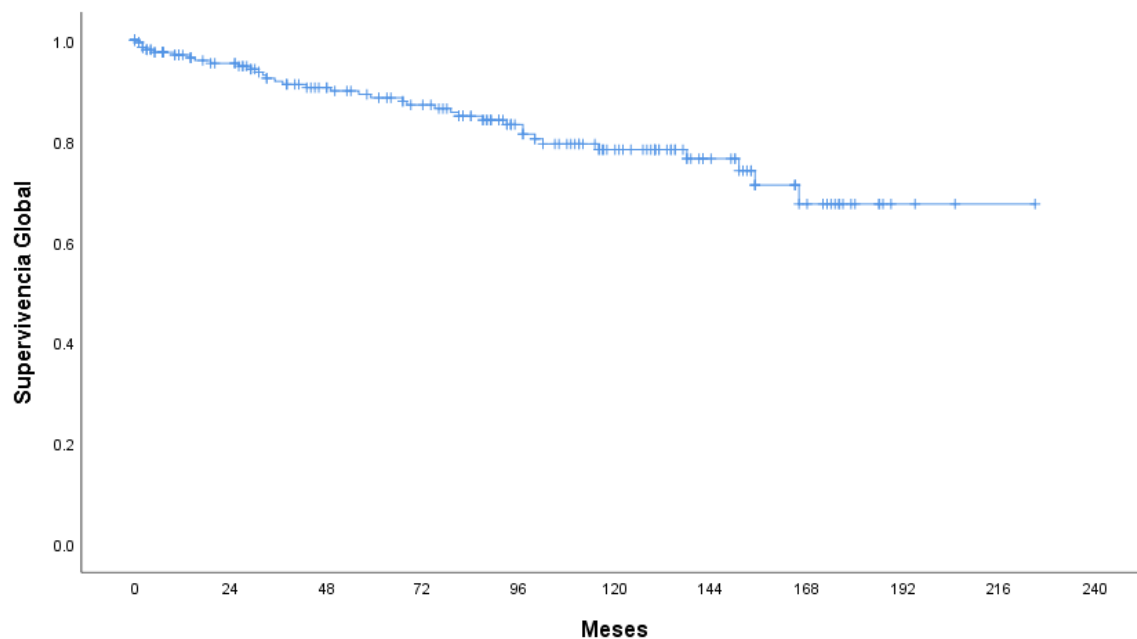
Aunque no en todos los pacientes se contaba con biometría hemática inicial, las cifras medias encontradas fueron: leucocitos 137.7 x10⁹/L, Hb de 11.31 g/dL y plaquetas de 427.9 x10⁹/L. (Tabla 2)

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación
▶ LeucInicial	166	.00	496.00	137.7302	145.78427
HblInicial	166	5.00	19.00	11.3199	2.35040
PlaquetasInc	167	.00	2080.00	427.9709	319.33449
N válido (por lista)	163				

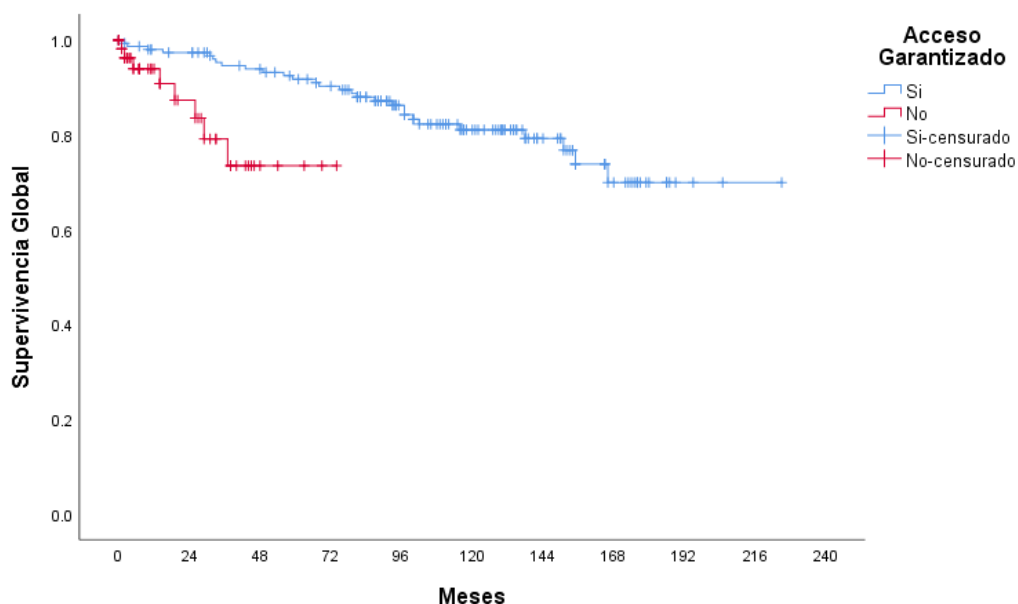
Tabla 2. Valores encontrados en la Biometría Hemática inicial.

Posteriormente se construyeron curvas de SG (supervivencia global) y SLE (supervivencia libre de progresión), por el método de Kaplan-Meier, siendo evaluadas con el método de Log-rank y posterior regresión logística para evaluar la influencia de las variables en la SG y SLE, encontrándose que hubo una media de seguimiento de 79 meses (0-225 meses), donde se reportaron 36 muertes (16%), con una supervivencia a 240 meses de 67.5% (IC 95% 61.4-73.6%). Se encontró una media de supervivencia estimada de 180 meses (IC 95% 168-193 meses) no alcanzando la mediana de supervivencia (Gráfica 1).



Gráfica 1. Supervivencia Global en pacientes con LMC en el HGM.

Dentro de los pacientes evaluados 161 pacientes tenían acceso garantizado al tratamiento con imatinib (71.6%) con apoyo de la fundación Max, y 66 pacientes (28.4%) que no tenían el acceso de forma regular o lo conseguían por sus propios medios. Se evaluó la supervivencia a 240 meses entre ambas poblaciones, encontrando 28 muertes (17.3%) en el grupo de acceso garantizado, con una supervivencia de 69.9 % (IC 95% de 63.7-76.1%, $P=0.001$), con una media de supervivencia estimada de 186 meses (IC 95% de 174-199 meses, $P=0.001$). Mientras que en el grupo que no cuenta con acceso garantizado se reportaron 8 muertes (12.7%), con una supervivencia a 240 meses de 73.5% (IC 95% 64.7-82.3%, $P=0.001$) y una media de supervivencia estimada de 60 meses (IC 95% 51-68 meses, $P=0.001$) y en ambos grupos no se alcanzó la mediana de supervivencia. (Gráfica 2).



Gráfica 2. Supervivencia Global en el grupo con acceso garantizado a TKI (línea azul) y sin acceso garantizado (línea roja).

Se buscó el tipo de respuesta al tratamiento entre ambos grupos, se realizó prueba de Chi Cuadrada, encontrando que en el grupo de pacientes con acceso garantizado a TKI, 122 pacientes (75.3%) lograron una respuesta hematológica y

66 pacientes (40.7%) lograron una RMM, mientras que en el grupo donde no tenían acceso garantizado al tratamiento las cifras fueron menores, únicamente fueron 33 pacientes (52.4%) los que lograron una respuesta hematológica (tabla 3 y 4) y 6 pacientes (9.7%) lograron una RMM (Tabla 5 y 6).

				RespHema			
				Respuesta Hematológica	Sin Respuesta Hematológica	3	Total
FMax	Si	Recuento	122	39	1	162	
		% dentro de FMax	75.3%	24.1%	0.6%	100.0%	
	No	Recuento	33	30	0	63	
		% dentro de FMax	52.4%	47.6%	0.0%	100.0%	
Total	Recuento	155	69	1	225		
	% dentro de FMax	68.9%	30.7%	0.4%	100.0%		

a. Centro = HGM

Tabla 3. Respuesta hematológica de acuerdo al acceso al tratamiento en pacientes con LMC.

Pruebas de chi-cuadrado^a

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12.050 ^b	2	.002
Razón de verosimilitud	11.841	2	.003
Asociación lineal por lineal	9.996	1	.002
N de casos válidos	225		

a. Centro = HGM

b. 2 casillas (33.3%) han esperado un recuento menor que 5.
El recuento mínimo esperado es .28.

Tabla 4. Prueba Chi- cuadrada para RH en pacientes con acceso garantizado al tratamiento y sin acceso regular.

		RMM			Total	
		RMM	No RMM	No evaluada		
FMax	Si	Recuento	66	10	86	162
		% dentro de FMax	40.7%	6.2%	53.1%	100.0%
	No	Recuento	6	8	48	62
		% dentro de FMax	9.7%	12.9%	77.4%	100.0%
Total		Recuento	72	18	134	224
		% dentro de FMax	32.1%	8.0%	59.8%	100.0%

a. Centro = HGM

Tabla 5. Respuesta Molecular Mayor de acuerdo al acceso al tratamiento en pacientes con LMC.

Pruebas de chi-cuadrado^a

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	20.426 ^b	2	.000
Razón de verosimilitud	23.399	2	.000
Asociación lineal por lineal	16.249	1	.000
N de casos válidos	224		

a. Centro = HGM

Tabla 6. Prueba Chi- cuadrada para RH en pacientes con acceso garantizado al tratamiento y sin acceso regular.

Finalmente, la adherencia al tratamiento también fue evaluada, en el grupo con acceso al tratamiento, 109 pacientes (67.3%) no tenían omisiones a la administración del TKI y 53 pacientes (32.7%) tenían más de 7 omisiones al mes. Mientras que en el grupo que no cuentan con acceso garantizado o que lo consiguen por sus propios medios, fueron 35 pacientes (56.5%) los pacientes que tenían buena adherencia y 27 pacientes (43.5%) con más de 7 omisiones. (Tabla 7 y 8)

		Omisiones1aL		Total	
		Sin omisiones	>7 omisiones al mes		
FMax	Si	Recuento	109	53	162
		% dentro de FMax	67.3%	32.7%	100.0%
	No	Recuento	35	27	62
		% dentro de FMax	56.5%	43.5%	100.0%
Total		Recuento	144	80	224
		% dentro de FMax	64.3%	35.7%	100.0%

a. Centro = HGM

Tabla 7. Adherencia al tratamiento de acuerdo al acceso garantizado o irregular en pacientes con LMC.

Pruebas de chi-cuadrado ^a					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.292 ^b	1	.130		
Corrección de continuidad ^c	1.844	1	.174		
Razón de verosimilitud	2.255	1	.133		
Prueba exacta de Fisher				.161	.088
Asociación lineal por lineal	2.281	1	.131		
N de casos válidos	224				

a. Centro = HGM

b. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 22.14.

c. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 8. Prueba Chi- cuadrada para la adherencia al tratamiento de acuerdo al acceso garantizado y acceso irregular al tratamiento.

DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo donde evaluamos a los pacientes con LMC durante un periodo de 20 años, tratados y en seguimiento dentro del Hospital General de México “Dr Eduardo Liceaga”, un centro de referencia nacional, considerado dentro de los más grandes en Latinoamérica, evaluamos 225 pacientes, de los cuales más de la mitad acuden procedentes de zonas metropolitanas a la ciudad, lo cual en ocasiones dificulta el seguimiento adecuado y la realización de estudios de laboratorio especializados para su adecuada valoración, debido a tiempo y costo del traslado. Otro obstáculo es el acceso a la primera línea de tratamiento, recientemente se ha incluido al sistema de salud imatinib y dasatinib, pero previamente el acceso era por propios medios o a través de la fundación Max, fundación quien garantizaba el acceso trimestral a imatinib; sin embargo, no todos los pacientes entraron al programa. Es importante mencionar que durante el inicio de la pandemia ocasionada por SARS COV2, hasta principios del 2021, algunos pacientes dejaron de acudir a sus citas de forma regular, e incluso con abandono del seguimiento, siendo más complicado conseguir el tratamiento con TKI debido a la carencia de medicamentos y dificultades económicas, lo cual consideramos impactó en nuestros resultados, encontrando que únicamente 167 pacientes (74.2%) tuvieron acceso al tratamiento de elección al diagnóstico.

De forma inicial evaluamos las características clínicas. De acuerdo a lo reportado en la literatura, la media de edad de presentación es de aproximadamente 50 años¹³, lo encontrado en este estudio fue ligeramente menor, con una media de 42 años, lo cual coincide con lo reportado en el estudio realizado en CMN La Raza, por Ayala M. et al. 2016¹¹, donde fue de 47 años y en el INCAN por Ylescas-Soria J et al. 2019¹², de 40 años, lo cual respalda que en México, la edad de presentación es menor comparado con los países más desarrollados, como lo reportado en países europeos, Hehlmann et al. 2020, que es de 61 años¹⁴ y en población española Osorio et al. 2016, reporta una media de 54 años¹⁵.

Se encontró predominio en hombres, coincidente con lo reportado y que respalda el estudio de prevalencia por Chen Y. et al. 2013, en Estados Unidos¹⁶, de acuerdo a

las características del grupo etario, era de esperar que se encontraran comorbilidades, siendo la más frecuente Diabetes Mellitus tipo 2, una enfermedad frecuente en México.

Dentro de los pacientes evaluados 161 pacientes tenían acceso garantizado al tratamiento con imatinib (71.6%) con apoyo de la fundación Max, y 64 pacientes (28.4%) no tenían el acceso de forma regular. Se encontró una SG de 67.5% en toda la población, en el grupo con tratamiento garantizado obtuvo una SG de 71.6% a los 240 meses, lo cual es ligeramente menor con lo reportado en la literatura valorada en la población mexicana, como el evaluado por Ylescás-Soria J et al. 2019¹², donde fue de 82.02 %, pero con un seguimiento menor de 150 meses.

Entre nuestra población encontramos diferencia en la supervivencia de acuerdo al acceso al tratamiento, los pacientes con acceso garantizado tuvieron una SG de 69.9% y una mediana de supervivencia estimada mayor de 186 meses, en el grupo sin acceso, la supervivencia fue de 73.5%, pero con una supervivencia estimada menor de 60 meses, las diferencias encontradas en la supervivencia pueden estar asociadas al mayor número de pacientes con acceso al tratamiento y a un mayor seguimiento.

Se evaluó el tipo de respuesta al tratamiento (RH y RMM) en ambos grupos, no se evaluó respuesta citogenética ya que no se realizó de forma rutinaria en la mayoría de los pacientes. Evidentemente el grupo con acceso al tratamiento fue superior. La RH fue alcanzada en 122 pacientes (75.3%) que tenían acceso garantizado a TKI, mientras que de los pacientes sin acceso únicamente fueron 33 pacientes (52.4%), y lo mismo en la RMM, 66 pacientes (40.7%) con acceso a TKI lograron tenerla, comparado con 6 pacientes (9.7%) en los pacientes sin acceso o de forma irregular. Mela Osorio et al. 2017¹⁷, realizaron un estudio similar en población hispana, donde encontraron resultados similares, el 38% de los pacientes alcanzaron la RMM a los 12 meses y con seguimiento a los 8.9 años incrementó hasta el 88%.

Se ha descrito que la adherencia al tratamiento es un factor importante para alcanzar la respuesta ideal¹⁸, por lo que en nuestro análisis observamos que los pacientes sin acceso garantizado a TKI tienen menor adherencia al tratamiento, 80 pacientes (43.5%) tienen más de 7 omisiones al mes, mientras que en el grupo con

acceso garantizado fueron 53 pacientes (32.7%), por lo que tener el acceso garantizado al tratamiento estimula al paciente a tener una adherencia mayor al mismo.

CONCLUSIONES

El uso de los TKI como tratamiento de primera línea ha mejorado drásticamente la supervivencia en los pacientes con LMC, sin embargo, el acceso a este tratamiento sigue siendo limitado en nuestro país.

Existen factores socioeconómicos que repercuten en la edad más temprana de diagnóstico en nuestra población, los cuales podrían ser motivo de estudios posteriores.

El acceso garantizado al tratamiento, así como el seguimiento regular, lleva a los pacientes a una mejor adherencia al mismo, lo cual impacta de forma positiva el tipo de respuesta y la supervivencia.

Actualmente, por medio del sistema de salud, de forma gradual estamos teniendo acceso a imatinib y dasatinib, además de acceso a pruebas de seguimiento como PCR cuantitativo y FISH, lo cual creemos cambiará la supervivencia en nuestros pacientes, acercándonos cada vez más a la realidad de empezar a valorar una nueva etapa, donde nuestros pacientes puedan alcanzar una remisión sin tratamiento.

REFERENCIAS

- ¹ Brunner AM, Campigotto F, Sadrzadeh H, Drapkin BJ, Chen YB, Neuberg DS, et al. Trends in all-cause mortality among patients with chronic myeloid leukemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer*. 2013 Jul 15;119(14):2620–9.
- ² Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):7–30.
- ³ Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010 Nov 11;116(19):3724–34.
- ⁴ Xie Y, Davies SM, Xiang Y, Robison LL, Ross JA. Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973-1998). *Cancer*. 2003 May 1;97(9):2229–35.
- ⁵ Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020 Apr;34(4):966–84.
- ⁶ Björkholm M, Ohm L, Eloranta S, Derolf A, Hultcrantz M, Sjöberg J, et al. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 20;29(18):2514–20.
- ⁷ Cohen, Martin H et al. “U.S. Food and Drug Administration Drug Approval Summary: conversion of imatinib mesylate (STI571; Gleevec) tablets from accelerated approval to full approval.” *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* vol. 11,1 (2005): 12-9.
- ⁸ Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood*. 1994 Dec 15;84(12):4064–77.
- ⁹ Sauße S, Nitschmann S. [Treatment of chronic myeloid leukemia with imatinib : IRIS study]. *Internist* . 2017 Nov;58(11):1220–1.
- ¹⁰ 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 Mar 13;348(11):994–1004.

-
- ¹¹ Ayala M, Ávila E, Domínguez J, Aquino X, Vela J. Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in the Imatinib Mesylate Era: Report of the Experience at “La Raza” Medical Center in Mexico. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016 Feb;16(2):57–62.
- ¹² Ylescás-Soria J, de la Torre-Lujan AH, Herrera LA, Miranda D, Grimaldo F, Rivas S, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib at the National Cancer Institute - Mexico, from 2000 to 2016. *Cancer Med*. 2019 Jun;8(6):2942–9.
- ¹³ Hehlmann R. *Chronic Myeloid Leukemia*. Springer Nature; 2021. 273 p
- ¹⁴ Hehlmann R. *Chronic Myeloid Leukemia in 2020*. *Hemasphere*. 2020 Oct;4(5):e468.
- ¹⁵ Osorio S, Casado LF, Giraldo P, Maestro B, Andrade M, Redondo S, et al. Chronic myeloid leukaemia in Spain: Its presentation characteristics have changed. Spanish section of the EUTOS population-based registry. *Rev Clin Esp*. 2016 Aug;216(6):293–300.
- ¹⁶ Chen Y, Wang H, Kantarjian H, Cortes J. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975 to 2009. *Leuk Lymphoma*. 2013 Jul;54(7):1411–7.
- ¹⁷ Mela Osorio MJ, Giere IA, Fernández I, Pavlovsky MA, Intile D, Pavlovsky C. [Chronic myelogenous leukemia: monitoring and predictors of a favorable response to treatment with imatinib]. *Medicina*. 2017;77(3):161–6.
- ¹⁸ Saglio G, Sharf G, Almeida A, Bogdanovic A, Bombaci F, Čugurović J, et al. Considerations for Treatment-free Remission in Patients With Chronic Myeloid Leukemia: A Joint Patient-Physician Perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018 Jun;18(6):375–9.

ANEXOS

Instrumento de medición

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR EDUARDO LICEAGA"
SERVICIO DE HEMATOLOGIA UNIDAD 111-D
INSTRUMENTO DE MEDICIÓN

Nombre del Protocolo: Supervivencia en pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica BCR –ABL 1 positivo.

Fecha: _____

1. Número de expediente: _____
2. Edad: _____ años.
3. Género: 1) Mujer 2) Hombre
4. Fase al diagnóstico: 1) Crónica 2) Acelerada 3) Blástica
5. Comorbilidades: 1) HAS 2) DM 3) Cardiopatías 4) ERC
5) otras
6. Tratamiento de primera línea: 1) Imatinib 2) Dasatinib 3) Nilotinib
4) Hidroxiurea 5) Ninguno.
7. Apego al tratamiento: 1) Sin omisiones 2) >7 omisiones al mes
8. Respuesta citogenética: 1) Respuesta citogenética completa
2) Ausencia de respuesta
3) No se ha evaluado
9. Respuesta molecular mayor: 1) RMM 2) No RMM 3) No evaluada
10. Respuesta hematológica completa: 1) RHC 2) Sin RHC
11. Estado de la última valoración: 1) Vivo 2) Muerto
12. Tiempo de seguimiento: 1) 3 meses 2) 6 meses 3) 12 meses

Métodos diagnósticos

Table 1 Diagnostic work-up, baseline.

Physical examination with particular reference to spleen and liver size
Complete blood cell count with microscopic differential
Bone marrow aspirate for cytologic examination and cytogenetics; core biopsy if dry tap
Chromosome banding analysis (CBA)
Fluorescence in-situ hybridization (FISH) only in case of Ph-negativity
Qualitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (PCR) for the detection of BCR-ABL1 transcripts and identification of the transcript type
Electrocardiogram
Standard biochemical profile with hepatitis B-serology

Definiciones

Definitions of hematologic, cytogenetic, and molecular response in chronic myeloid leukemia^{1,2)}

Response by type	Definitions
Hematologic	
Complete	WBC <10 x 10 ⁹ /L
	Basophils <5 percent
	No myelocytes, promyelocytes, myeloblasts in the differential
	Platelet count <450 x 10 ⁹ /L
	Spleen nonpalpable
Cytogenetic*	
Major	Complete: No Ph+ metaphases or <1 percent BCR-ABL1-positive nuclei of at least 200 nuclei on FISH
	Partial: 1 to 35 percent Ph+ metaphases
Minor	36 to 65 percent Ph+ metaphases
Minimal	66 to 95 percent Ph+ metaphases
None	>95 percent Ph+ metaphases

European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia

969

Table 3 Reference gene numbers required for scoring molecular response [29, 31].

	MMR	MR ⁴⁾	MR ^{4,5)}	MR ⁵⁾
Minimum sum of reference gene transcripts	10,000 ABL1 ^{a)} 24,000 GUSB ^{a)}	10,000 ABL1 24,000 GUSB	32,000 ABL1 77,000 GUSB	100,000 ABL1 240,000 GUSB
BCR-ABL1 transcript level on the IS ^{b)}	≤0.1%	≤0.01%	≤0.0032%	≤0.001%

^{a)}Minimal sensitivity for accurate quantification.

^{b)}International Scale, IS.

Esquema de tratamiento

European LeukemiaNet recommendations for the treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase

First-line
Imatinib or nilotinib or dasatinib
HLA type patients and siblings only in case of baseline warnings (high risk, major route CCA/Ph+)
Second-line, intolerance to the first TKI
Anyone of the other TKIs approved first-line (imatinib, nilotinib, dasatinib)
Second-line, failure of imatinib first-line
Dasatinib or nilotinib or bosutinib or ponatinib
HLA type patients and siblings
Second-line, failure of nilotinib first-line
Dasatinib or bosutinib or ponatinib
HLA type patients and siblings; search for an unrelated stem cell donor; consider alloSCT
Second-line, failure of dasatinib first-line
Nilotinib or bosutinib or ponatinib
HLA type patients and siblings; search for an unrelated stem cell donor; consider alloSCT
Third-line, failure of and/or intolerance to two TKIs
Any one of the remaining TKIs; alloSCT recommended in all eligible patients
Any line, T315I mutation
Ponatinib
HLA type patients and siblings; search for an unrelated stem cell donor; consider alloSCT