

# Leucemia Mieloide Crónica. De los estudios clínicos a la práctica diaria.

Chronic Myeloid Leukemia.  
From clinical trials to daily practice.

Dardo Riveros

*Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas  
"Norberto Quirno" (CEMIC)*

dardoriveros@hotmail.com // driveros@cemic.edu.ar



Conferencia Nacional  
Dr. GREGORIO BOMCHIL

HEMATOLOGÍA, Vol 19: 162 - 170  
Número Extraordinario  
XXII CONGRESO  
Octubre 2015

**Palabras clave:** inhibidores de tirosina kinasa, respuestas moleculares tempranas, objetivos del tratamiento inicial.

**Keywords:** tyrosine kinase inhibitors, early molecular responses, goals of frontline therapy.

## Introducción

Cuando se inició y expandió el uso de los inhibidores de tirosina kinasa (ITK) 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<sup>(1-3)</sup>.

A partir de esos resultados comenzaron a perfilarse nuevos interrogantes en el seguimiento de la enfermedad, interrogantes que establecieron las bases para el diseño de estudios clínicos adicionales y que no encontraron todavía una respuesta categórica, siendo por este motivo temas controversiales. Por su relevancia para la práctica clínica diaria se destacan los siguientes tópicos: selección del ITK para iniciar el tratamiento en la FC, consideraciones sobre

la profundidad de la respuesta en distintos puntos temporales, toxicidad de los ITK y sus implicancias en la calidad de vida y en la adherencia al tratamiento, y finalmente el concepto emergente de "remisión libre de tratamiento".

## Semejanzas y diferencias

En Argentina disponemos de tres ITK aprobados para su utilización en la primera línea terapéutica: imatinib, dasatinib y nilotinib. Esta realidad es una excelente noticia para los pacientes y sus familiares, e impone a los médicos la necesidad de decidir con elevados niveles de responsabilidad, conocimientos y criterio clínico, ya que en principio no parece razonable elegir el mismo tipo de agente para todos y cada uno de los casos. Siguiendo esta línea de pensamiento, la selección del ITK debería basarse en

consideraciones que tengan en cuenta el perfil de seguridad y eficacia, la edad y las enfermedades concomitantes de los pacientes, los objetivos terapéuticos que se deben alcanzar en cada situación y la evaluación del costo económico de la intervención. Cuando se lo compara con los ITK de segunda generación, imatinib produce varios síntomas de baja intensidad que alteran la calidad de vida en un número considerable de pacientes, aunque no se ha comunicado daño orgánico serio con su utilización en el largo plazo y posiblemente sea en este sentido el ITK más seguro. Por el contrario, nilotinib produce solamente leves y transitorias alteraciones en el corto plazo, como molestias digestivas y modificaciones en los parámetros de la función hepática y pancreática. Sin embargo, con su uso continuo se ha reportado un aumento discreto en la frecuencia de enfermedad cardiovascular, con dislipemia e hi-

perglucemia, especialmente en enfermos que tienen asociados otros factores de riesgo. Por su parte, dasatinib se asocia a derrame pleural en 25% de los pacientes, generalmente de grado I-II, pero que implica cambios de dosis o utilización de corticoides e incluso suspensión del tratamiento en 10% de los casos. Más importante aunque poco frecuente es la emergencia de hipertensión pulmonar, cuyo significado a largo plazo es desconocido<sup>(4,5)</sup>.

En cuanto a la eficacia comparativa entre los tres ITK, las evidencias surgen de los resultados de los estudios DASISION, ENESTnd y de un meta-análisis realizado recientemente en Israel (**Tabla 1**). El análisis de esos datos demuestran 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.

**Tabla 1: Estudios ENESTnd y DASISION**

	<b>Nilotinib</b>	<b>vs</b>	<b>Imatinib</b>	<b>Dasatinib</b>	<b>vs</b>	<b>Imatinib</b>
<b>Respuesta citogenética completa a 24 meses</b>	<b>87%</b>		<b>77%</b>	<b>86%</b>		<b>82%</b>
<b>Respuesta molecular mayor a 24 meses</b>	<b>69%</b>		<b>44%</b>	<b>64%</b>		<b>46%</b>
<b>Transformación</b>	<b>2,6%</b>		<b>6,7%</b>	<b>3,5%</b>		<b>5,8%</b>
<b>Sobrevida global</b>	<b>91,5%</b>		<b>94%</b>	<b>95,3%</b>		<b>95,2%</b>
<b>Seguimiento: 24-36 meses</b>						

También hay superioridad de los ITK de segunda generación en lo que se refiere a mortalidad vinculada a leucemia, pero no hay diferencias entre los tres agentes en la mortalidad por todas las causas y en la supervivencia global. Las medianas de seguimiento para estos estudios varían entre los 24 y los 36 meses, por lo que es necesario aguardar resultados más avanzados para poder concluir si la mayor eficacia registrada con dasatinib y nilotinib cuando se valoran esos subrogantes, se traduce también en una mejoría de la supervivencia global<sup>(6)</sup>. Cuando se compara la eficacia de los distintos ITK entre sí no pueden soslayarse otras evidencias que surgen de los estudios clínicos, como por ejemplo que aunque los resultados del IRIS son excelentes, a los ocho años de iniciado el tratamiento aproximadamente el 40% de los pacientes tuvo falla y/o intolerancia al imatinib. O

que imatinib es inferior a nilotinib en los casos con riesgo Sokal alto y que los ITK de segunda generación producen respuestas moleculares profundas más precoces que imatinib, lo que puede incidir en la evolución clínica como veremos luego. También es necesario recalcar que la aparición de mutaciones parece ser más frecuente durante el tratamiento con imatinib que con el de los otros inhibidores<sup>(7,8)</sup>.

En estas comparaciones no deben olvidarse las consideraciones económicas. Existe una creciente y justificada preocupación en los equipos de salud por los altos costos de las nuevas terapias en el campo de la oncohematología en general y de la LMC en particular, ya que el aumento de la prevalencia de esta enfermedad vinculada al éxito terapéutico de la última década plantea problemas ciertos de financiación de la salud en el corto plazo. Desde esta visión

hay que remarcar que el imatinib es el más barato de los ITK y que con la irrupción de los genéricos el precio debería ser ahora aún menor<sup>(9,10)</sup>.

**Hitos y umbrales de las respuestas**

En la época anterior al tratamiento con ITK los umbrales de respuesta incluían las categorías de respuesta hematológica (RH), respuesta citogenética parcial (RCiP), respuesta citogenética mayor (RCiM) y respuesta citogenética completa (RCiC), definidas como normalización del hemograma con desaparición de la esplenomegalia, 1-35% de metafases Ph+, 0-35% de metafases Ph+ y 0% de metafases Ph+, respectivamente.

En el estudio IRIS, que abrió la etapa de los ITK en el tratamiento de la LMC en FC, los pacientes fueron aleatorizados para recibir imatinib o terapia basada en interferón (1). En ese estudio se consideró a la respuesta citogenética como el hito necesario a alcanzar, confirmándose que los pacientes que no lograban la RCiC a los 12 o 18 meses de terapia con imatinib tenían una sobrevida libre de progresión a fase acelerada (FA) o a fase blástica (FB) menor que los que sí la lograban. Pero el estudio IRIS tam-

bién incorporó el monitoreo molecular en el seguimiento, determinando los niveles de los transcritos BCR-ABL1 por PCR cuantitativa. Los beneficios de esta técnica incluyen la capacidad de detectar respuestas más profundas luego de haber sido obtenida la RCiC, y la posibilidad de valorar el estado de la enfermedad residual mínima al momento de la respuesta. Así nació el concepto de remisión molecular mayor (RMM), definido como la reducción de los transcritos en  $\geq 3$  log con respecto a los niveles pre-tratamiento, conocida más recientemente como remisión molecular 3 (RM3) y que corresponde al nivel 0,1% de la Escala Internacional (IS) (Tabla 2). La RMM estableció un umbral por debajo del cual la pérdida de respuesta y la progresión a fases avanzadas fueron notablemente menores. Análisis posteriores de los datos del IRIS determinaron que las reducciones tempranas (<10% del IS a los 6 meses) y subsecuentes (<1% a los 12 meses y <0,1% a los 18 meses) se asociaron con una sobrevida libre de eventos más prolongada y una progresión menor a fases avanzadas<sup>(11)</sup>. Estos resultados fueron observados también con los ITK de segunda generación<sup>(12,13)</sup>.

**Tabla 2: Tipos de Respuestas**

Categoría de la respuesta	Disminución de células leucémicas	BCR / ABL 1 según Estándar Internacional (IS)
Basal	—	100 %
Respuesta hematológica completa (RHC)	1 log	10 %
Respuesta citogenética completa (RCiC)	2 log	< 1 %
Respuesta molecular mayor (RMM)	3 log	< 0,1 %
Respuesta molecular 4 (RM4)	4 log	< 0,01 %
Respuesta molecular 4.5 (RM4.5)	4-5 log	< 0,0032 %
Respuesta molecular 5 (RM5)	5 log	< 0,001 %

Estudios adicionales confirmaron la importancia del umbral del 10% para los transcritos y el significado pronóstico de alcanzarlo a los 3 meses de iniciado el tratamiento, aunque recientemente se jerarquizó aún más la magnitud del descenso entre los 3 y los 6 meses, lo que se conoce con el nombre de “halving time”<sup>(14)</sup>. Estos hallazgos abrieron el debate sobre el

momento en el que debe efectuarse un cambio del ITK, lo que se vio reflejado en las nuevas guías que publicó la European LeukemiaNet en el 2013<sup>(15)</sup>. En ellas se recomienda el cambio del ITK en las siguientes situaciones: si a los 3 meses no se consiguió la RHC o hay >95% de metafases Ph+; si a los 6 meses hay >10% de transcritos o >35% de metafases Ph+

y si a los 12 meses hay >1% de transcritos o >0% de metafases Ph+. Además el cambio debe efectuarse en cualquier momento en el que se compruebe pérdida de la RHC, la RCiC o la RMM. (Tabla 3). Es motivo de controversia el hecho de si hay o no beneficio en alcanzar una respuesta aún más profun-

da, conocida inicialmente como respuesta molecular completa (RMC), e identificada actualmente como “indetectable” y que incluye a las siguientes categorías de la Escala Internacional: MR4 (BCR/ABL1 <0,01%), MR4.5 (BCR-ABL1 <0,0032%) y MR5 (BCR/ABL1 < 0,001%).

**Tabla 3: Recomendaciones de la European LeukemiaNet 2013**

	Basal	3 meses	6 meses	12 meses	Luego o en cualquier momento
<b>Falla</b>	NA	Sin RHC y/o Ph+ >95%	BCR-ABL >10% y/o Ph+ >35%	BCR-ABL >1% y/o Ph+ > 0	Pérdida de RHC, RCC, RMM Mutaciones CCA / Ph+
<b>Alarma</b>	Alto riesgo ó CCA / Ph+	BCR-ABL >10% y/o Ph+ 36-95%	BCR-ABL >1-10% y/o Ph+ >1-35%	BCR-ABL >0,1%-1%	CCA / Ph-
<b>CCA / Ph+ o CCA / Ph-: Anormalidades cromosómicas clonales en células Ph+ o Ph negativa, respectivamente</b>					

Una prueba negativa debe tener al menos una sensibilidad de 4.5 o 5 logs en relación a las copias del gen control<sup>(7)</sup>.

La pregunta crucial que queda pendiente de respuesta mientras se aguardan los resultados de estudios en curso es: ¿qué es mejor, iniciar el tratamiento con imatinib cambiando rápidamente si no se consigue la respuesta molecular precoz como lo sugiere el estudio TIDEL-II<sup>(16)</sup>, o comenzar directamente con los ITK más potentes?.

### Edad, comorbilidades y toxicidad del tratamiento

El escenario de la LMC se transformó desde la aparición de los ITK. De una enfermedad con una expectativa de vida de 4 años en la etapa de las terapias basadas en interferon, se pasó a una patología crónica con una supervivencia relativa que mejora año a año. Este alentador panorama plantea interrogantes relacionados a la seguridad del tratamiento en el largo plazo. Para acceder a valorar la dimensión de este problema es necesario conocer datos epidemiológicos actuales de la enfermedad, surgidos de registros y estudios de población internacionales.

Recientemente se publicó la incidencia de la LMC y sus características clínicas en 20 países europeos<sup>(17)</sup>. Sobre un total de 2.904 pacientes, la mediana de edad fue 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 56% tenía comorbilidades, especialmente de origen cardiovascular.

En el año 2008, datos del SEER evidenciaron la mejoría de la supervivencia relativa de los pacientes con LMC que tenían hasta 65 años de edad y que habían sido tratados con las nuevas terapias. Sin embargo, en los mayores de 65 años no se notó el impacto beneficioso de los ITK en la supervivencia cuando se los comparaba con los pacientes del mismo grupo de edad que habían sido tratados en décadas anteriores con otras terapias<sup>(18)</sup>.

Información más reciente del registro sueco confirma que los pacientes mayores de 70 años, que representan más del 20% del total, tienen una supervivencia menor que los de otras edades, y el mismo concepto cabe para los que pertenecen a la categoría Sokal de riesgo alto<sup>(19)</sup>.

Las enfermedades concomitantes y su efecto en los

resultados clínicos han cobrado un gran significado luego de las impactantes conclusiones de un reciente estudio del grupo alemán. Utilizando el índice de Charlson demostraron que las comorbilidades no tienen efecto sobre el éxito del tratamiento con imatinib, pero inciden negativamente en la supervivencia, comprobando que la vida de los pacientes con LMC depende más de las comorbilidades que de la enfermedad misma. Es decir que en esta patología, transformada ahora sí en verdaderamente crónica, los pacientes mueren más *con* la enfermedad y no tanto *por* la enfermedad. Una reflexión adicional es que la supervivencia global ya no sería un punto final robusto para aquellos estudios que investiguen la eficacia de nuevos agentes<sup>(20)</sup>.

La toxicidad del tratamiento con ITK ya ha sido comentada en este texto, jerarquizando el hecho que imatinib probablemente sea el más seguro porque carece de efectos adversos serios a largo plazo. Pero ninguno de los tres agentes disponibles está exento de producir una serie de síntomas de baja intensidad que afectan la calidad de vida de los pacientes. Así, en el estudio ILTE (Imatinib Long-Term Side Effects) estos síntomas fueron seis veces más frecuentes que los eventos adversos serios y provocaron la suspensión del tratamiento en aproximadamente el 3% de los casos<sup>(21)</sup>. Más recientemente el grupo del MD Anderson, 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<sup>(22)</sup>.

El impacto que tienen estos síntomas en los resultados del tratamiento recién está siendo valorado en su justa dimensión últimamente, cuando se los ha vinculado con alteraciones en la calidad de vida y con la adherencia al tratamiento. Posiblemente el enmascaramiento que ha tenido este tema derive del hecho que los médicos tienden a subvalorar los síntomas que les refieren los pacientes, al tiempo que sobrevaloran su estado funcional. Existe también una gran heterogeneidad y ausencia de estandarización para los instrumentos que miden la adherencia al tratamiento<sup>(23)</sup>. Sin embargo la mayor parte de los estudios coinciden en que el nivel de no adherencia es del orden del 35% y contribuye a la producción de malos resultados clínicos y al aumento en los

costos de la salud. Se han identificado a los efectos adversos de baja intensidad como una de las causas de no adherencia intencional, mientras que la deficiente información médica es uno de los factores que inciden en la generación de no adherencia no intencional. Las instituciones deben implementar medidas para mejorar la adherencia y aumentar la percepción sobre los efectos adversos que alteran la calidad de vida<sup>(24,25)</sup>.

### La remisión libre de tratamiento

El éxito del tratamiento con ITK en LMC es de tal magnitud que ha permitido desafiar el concepto tradicional de “cura” con el más realista de “cura funcional”, un estado en el que el paciente vive bajo tratamiento continuo libre de síntomas aunque persista en su organismo una cantidad pequeña de células clonales no proliferativas, fenómeno ya descrito con la t(8:21) en pacientes con leucemia mielooblástica aguda en remisión completa prolongada<sup>(7)</sup>. Este concepto, sumado al hecho del alto costo de la terapia y a sus efectos adversos, ha instalado un nuevo interrogante: ¿es posible y seguro suspender el tratamiento luego de un período prolongado de respuesta molecular por debajo del nivel RM4?. Este nuevo objetivo, más tentador para los pacientes jóvenes que deben transcurrir gran parte de su vida bajo el efecto de los ITK, se conoce como “remisión libre de tratamiento”<sup>(26)</sup>.

Hay evidencias actuales indicando que la cesación de la terapia luego de remisiones profundas puede no llevar a reaparición de la enfermedad, y varios estudios han examinado esta posibilidad<sup>(27, 28)</sup>. Los resultados son bastante consistentes: el éxito de la discontinuación es de aproximadamente 45% y los factores predictivos son un riesgo Sokal bajo al momento del diagnóstico y una duración de la respuesta molecular > de 2 años antes de la suspensión. La mayor parte de los enfermos que recaen lo hacen dentro de los 6 meses, y en más de la mitad de ellos se consigue nuevamente una respuesta apropiada luego de la reasunción del ITK.

La estimación global es que aproximadamente un 15 % de los pacientes que permanecieron en remisiones moleculares profundas durante > de 2 años, pueden mantener remisiones prolongadas después de la suspensión del ITK.

Quedan aún respuestas pendientes sobre este tópico, para definir si el resultado de la suspensión es me-

jor en pacientes que recibieron nilotinib o dasatinib versus imatinib, o para determinar cuáles son los umbrales de transcritos más seguros para iniciar la suspensión o para reiniciar el ITK luego de la pérdida de la respuesta. Independientemente de estas dudas, debe recalarse que en la práctica clínica diaria el paciente debe continuar con su tratamiento en forma indefinida, y que los hipotéticos alcances y beneficios de la remisión libre de tratamiento son por ahora objetivos de estudios de investigación<sup>(26,29)</sup>.

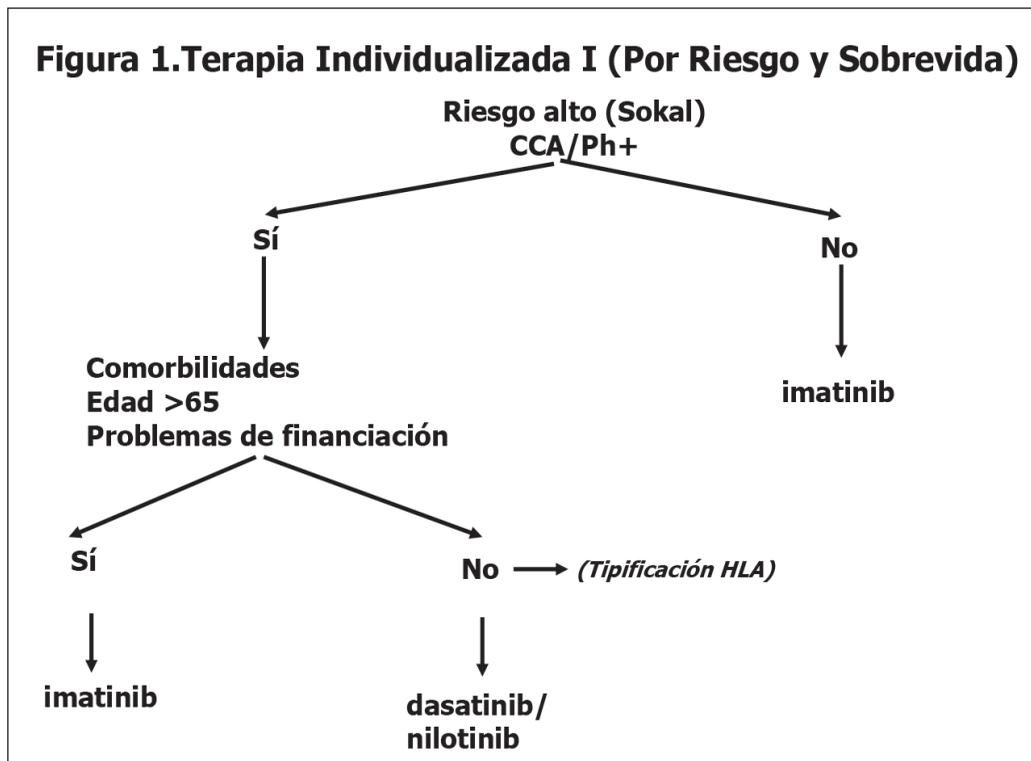
### La práctica diaria

La realidad actual en el tratamiento de la LMC muestra que se dispone de 3 ITK que han mejorado en forma objetiva la sobrevida relativa de los pacientes. El proceso de selección de uno de ellos para iniciar el tratamiento en la FC debe descansar sobre elementos particulares para cada caso, bajo el concepto de que “el mejor” no es solamente “el más eficaz”. Esos elementos son básicamente los siguientes: perfil de seguridad y eficacia del ITK, edad y enfermedades asociadas del enfermo y costos económicos de la intervención. En síntesis, imatinib es seguro y barato pero lleva a respuestas óptimas en el largo plazo solamente al 60% de los pacientes, mientras que los ITK de segunda generación producen respuestas más profundas y precoces,

disminuyen el riesgo de progresión, son más caros y no parece que por ahora aumenten la sobrevida en relación al imatinib<sup>(30)</sup>.

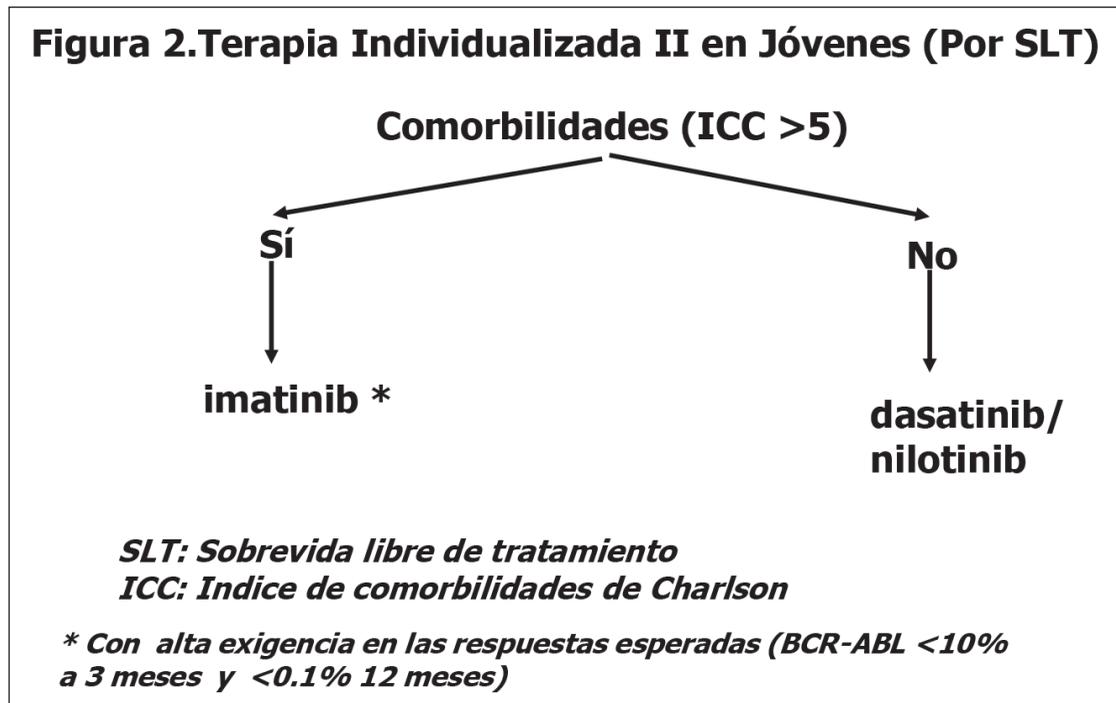
Ya se ha hecho un análisis pormenorizado de estos tópicos, pero para que adquieran su verdadero valor deben ser observados a la luz de una pregunta: ¿cuál es el objetivo del tratamiento?.

En una enfermedad en la que ya se está hablando de cura (aunque siga vigente la polémica sobre la llamada cura funcional) el objetivo principal del tratamiento debe ser prolongar la sobrevida disminuyendo el riesgo de progresión sin impactar negativamente en la calidad de vida, y teniendo en cuenta edad, comorbilidades y costo. Bajo esta óptica el imatinib es una excelente opción especialmente en los pacientes >65-70 años con comorbilidades, siempre y cuando se efectúe un estricto control de la respuesta de acuerdo a las recomendaciones de la European LeukemiaNet con la finalidad de rotar tempranamente a otra opción en caso de falla. Existe una variante que puede introducirse cuando se tiene a la prolongación de la sobrevida como único objetivo, y es considerar el grupo de riesgo Sokal, ya que los enfermos más jóvenes o los de > de 65-70 años sin comorbilidades significativas y que pertenecen al grupo de alto riesgo pueden beneficiarse con el uso de los ITK de segunda generación (**Figura 1**)<sup>(31)</sup>.



¿Existe otro objetivo terapéutico más allá de prolongar la supervivencia global sin afectar la calidad de vida? Ya se hizo referencia al nuevo concepto de “remisión libre de tratamiento” (RLT) o “supervivencia libre de tratamiento” (SLT), que puede transformarse en una alta prioridad para pacientes jóvenes que deben pasar más de 10 años de su vida bajo tratamiento continuo con un ITK, especialmente mujeres

con posibilidades y deseo de embarazos (**Figura 2**). Este subgrupo de enfermos puede beneficiarse en el futuro luego de conocerse los resultados de los estudios de suspensión que parecen ser más favorables para dasatinib o nilotinib que para imatinib, y de esta manera convertirse la RLT en un nuevo objetivo terapéutico en LMC<sup>(31)</sup>.



**Conclusiones**

Con 3 ITK disponibles para la primera línea se avanzó a la etapa del tratamiento individualizado en la LMC, en el que hay que considerar los objetivos a largo plazo, el riesgo intrínseco de la enfermedad y las comorbilidades. En un futuro, el concepto de

RLT puede ocupar un lugar importante entre los objetivos terapéuticos. La disponibilidad de nuevos ITK expandirá las opciones de segunda y tercera líneas, disminuyendo el campo de aplicación del trasplante alogénico.

**Declaration of conflict of interest:**

El autor es Conferencista de Bristol-Myers Squibb; Raffo; Alexion; Janssen. Miembro del Comité Asesor de Roche.

**Referencias**

- 1- Deininger M, O’Brien SG, Ghilhot F, y col. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up. ASH Annual Meeting. Abstracts. 2009;114:462
- 2- Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, y col. Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2010; 362(24):2260-70.

- 3- Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, y col. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362(24):2251-9
- 4- Rosti G, Gugliotta G, y Castagnetti F. Drug selection in first line therapy and beyond. *Hematology Education: the education program for the annual congress of the EHA.* 2014;8(1):97-106
- 5- Valent P, Hadzigusufovic E, Scherthaner G-H, y col. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. *Blood.* 2015;125(6):901-6.
- 6- Gurion R, Gafter-Gvill A, Vidal L, y col. Has the time for first-line treatment with second generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myelogenous leukemia already come?. *Systemic review and meta-analysis. Haematologica* 2013; 98(1): 95-102.
- 7- Mauro MJ. Goals for chronic myeloid leukemia TK inhibitor treatment: how little disease is too much?. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014;2014:234-9.
- 8- Yeung DT, y Mauro MJ. Prognostic significance of early molecular response in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014;2014:240-3.
- 9- Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for CML is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood.* 2013;121(22):4439-42
- 10- Saret CJ, Winn AN, Shah G, y col. Value of innovation in hematologic malignancies: a systematic review of published cost-effectiveness analysis. *Blood.* 2015;125(12):1866-9.
- 11- Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, y col. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood.* 2010;116(19):3758-65.
- 12- Marin D, Hedgley C, Clark RE, y col. Predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with first-line dasatinib. *Blood.* 2012;120(2):291-4.
- 13- Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, y col. 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.
- 14- Branford S, Yeung DT, Parker WT, y col. Prognosis for patients with CML and >10% Bcr-Abl1 after 3 months of imatinib depends on the rate of Bcr/Abl1 decline. *Blood.* 2014;124(4):511-8.
- 15- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, y col. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia 2013. *Blood.* 2013;122(6):872-84
- 16- Yeung DT, Osborn MP, White DL, y col. TIDEL-II = first-line use of imatinib in CML with early switch to nilotinib for failure to achieve time-dependent molecular targets. *Blood.* 2015;125(6):915-23.
- 17- Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, y col. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2.904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia* 2015; 29: 1336-43.
- 18- Brenner H, Gondos A y Pulte D. Recent trends in long-term survival of patients with chronic myelocytic leukemia: disclosing the impact of advances in therapy on the population level. *Haemtologica* 2008; 93: 1544-9.
- 19- Höglund M, Sandin F, Hellström K, y col. Tyrosine kinase inhibitors usage, treatment outcome, and scores in CML: report from the population-based Swedish CML registry. *Blood.* 2013;122(7):1284-92.
- 20- Saubele S, Kraub M-P, Hehlmann R, y col. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML Study IV. *Blood.* 2015;126(1):42-9.
- 21- Gambacorti-Passerini C, Antolini L, Mahon F-X, y col. Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(7): 553-56.

- 22- Williams L, García González AG, Ault P, y col. Measuring the symptom burden associated with the treatment of chronic myeloid leukemia. *Blood*.2013; 122(5): 641-7.
- 23- Oehler VG. Update on current monitoring recommendations in chronic myeloid leukemia: practical points for clinical practice. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*.2013;2013(1):176-83.
- 24- Noens L, Hensen M, Kukmin-Bemelmans I, y col. Measurement of adherence to BCR-ABL inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: current situation and future challenges. *Haematologica* 2014;99(3):437-47.
- 25- Efficace F, Rosti G, Aaronson N, y col. Patient-versus physician-reporting of symptoms and health status in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2014;99(4):788-93.
- 26- Sweet K, y Oehler V. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: when is this a safe option to consider?. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*.2013;2013(1):184-88.
- 27- Mahon FX, Réa D, Guilhot J, y col. Intergroupe Français des Leucémies Myeloides Chroniques. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*.2010;11(11); 1029-35.
- 28- Ross DM, Branford S, Seymour JF, y col. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with undetectable minimal residual disease: results of the TWISTER study. *Blood*. 2013; 122(4):515-22.
- 29- Saussele S, Ritzler J, Guilhot J, y col. First interim analysis of a pan-European stop trial using standardized molecular criteria: results of the EURO-SKI trial (abstract). *Haematologica*.2014;(Suppl 1):LB-6214.
- 30- Cortes J, y Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. *Blood*.2012; 120: 1390-7.
- 31- Hughes T, y White Deborah. Which TKI?. An embarrassment of riches for chronic myeloid leukemia patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*.2013;2013(1):168-75.