

Determinación de la respuesta óptima al tratamiento de primera línea con Nilotinib, Imatinib o Dasatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica durante el periodo 2005-2015

Determination of the optimal response to first-line treatment with Nilotinib, Imatinib or Dasatinib in patients with leukemia chronic myeloid during the period 2005-2015

Jaime Villanueva Luna¹, Álvaro Santrich Martínez², Maricelys Reina Revelo³

¹MD Internista, Hematólogo, docente del Posgrado de Medicina Interna. Universidad Metropolitana. Barranquilla Colombia

²MD, Cirujano, Salubrista, Coordinador de Investigación Posgrados Medico Quirúrgicos. Universidad Metropolitana. Barranquilla Colombia.

³MD, residente 3° año del Posgrado de Medicina Interna. Universidad Metropolitana. Barranquilla Colombia.

Resumen

Introducción: La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es un trastorno clonal que generalmente se diagnostica con facilidad porque las células leucémicas en más del 95% de los pacientes presentan una anomalía citogenética característica, el cromosoma Filadelfia (Ph1).

Objetivo: determinar el comportamiento de la respuesta óptima al tratamiento de primera línea con Nilotinib, Dasatinib ó Imatinib, en pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica en la Fundación Hospital Universitario Metropolitano durante 2005-2015.

Materiales y métodos: estudio descriptivo, retrospectivo, en pacientes mayores de 18 años con LMC tratados con Dasatinib, Nilotinib ó Imatinib en el periodo de Enero de 2005 hasta Diciembre de 2015, por el servicio de Hematología de la Fundación Hospital Universitario Metropolitano; muestra de 50 pacientes, determinada por conveniencia.

Resultados: se observó mayor frecuencia en el sexo masculino con el 52%, media de edad 53.6 ± 12.1 años; la media de tiempo de diagnóstico fue de 4.8 ± 2.3 años, con mayor frecuencia entre los 3 a 5 años con el 42%; la totalidad de los pacientes se encontraba en fase crónica de la enfermedad; la distribución de tratamientos evidenció que el Nilotinib y el Imatinib fueron los más utilizados 40% (cada uno) y el Dasatinib 20%.

Conclusión: este trabajo de investigación nos muestra una respuesta hematológica completa en la mayoría de la población, a pesar de no encontrarse asociada a respuesta molecular óptima, lo cual deja las puertas abiertas para la realización de un estudio prospectivo para lograr concluir mayores resultados.

Palabras clave: respuesta óptima, leucemia mieloide crónica.

Abstract

Introduction: The chronic myeloid leukemia (CML) is clonal disorder usually diagnosed easily because the Leukemic cells in more than 95% of the patients present a characteristic cytogenetic abnormality, Philadelphia (Ph1) chromosome.

Objective: to determine the behavior of the optimal response to first-line therapy with Dasatinib, Nilotinib and Imatinib, in adult patients with chronic myeloid leukaemia in the Metropolitan University Hospital Foundation during 2005-2015.

Materials and methods: retrospective descriptive study in patients over 18 years old CML treated with Dasatinib, Nilotinib and Imatinib in the period from January 2005 until December 2015, by the service of Hematology of the University Hospital Foundation Metropolitan; a sample of 50 patients, determined by convenience.

Results: it was observed most often in male with 52%, mean age 53.6 ± 12.1 years; the mean time of diagnosis was of 4.8 ± 2.3 years, most frequently between 3 to 5 years with 42%; all of the patients was in chronic phase of the disease; the distribution of treatments showed that Nilotinib and Imatinib were the most commonly used 40% (each) and Dasatinib 20%.

Conclusion: this study shows us a hematologic complete response in the majority of the population, despite not being associated with optimal molecular response, which leaves the doors open for a prospective study to conclude major results.

Key words: Optimal response, chronic myeloid leukemia.

Correspondencia:

Jaime Villanueva. Calle 76 No. 42 - 78. Barranquilla, Colombia
Tel: 009+57 + 5 (código de área) +3697021

Recibido: 04/04/17; aceptado: 18/05/17

Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un trastorno clonal que generalmente se diagnostica con facilidad porque las células leucémicas en más del 95% de los pacientes presentan una anomalía citogenética característica, el cromosoma Filadelfia (Ph1) (1,2). El Ph1 resulta de una traslocación recíproca entre los brazos largos del cromosoma 9 y el 22 y se puede mostrar en todos los precursores hematopoyéticos (3). Esta traslocación produce la transferencia del Abelson (ABL) en el oncogén del cromosoma 9 a un área en el cromosoma 22 denominada la región de rotura de conglomerados (BCR) (3). Esto a su vez da lugar a un gen fusionado de BCR/ABL y en la producción de una proteína tirosina cinasa anormal que puede estar relacionada con la mielopoyesis desordenada que se encuentra en la LMC. Además, estas técnicas moleculares pueden emplearse ahora para complementar los estudios de citogenética para detectar la presencia de la traslocación 9;22 en pacientes sin un Ph1 visible (Ph1-negativo).

Su cuadro clínico, biológico e histopatológico, viene determinado por una proliferación intensa de la serie granulocítica en la médula ósea, sangre periférica y otros órganos hematopoyéticos, principalmente en el bazo. Su reflejo, una intensa leucocitosis donde están representados todos los elementos madurativos de la granulopoyesis con inmadurez granulocítica, muy frecuentemente acompañada de esplenomegalia, y a menudo trombocitosis (4).

Desde el punto de vista de la epidemiología, la LMC es muy rara en la infancia, con escasa incidencia en las primeras décadas de la vida. Así mismo, solo un 5% de los casos son descritos en mayores de 70 años (5). Los diagnósticos ocurren más frecuentemente en varones que en mujeres, con una ratio de 1.3-1.8 casos por 100.000 varones, frente a una ratio de 1 caso por 100.000 mujeres. De forma general, se establece una incidencia de LMC de 1.5 casos por 100.000 habitantes/año (0,6-2 casos por 100.000 habitantes/año), tasa de incidencia con cierta variabilidad según los datos reportados por diferentes registros sanitarios (6).

Cuando se inició y expandió el uso de los inhibidores de tirosina cinasa se produjo un cambio radical en la expectativa y en la calidad de vida de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC), especialmente en aquellos que se encontraban en la fase crónica (FC) y conseguían respuestas profundas y prolongadas con el tratamiento (7,8,9); sin embargo, el monitoreo clínico y hematológico del paciente con base al hemograma, no permite conocer el estado real de la enfermedad, es por eso que desde hace varios años se ha implementado la técnica de detección molecular con

base en la concentración del BCR-ABL, el cual es un marcador oncogénico que de acuerdo a su concentración logarítmica permite conocer la respuesta molecular en 2 tipos: Respuesta molecular mayor (RMM) y Respuesta molecular completa (RMC).

De acuerdo a los últimos trabajos de investigación (10,11) se considera que aquellos pacientes con LMC en fase crónica tratada con Nilotinib, Imatinib ó Dasatinib como primera línea en los que se logra una respuesta molecular completa de forma temprana tienen un control de la enfermedad y es predictivo de los resultados clínicos futuros, sin embargo no se han reportado los resultados de esta terapia a nivel local, por lo que se justifica evidenciar la respuesta en los pacientes que reciben este tratamiento en el servicio de hematología de la Fundación Hospital Universitario Metropolitano.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo, retrospectivo, en pacientes mayores de 18 años, con Leucemia Mieloide Crónica tratados con Dasatinib, Nilotinib ó Imatinib en el periodo comprendido entre Enero de 2005 hasta Diciembre de 2015, por el servicio de Hematología de la Fundación Hospital Universitario Metropolitano; muestra de 50 pacientes, determinada por conveniencia. La fuente de la información es secundaria basada en datos de la historia clínica.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con LMC con BCR/ABL (+) realizado mediante técnica de PCR
- Pacientes tratados con inhibidores de tirosin cinasa entre los cuales están: Imatinib, Nilotinib, Dasatinib
- Pacientes con LMC en todos los estadios de la enfermedad: Fase crónica, Fase acelerada y/o crisis blástica.
- Datos completos en historia clínica de variables en estudio.

Se excluyeron:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con datos incompletos en historia clínica.
- Pacientes con terapia combinada.

En departamento de estadística, una vez identificados la población en estudio, mediante CIE10 (C92 – C92.1), se procedió a revisión individualizada de historias clínicas; en aquellas que se contaban con datos completos de variables en estudio, previo cumplimiento de criterios de inclusión; fueron llevados a formulario diseñado para la recolección de la información; cada

formulario fue ingresado a programa Epi-Info 7.0, para su tabulación; para esto se utilizó estadística descriptiva (variables cualitativas y cuantitativas), donde se valoraron frecuencias absolutas, porcentajes, medias estadísticas con desviación estándar, entre otros parámetros.

Se determinó respuesta óptima a los diferentes tipos de medicamentos mediante la determinación de valores de BCR-ABL a través de PCR cuantitativa en tiempo real durante este periodo; además se determinó qué grupo de pacientes lograron respuesta molecular y hematológica durante el tratamiento con las terapias mencionadas (Dasatinib, Nilotinib ó Imatinib).

Resultados

La tabla 1, caracteriza a los pacientes, según el sexo, la edad, el tiempo de diagnóstico, la fase de la enfermedad y el tratamiento; observándose mayor frecuencia en el sexo masculino con el 52%, una media de edad de 53.6 ± 12.1 años, media de tiempo de diagnóstico de 4.8 ± 2.3 años, todos los pacientes en fase crónica y la distribución de tratamientos evidenció que el Nilotinib y el Imatinib fueron los mas utilizados 40% (cada uno) y el Dasatinib 20%.

Tabla 1. Distribución de características demográficas, tiempo de diagnóstico, fase de la enfermedad y tratamiento.

Caracterización	N (%)	Caracterización	N (%)
Sexo		Fase	
Masculino	26 (52%)	Crónica	50 (100%)
Femenino	24 (48%)	Acelerada	0 (0%)
Edad		Tratamiento	
≤ 30 años	3 (6%)	Nilotinib	20 (40%)
31 – 45 años	7 (14%)	Imatinib	20 (40%)
46 – 60 años	25 (50%)	Dasatinib	10 (20%)
61 – 75 años	14 (28%)	Tiempo de diagnóstico	
≥ 76 años	1 (2%)	≤ 2 años	11 (22%)
Media: 53.6 ± 12.1 años		3 – 5 años	21 (42%)
(26 - 76 años)		≥ 6 años	18 (36%)
		Media: 4.8 ± 2.3 años	
		(1 – 9 años)	

Fuente: Historias clínicas de Fundación Hospital Universitario Metropolitano

Se observó respuesta molecular óptima en el 56% de los pacientes a los 3 meses (BCR-ABL ≤ 10%) (Media= $8.4 \pm 6.2\%$), en el 34% a los 6 meses (BCR-ABL < 1%) (Media: $1.9 \pm 3.4\%$), y en el 28% a los 12 meses (BCR-ABL ≤ 10%) (Media: $1.0 \pm 2.1\%$). En cuanto a la

respuesta hematológica a los tres meses el 82% presentó respuesta hematológica completa, a los 6 meses esta respuesta aumentó al 92% y a los tres meses al 96% con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.00001$). (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de respuesta molecular y hematológica al tratamiento, a los 3, 6 y 12 meses.

Tiempo Respuesta	3 meses BCR-ABL ≤ 10% N (%)	6 meses BCR-ABL < 1% N (%)	12 meses BCR-ABL ≤ 0.1% N (%)	Análisis
Molecular				
Optima	28 (56%)	17 (34%)	14 (28%)	T:16.9
Advertencia	22 (44%)	31 (62%)	25 (50%)	IC: 95%
Fracaso	0 (0%)	2 (4%)	11 (22%)	p= 0.0001
	Media: $8.4 \pm 6.2\%$	Media: $1.9 \pm 3.4\%$	Media: $1.0 \pm 2.1\%$	
Hematológica				
Si	41 (82%)	46 (92%)	48 (96%)	p= < 0.00001
No	9 (18%)	4 (8%)	2 (4%)	

Fuente: Historias clínicas de Fundación Hospital Universitario Metropolitano

Se observó respuesta óptima molecular en el 15% de los pacientes con Nilotinib, advertencia en el 50% y fracaso en el 35% (BCR-ABL Media= $1.6 \pm 3.1\%$); para los pacientes con Imatinib, se observó respuesta óptima en el 40%, advertencia en el 55% y fracaso en el 5% (BCR-ABL Media= $0.4 \pm 0.6\%$); para los pacientes que recibieron Dasatinib (BCR-ABL Media= $0.9 \pm 1.1\%$), se observó respuesta óptima en el 30%,

advertencia en el 40% y fracaso en el 30% (BCR-ABL Media= $0.9 \pm 1.1\%$). La respuesta hematológica completa a los 12 meses se evidenció en el 95% de los pacientes con esquema de Nilotinib, 100% Imatinib y 90% Dasatinib sin diferencias significativas entre los grupos Nilotinib versus Imatinib ($p= 0.31$), Nilotinib versus Dasatinib ($p= 0.60$) y Imatinib versus Dasatinib ($p= 0.15$). (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de respuesta molecular y hematológica a los 12 meses de acuerdo a tratamiento.

Tratamiento	Nilotinib	Imatinib	Dasatinib	Análisis
Respuesta	N (%)	N (%)	N (%)	
Molecular				
Óptima	3 (15%)	8 (40%)	3 (30%)	N vs I $p= 0.07$
Advertencia	10 (50%)	11 (55%)	4 (40%)	N vs D $p= 0.33$
Fracaso	7 (35%)	1 (5%)	3 (30%)	I vs D $p= 0.59$
	Media: $1.6 \pm 3.1\%$	Media: $0.4 \pm 0.6\%$	Media: $0.9 \pm 1.1\%$	
Hematológica				
Si	19 (95%)	20 (100%)	9 (90%)	N vs I $p= 0.31$
No	1 (5%)	0 (0%)	1 (10%)	N vs D $p= 0.60$

Fuente: Historias clínicas de Fundación Hospital Universitario Metropolitano

El tiempo de tratamiento evidenció una media de 3.8 ± 0.9 años para los que reciben Nilotinib, donde el 50% presentan tratamiento entre los 3 a 4 años; 2.9 ± 1.4 años para los que reciben Imatinib, con mayor frecuencia en tratamiento ≤ 2 años y media de 2.1 ± 0.7 años para los que reciben Dasatinib, donde el 70% tienen tiempo de tratamiento ≤ 2 años; el tiempo de sobrevida medio de los que reciben Nilotinib fue de 5.8 ± 1.7 años, Imatinib 4.8 ± 2.8 años y de 3.0 ± 0.8 años

los tratados con Dasatinib. La distribución de acuerdo a efectos adversos, se observó que los pacientes tratados con Imatinib un 35% presentaron Rash, siendo el único efecto reportado, el 30% de los tratados con Dasatinib presentaron algún tipo de efecto adverso destacándose la mucositis y el en grupo tratado con Nilotinib el 15% presentó efectos adversos, donde el 10% fue trombocitopenia. (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de tiempo de tratamiento, tiempo de sobrevida y efectos adversos de acuerdo a tratamiento.

Tratamiento	Nilotinib	Imatinib	Dasatinib	Análisis
	N (%)	N (%)	N (%)	
Tiempo tratamiento				
≤ 2 años	1 (15%)	9 (45%)	7 (70%)	N vs I $p= 0.002$
3 – 4 años	17 (50%)	8 (40%)	3 (30%)	N vs D $p= 0.0001$
≥ 5 años	1 (35%)	3 (15%)	0 (0%)	I vs D $p= 0.12$
	Media: 3.8 ± 0.9 años	Media: 2.9 ± 1.4 años	Media: 2.1 ± 0.7 años	
Tiempo sobrevida				
≤ 3 años	19 (95%)	9 (45%)	7 (70%)	N vs I $p= 0.18$
> 3 años	1 (5%)	11 (55%)	3 (30%)	N vs D $p= 0.0001$
	Media: 5.8 ± 1.7 años	Media: 4.8 ± 2.8 años	Media: 3.0 ± 0.8 años	I vs D $p= 0.06$
Efectos adversos				
Rash	1 (5%)	7 (35%)	0 (0%)	N vs I $p= 0.14$
Trombocitopenia	2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	N vs D $p= 0.78$
Otros	1 (5%)	0 (0%)	3 (30%)	I vs D $p= 0.06$
Ninguno	17 (85%)	13 (65%)	7 (70%)	

Fuente: Historias clínicas de Fundación Hospital Universitario Metropolitano

Discusión

Se estudiaron 50 pacientes mayores de 18 años con Leucemia Mieloide Crónica tratados con Dasatinib, Nilotinib ó Imatinib en el periodo comprendido entre Enero de 2005 hasta Diciembre de 2015, por el servicio de Hematología de la Fundación Hospital Universitario Metropolitano; de acuerdo a las características demográficas, el sexo masculino mostró una leve mayor prevalencia, con un 52% y una edad media de 53.6 ± 12.1 años, donde el intervalo etario entre 46 a 60 años fue el más involucrado; el comportamiento del sexo, aunque mayor en el masculino que en el femenino, difiere de lo descrito por Frazer (6) quien describe ser más frecuentemente en varones que en mujeres, con una ratio de 1.3-1.8 casos por 100.000 varones, frente una ratio de 1 caso por 100.000 mujeres. De forma general, se establece una incidencia de LMC de 1.5 casos por 100.000. La edad si es comparable a lo reportado por Hoffmann (12) quien muestra una media de edad de 56 años, con una incidencia de 0,39/100.000/año para el grupo de 20 a 29 años de edad, que aumenta a 1,52/100.000/año para los mayores de 70 años.

El tiempo medio de diagnóstico de los pacientes incluidos fue de 4.8 ± 2.3 años, con rangos entre 1 a 9 años; este comportamiento es similar al descrito por Siegel (5) con un tiempo medio de diagnóstico de 4.2 ± 1.8 años. En el 100% de los pacientes se inicio terapia en fase crónica de la enfermedad, la distribución observada de acuerdo al tratamiento recibido, evidenció que el 40% recibió Nilotinib, así mismo el Imatinib 40% y el 20% restante Dasatinib, distribución comparable con reportado por Saglio (8) quien reporta una proporción cercada a las 2 cuartas partes para el Nilotinib y el Imatinib, con menor proporción para el Dasatinib.

Se evaluó respuesta molecular óptima de acuerdo a determinación de valores de BCR-ABL a través de PCR cuantitativa en tiempo real a los 3, 6 y 12 meses, observándose respuesta molecular óptima en el 56% de los pacientes a los 3 meses (BCR-ABL $\leq 10\%$) (Media= $8.4 \pm 6.2\%$), en el 34% a los 6 meses (BCR-ABL $< 1\%$) (Media: $1.9 \pm 3.4\%$), y en el 28% a los 12 meses (BCR-ABL $\leq 10\%$) (Media: $1.0 \pm 2.1\%$); mostrándose diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la disminución de la media de los valores de BCR-ABL; para la respuesta hematológica a los tres meses el 82% presentó respuesta hematológica completa, a los 6 meses esta respuesta aumentó al 92% y a los tres meses al 96% con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.00001$).

Al comparar la eficacia entre los tres ITK a los doce

meses de tratamiento, se observó respuesta óptima molecular en el 15% de los pacientes con Nilotinib, advertencia en el 50% y fracaso en el 35% (BCR-ABL Media= $1.6 \pm 3.1\%$); para los pacientes con Imatinib, se observó respuesta óptima en el 40%, advertencia en el 55% y fracaso en el 5% (BCR-ABL Media= $0.4 \pm 0.6\%$); para los pacientes que recibieron Dasatinib (BCR-ABL Media= $0.9 \pm 1.1\%$), se observó respuesta óptima en el 30%, advertencia en el 40% y fracaso en el 30% (BCR-ABL Media= $0.9 \pm 1.1\%$); no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos Nilotinib versus Imatinib ($p = 0.07$), Nilotinib versus Dasatinib ($p = 0.33$) y Imatinib versus Dasatinib ($p = 0.59$); a pesar de esto se observó mayor frecuencia de respuesta óptima y menores valores de BCR-ABL en los pacientes que recibieron Imatinib. Por otra parte la respuesta hematológica completa a los 12 meses se evidenció en el 95% de los pacientes con esquema de Nilotinib, 100% Imatinib y 90% Dasatinib sin diferencias significativas entre los grupos Nilotinib versus Imatinib ($p = 0.31$), Nilotinib versus Dasatinib ($p = 0.60$) y Imatinib versus Dasatinib ($p = 0.15$); los resultados en cuanto a comparación de los tres ITK de respuesta molecular y hematológica difieren de lo descrito en los DASISION, ENESTnd y de un meta análisis realizado en Israel, estos reportan significativa superioridad de dasatinib y nilotinib sobre imatinib cuando se consideran las tasas de respuestas y la frecuencia de transformación a fases avanzadas a 12, 18 y 24 meses de iniciado el tratamiento. (9)

El tiempo de tratamiento evidenció una media de 3.8 ± 0.9 años para los que reciben Nilotinib, 2.9 ± 1.4 años para los que reciben Imatinib y de 2.1 ± 0.7 años para los que reciben Dasatinib, evidenciándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos Nilotinib versus Imatinib ($p = 0.002$), Nilotinib versus Dasatinib ($p = 0.0001$) y no así entre el Imatinib versus Dasatinib ($p = 0.12$).

El tiempo de sobrevida medio de los que reciben Nilotinib fue de 5.8 ± 1.7 años, Imatinib 4.8 ± 2.8 años y de 3.0 ± 0.8 años los tratados con Dasatinib; este comportamiento de sobrevida es comparable con lo descrito por Timothy (10) con tiempo de sobrevida de 5.2 ± 1.0 años para los que reciben Nilotinib, aunque al igual que en esta serie debe tenerse en cuenta que por la metodología de esta investigación, se desconoce cual es el tiempo de sobrevida actual.

En cuanto a la aparición de efectos adversos, se observó no significativamente mayores efectos adversos en los pacientes que reciben Imatinib, donde un 35% presentaron Rash, siendo el único efecto reportado, el 30% de los tratados con Dasatinib presentaron algún tipo de efecto adverso

destacándose la mucositis y el en grupo tratado con Nilotinib el 15% presentó efectos adversos, donde el 10% fue trombocitopenia; en esta serie, la incidencia de efectos adversos se mantuvo por debajo de lo reportado por Anderson, quien utilizando un inventario especial para pesquisa de síntomas, reportó que el 30% de los pacientes tratados con algún ITK refirió molestias que afectaban su comportamiento diario. Las más frecuentes fueron edemas, dolores musculares, fatiga, modificaciones del sueño y alteraciones de la memoria. (13)

Referencias

1. Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ, Talpaz M. Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Ann Intern Med.* 2003; 138 (10): 819-30.
2. Goldman JM, Melo JV: Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med.* 2003; 349 (15): 1451-64. DOI: 10.1056/NEJMra020777
3. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV: The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2000; 96 (10): 3343-56.
4. Cross NC, White HE, Müller MC, et al. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2012; 26(10):2172-5. DOI: 10.1038/leu.2012.104
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(1):5-29. DOI: 10.3322/caac.21254
6. Frazer R Irvine AE, McMullin MF. Chronic Myeloid Leukaemia in the 21st Century. *Ulster Med J* 2007; 76 (1): 8-17.
7. Deininger M, O'Brien SG, Ghilhot F, Goldman J, Hochhaus A, Hughes T, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. *Blood.* 2009;114(22):1126.
8. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo B et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362(24):2251-9. DOI: 10.1056/NEJMoa0912614
9. Bomchil G. Leucemia mieloide crónica de los estudios clínicos a la práctica diaria. *Hematología. XXII Congreso:* 2015;19: 162-70.
10. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, Guilhot F, Niederwieser D, Rosti G et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline Nilotinib or Imatinib; *Blood.* 2014; 123(9): 1353-60. DOI: 10.1182/blood-2013-06-510396
11. 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. DOI: 10.1182/blood-2013-05-501569
12. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, Lindoerfer D, Burgstaller S, Sertic D et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2.904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia* 2015; 29(6): 1336-43. DOI: 10.1038/leu.2015.73
13. Williams L, García González AG, Ault P, Mendoza TR, Sailors ML, Williams JL et al. Measuring the symptom burden associated with the treatment of chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2013; 122(5): 641-7. DOI: 10.1182/blood-2013-01-477687