

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Universitario

“Dr. José Eleuterio González”



**Dosis bajas de dasatinib como manejo de primera línea para leucemia
mieloide crónica**

Por:

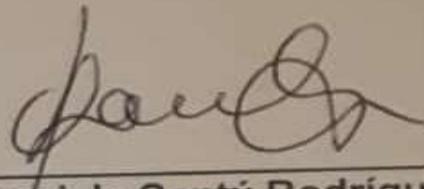
Dra. Paola Santana Hernández

Como requisito para obtener el grado de HEMATÓLOGO

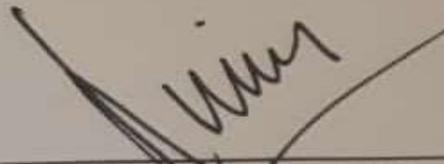
Diciembre de 2018

"Dosis bajas de dasatinib como manejo de primera línea para leucemia mieloide crónica"

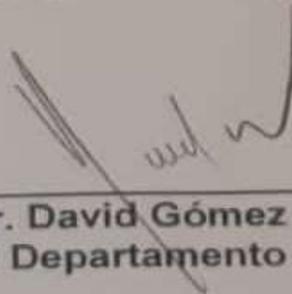
Aprobación de la tesis:



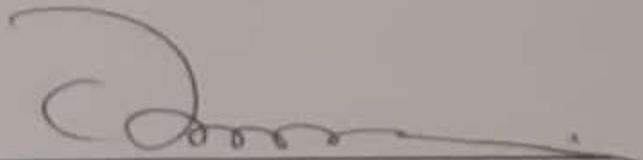
Dra. Olga Graciela Cantú Rodríguez
Director de la tesis



Dr. med. José Carlos Jaime Pérez
Coordinador de Enseñanza del Departamento de Hematología



Dr. David Gómez Almaguer
Jefe del Departamento de Hematología



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

AGRADECIMIENTOS

A mis profesores, por su tiempo y dedicación, a mis compañeros, por su convivencia y apoyo, a mis papás por siempre motivarme y creer en mí, a mi esposo, por cada palabra y abrazo cuando lo necesité.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1.RESÚMEN	1
Capítulo II	
2.INTRODUCCIÓN.....	3
Capítulo III	
3.OBJETIVOS.....	8
Capítulo IV	
4.HIPOTESISYJUSTIFICACION.....	9
Capítulo V	
5.MATERIALYMÉTODOS.....	10

Capítulo VI

6.RESULTADOS.....	14
-------------------	----

Capítulo VII

7.DISCUSIÓN.....	17
------------------	----

Capítulo VIII

8.CONCLUSIÓN.....	19
-------------------	----

Capítulo IX

9.ANEXOS	20
----------------	----

Capítulo X

10.BIBLIOGRAFÍA.....	29
----------------------	----

Capítulo XI

11.RESUMENAUTOBIOGRÁFICO.....	33
-------------------------------	----

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1.Tabla 1: Respuesta molecular por PCR	13
2. Tabla II: Características de pacientes incluidos	14
3. Tabla III: Comportamiento de PCR para BCR/ABL	15
4. Tabla IV: Porcentaje y tipo de respuesta obtenida	16

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Algoritmo de seguimiento para los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica incluidos en el protocolo.....	12

LISTA DE ABREVIATURAS

LMC: Leucemia Mieloide Crónica

FISH: Hibridación In Situ con Fluorescencia

PCR: Reacción en Cadena de Polimerasa inversa

ITK: Inhibidores de Tirocin Quinasa

COFEPRIS: comisión federal para protección contra riesgos

FDA: Food and Drugs Administration

RCC: Respuesta Citogenética Completa

RMM: Respuesta Molecular Mayor

CAPÍTULO I

Resumen

Introducción: La leucemia mieloide crónica (LMC) representa el 20% de las leucemias del adulto. EL tratamiento de primera línea son los inhibidores de tirosina quinasa (ITQ). Imatinib fue el primer ITQ utilizado, sin embargo, algunos pacientes presentan respuesta subóptima o resistencia al mismo. Dasatinib es un potente inhibidor multiquinasa con actividad frente a mutaciones de BCR/ABL resistentes a imatinib. La dosis recomendada de dasatinib es 100 mg por día en fase crónica y 140 mg diarios en fase acelerada. Existen algunos reportes en donde dosis mas bajas de dasatinib se han utilizado con éxito en pacientes intolerantes a la dosis estándar por lo que se crea la incógnita si dosis menores puedes reducir efectos secundarios y mantener su efecto anti-leucémico.

Objetivo: Demostrar la efectividad del tratamiento con dasatinib 50mg diarios para conseguir respuesta molecular mayor.

Materiales y Métodos: Se incluyeron pacientes con nuevo diagnóstico de LMC, sin tratamiento previo. El tratamiento consistió en dasatinib 50mg diarios por 6 meses. Evaluamos semanalmente las primeras 2 semanas y después en forma quincenal. Documentamos el tiempo para conseguir respuesta hematológica (RH), la respuesta molecular a los 3 y 6 meses, además se documentó la presencia de efectos adversos.

Resultados: Se incluyeron un total de 11 pacientes de marzo de 2017 a junio de 2018, 6 sexo masculino (55%), mediana de edad del grupo fue de 41 años (rango, 16–73 años). La media de leucocitos al diagnóstico fue de $174 \times 10^9/L$ (rango,

35–405 x 10⁹/L), se realizó el cálculo de riesgo por medio del score Sokal encontrándose el 81% entre riesgo intermedio y alto. El 100% presentó respuesta hematológica con media de 31 días (14-56 días), a los 3 meses 91% tuvo respuesta óptima (BCR/ABL <10%) y a los 6 meses el 54% fueron satisfactorios con incluso respuesta molecular mayor (RMM).

Conclusiones: La dosis baja de dasatinib ofrece resultados satisfactorios, con más del 50% de respuesta molecular mayor a los 6 meses y con menos efectos adversos que a dosis plena. Es una opción interesante en pacientes con baja tolerabilidad o en países con recursos limitados.

CAPITULO II

Introducción y Antecedentes:

La leucemia mieloide crónica (LMC) representa el 15% de las leucemias del adulto, con una incidencia de 1-2 casos por cada 100,000 habitantes. (1) Se trata de una neoplasia mieloproliferativa caracterizada por la multiplicación de células progenitoras hematopoyéticas de estirpe mieloide. Según su expresión hematológica se clasificará en tres fases: crónica, acelerada y crisis blástica. (2)

La media de edad al diagnóstico es de 60 a 65 años (2), aunque se han reportado casos en menores de 10 años (3). Es ligeramente más común en hombres, al diagnóstico el 85% de los casos se encuentran en su fase crónica y entre el 30 y 50% están completamente asintomáticos, sin embargo, algunos de los signos y síntomas que pudiéramos encontrar son anemia y esplenomegalia, así como fatiga, pérdida de peso, saciedad temprana, dolor en hipocondrio izquierdo, raramente habrá hemorragias (retiniana, úlceras gastrointestinales), trombosis, artritis gotosa, priapismo o disnea. (4)

El diagnóstico de la enfermedad se realiza al persistir una leucocitosis sin justificación, que en ocasiones se puede asociar a trombocitosis, la presencia del cromosoma Philadelphia, detectado por citogenética, hibridación in situ con fluorescencia (FISH) o reacción en cadena de polimerasa inversa (PCR). (2)

La característica principal de la enfermedad será la presencia de la translocación recíproca (9;22)(q34;q11.2), que dará lugar al gen de fusión BCR-ABL, conocido

como cromosoma Philadelphia, así como, a la producción de la proteína BCR-ABL. (5)

ABL es una cinasa de tirosina que comunica al núcleo con el citoplasma, se expresa en una gran cantidad de células. Bajo circunstancias normales su señalización estimula cambios en el citoesqueleto y en otros fenotipos celulares. Diferentes puntos de corte en la translocación del cromosoma darán distintas formas de la proteína BCR-ABL, siendo la más común para leucemia mieloide crónica la p210. (6)

Queda claro que el gen BCR-ABL tiene una relación directa con la patogénesis de la leucemia mieloide crónica, sin embargo, también se ha visto que el nivel de expresión se asocia a progresión de la enfermedad, ya que si bien estudios de la cinética de la transcripción del BCR-ABL no lo han demostrado, si ha visto al menos que es un evento causal en la progresión. (7)

Hasta hace un poco más de una década el manejo de la leucemia mieloide crónica incluía agentes no específicos como el busulfán, hidroxiurea e interferón alfa , este último provocaba una regresión de la enfermedad y por lo tanto mejoraba su supervivencia sin embargo, a costa de un numero alto de toxicidades, otra opción es el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, logrando la curación, pero con alto riesgo de morbilidad y mortalidad según las condiciones del paciente y del donante. (8)

En la década de los noventa se crea un inhibidor de cinasa de tirosina, imatinib, (9) desde el 2003 se aprueba su uso como el estándar de oro para el manejo de

la fase crónica.(10) Con el advenimiento de esta nueva droga dirigida se realiza un cambio dramático a la historia natural de la enfermedad, aumentando la sobrevida global a 10 años de aproximadamente un 20% hasta un 80 a 90%.(1) (11)

La meta actual del tratamiento es alcanzar una relación de BCR-ABL menor al 10% en tres meses, lo cual se ha asociado a un resultado positivo a largo plazo en términos de sobrevida global y supervivencia libre de enfermedad, así como se considera falla al tratamiento si esto no se logra a los 6 meses. (12) De esta manera se ha visto que, un porcentaje aproximado del 20 al 30% de pacientes, alcanza una respuesta subóptima o incluso presenta resistencia al imatinib, existiendo dos tipos la primaria, al haber falta de eficacia al tratamiento desde su inicio y secundaria cuando responden de forma inicial, sin embargo, con el paso del tiempo se pierde.(13) (14)

Existen diferentes mecanismos de resistencia, en la mayoría de los casos se obtiene de forma adquirida debido a cambios en el punto de mutación del BCR-ABL, sin embargo, hay otras causas como la sobreexpresión de otras cinasas de tirosina. (15)

Las opciones cuando se tiene intolerancia o resistencia al imatinib serán drogas de segunda generación entre las cuales esta dasatinib, nilotinib y bosutinib, así como el de tercera generación ponatinib. (16)

Dasatinib es un inhibidor de cinasas de tirosina (ICT) que tiene la capacidad de unirse e inhibir tanto a la forma activa como inactiva de ABL, lo cual resulta en

una actividad alrededor de 100 a 300 veces más potente.(17) En el estudio DASISION con un seguimiento a dos años, se aleatorizó a un brazo a recibir dasatinib contra otro que recibió imatinib, y se observó que con el primero se alcanzaba un porcentaje mayor de respuesta molecular mayor y una disminución importante de la transformación a fase acelerada o blástica.(18)

Este fármaco es generalmente bien tolerado, sin embargo se han descrito eventos adversos asociados a su uso como derrame pleural, sangrados, episodios de fiebre y neutropenia.(19)

En un intento por identificar la dosis óptima y efectiva de dasatinib se han realizado distintos estudios clínicos. Una dosis de 100 mg una vez al día es la dosis recomendada para pacientes en fase crónica mientras que 140 mg al día se sugieren para pacientes en fases avanzadas. (20, 21)

Algunos pacientes presentan toxicidad e intolerancia a dasatinib y en algunos casos se requiere ajuste de dosis de 140 a 100 mg, de 100 mg a 80 mg por día e incluso se han descrito dosis menores de 50 mg. (12)

Actualmente el medicamento dasatinib está aprobado en México por la comisión federal para protección contra riesgos (COFEPRIS), con indicación en adultos con diagnóstico de leucemia mieloide crónica en fase crónica, acelerada o de blastos linfoides o mieloides con resistencia o intolerancia a terapias previas. (23)

La agencia federal Food and Drugs Administration (FDA) aprobó en octubre de 2010 el medicamento (SPRYCEL- dasatinib) como terapia de primera línea en

pacientes con leucemia mieloide crónica cromosoma filadelfia positivo en fase crónica. (24)

Actualmente el medicamento dasatinib está aprobado en México por la comisión federal para protección contra riesgos (Cofepris), con indicación en adultos con diagnóstico de leucemia mieloide crónica en fase crónica, acelerada o de blastos linfoides o mieloides con resistencia o intolerancia a terapias previas.

CAPITULO III

Objetivos

Objetivo General: Demostrar la efectividad del tratamiento con dasatinib 50mg diarios para conseguir respuesta molecular mayor.

Objetivos Particulares

- Determinar el porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta hematológica en 3 y 6 meses.
- Determinar el porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta molecular en 6 meses.
- Describir los efectos adversos asociados.

CAPITULO IV

Hipótesis y Justificación

HIPÓTESIS ALTERNA (H1)

El tratamiento con dasatinib a dosis de 50mg diarios es un tratamiento efectivo para inducir repuesta molecular en la leucemia mieloide crónica en fase crónica.

HIPÓTESIS NULA (H0)

El tratamiento dasatinib a dosis de 50mg diarios no es un tratamiento efectivo para inducir respuesta molecular en la leucemia mieloide crónica en fase crónica.

JUSTIFICACIÓN:

Dosis bajas de dasatinib han demostrado ser efectivos como tratamiento de segunda línea en pacientes con toxicidad. Demostrar si una menor dosis distinta de la establecida pudiera ser útil en la respuesta de los pacientes con LMC representa una opción atractiva en nuestro centro con pobre acceso a ICT debido al alto costo que representa.

CAPITULO V

Materiales y métodos

Descripción del diseño: Se realizó un estudio prospectivo de intervención de un solo brazo, no aleatorizado. Se incluyeron todos los pacientes que aceptaron participar con diagnóstico de leucemia mieloide crónica en Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en el periodo de marzo de 2017 a junio del 2018.

El protocolo de investigación fue sometido para su análisis y eventual aprobación al Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, siendo aprobado con la clave HE17-0004. Todos los procedimientos del estudio se realizaron después de que los participantes estuvieron de acuerdo en participar y firmaron un consentimiento informado en apego a las buenas prácticas clínicas y a la declaración de Helsinki.

Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos
- Con edad ≥ 16 años
- Diagnóstico de leucemia mieloide crónica en fase crónica o acelerada
- ECOG <2
- Adecuado estado general. Bilirrubina total $<1.5x$ el límite normal, creatinina $<1.5x$ ULN

Criterios de exclusión

- Pacientes que hayan sido previamente tratados (excepto hidroxiurea dosis máxima de 2g diarios hasta 2 semanas)
- Mujeres embarazadas o en lactancia
- Pacientes con trombocitopenia (<50,000) o anemia (< 8 gr/dl)
- Pacientes con antecedente de derrame pleural o pericárdico
- Pacientes con antecedente de hipertensión arterial pulmonar o enfermedades cardiovasculares.
- Historia de trastornos psiquiátricos

Criterios de eliminación

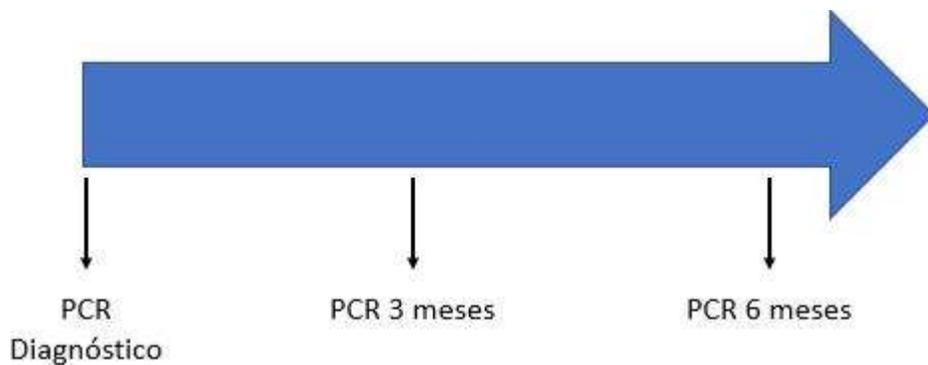
- Pacientes que no acudan a citas de control

Procedimiento:

Una vez que el paciente cumplía con los criterios de inclusión, se realizó una evaluación física, perfil bioquímico, biometría hemática e historia clínica completa. Se inició tratamiento con tabletas de dasatinib 50 mg diarios, las cuales se otorgaron en cada consulta.

Durante el estudio se evaluó clínicamente y mediante biometría hemática dos a tres veces durante el primer mes de tratamiento y 1 a 2 veces posteriormente. Se realizó evaluación mediante PCR para BCR/ABL p210 para determinar la presencia de Respuesta Molecular (RM) en forma basal, después de 3 y de 6 meses de tratamiento (Figura 1).

Figura 1.- Algoritmo de seguimiento para los pacientes incluidos en el protocolo.



De acuerdo con lo reportado en la literatura se consideró respuesta hematológica completa al contar con leucocitos menores a $10 \times 10^9/L$, menos de 5% de basófilos y plaquetas menores a $450 \times 10^9/L$ aunado a la ausencia de esplenomegalia. Los criterios de respuesta molecular se describen en la tabla 1.

Tabla 1.- Respuesta Molecular por PCR

BCR-ABL/ABL	Red Log	Resp. Molecular
< 0,001% o indetectable	> 5.0 log	RM 5.0
<0,0032 o indetectable	> 4.5 log	RM 4.5
<0,01 o indetectable	> 4.0 log	RM 4.0
0,1 – 0.01%	> 3.0 log	RMMayor
1 – 0,1%	> 2.0 log	RMMenor

Una respuesta hematológica antes de los 3 meses se considera un resultado óptimo, así como contar con repuesta molecular menor, como mínimo, a los 6 meses.

Análisis estadístico

Se obtuvieron medidas de tendencia central, media y mediana, así como de dispersión (desviación estándar) para variables cuantitativas y frecuencia y porcentajes para categóricas o cualitativas. Se aplicó prueba de X² para comparar cualitativas y t de Student para cuantitativas con intervalos de confianza al 95% aceptando un error de 0.05. Se utilizó el programa estadístico SPSS 24.0.

CAPITULO VI

Resultados

Características de la población

Se incluyeron un total de 11 pacientes de marzo de 2017 a junio de 2018, 6 de sexo masculino (55%) y 5 femenino (45%), la mediana de edad del grupo fue de 41 años (rango, 16 – 73 años). Al diagnóstico 6 pacientes (55%) presentaban esplenomegalia grado 3 o 4, la media de leucocitos en la primer biometría fue de $174 \times 10^9/L$ (rango, $35 - 405 \times 10^9/L$), se realizó el cálculo de riesgo por medio del score Sokal encontrándose el 81% entre riesgo intermedio y alto. En la tabla 1 se resumen las características clínicas de los pacientes incluidos.

Tabla 2.- Características de pacientes incluidos.

Parámetro	Valor
Edad, media (rango) años	41 (16 – 73)
Género: masculino, No. (%)	6 (55%)
Leucocitos, media (rango), $\times 10^9/L$	174 (35 – 405)
Hemoglobina, media (rango), g/dl	12 (9.7 – 14.8)
Plaquetas, media (rango), $\times 10^9/L$	464 (195 – 1,067)
Basófilos sangre periférica, media (rango), (%)	6 (1 – 11)
Blastos sangre periférica, media (rango), (%)	2.7 (0 – 7)
Riesgo Sokal, No. (%)	
Bajo	2 (18)
Intermedio	6 (55)
Alto	3 (27)

Todos los pacientes completaron el seguimiento planeado de 6 meses, los reportes de PCR para BCR/ABL al diagnóstico, 3 y 6 meses se esquematizan en la tabla 3.

Tabla 3.- Comportamiento de PCR para BCR/ABL

Pac.	BCR/ABL Basal	BCR/ABL 3 Meses	BCR/ABL 6 meses
1	1.439%	7.78%	0.1%
2	88.76%	0.67%	0.019%
3	7.10%	0.033%	1.36%
4	67.219%	43.84%	1.77%
5	8.068%	0.135%	0.039%
6	34.70%	1.077%	18.18%
7	139.22%	7.25%	2.988%
8	37.69%	1.717%	0.07%
9	30.53%	0.096%	0.088%
10	1.43%	1.199%	0.0004%
11	12.74%	5.976%	2.063%

El 100% de los pacientes presentaron respuesta hematológica con una media de 31 días (rango, 14 – 56 días), así como se alcanzó una respuesta óptima con <10% de BCR/ABL a los 3 meses en 10 de 11 pacientes (91%) y a los 6 meses 6 pacientes (54%) contaban con RMM e incluso 1 con RMM4.0. Solo hubo una falla al tratamiento (9%) (Tabla 4).

Tabla 4.- Porcentaje y tipo de respuesta obtenida.

	3 Meses	6 Meses
PCR < 10%	91%	91%
RCC	36%	54%
RMM	18%	54%
RM4.0	0%	9%

No se presentó ningún efecto secundario grado 3 o 4, únicamente un episodio leve de erupción cutánea, 2 pacientes presentaron edema maleolar transitorio y una paciente citopenias leves, sin embargo, no hubo necesidad de interrumpir el tratamiento o bajar la dosis.

CAPITULO VII

Discusión

En este estudio encontramos que 50mg diarios de dasatinib en primera línea es efectivo y seguro. A los 3 meses el 91% de los pacientes tenían respuesta óptima la cual se mantuvo a los 6 meses, alcanzando incluso respuesta molecular mayor el 54% de los casos. El tratamiento fue bien tolerado, únicamente se presentaron reacciones adversas grado 1 o 2 que no ameritaron la interrupción o disminución de la dosis.

En el estudio DASISION (18) dosis estándar de 100mg diarios de dasatinib presenta respuesta a los 3 meses del 84% y los 6 meses del 69%, esto es comparable a un estudio similar al nuestro presentado este año por Kiran Naqvi et al (25), que utilizan 50mg diarios de dasatinib en primera línea, en donde reportan que el 93% de los pacientes tenían respuesta óptima a los 3 meses con BCR/ABL <10%, sin embargo a los seis meses difieren un poco los resultados. En su estudio encuentran un 84% de BCR/ABL <1% comparado con 54% de nuestros pacientes y 66% con respuesta molecular mayor comparado con 54% de nuestra evaluación. Esto se pudiera deber a que dentro de su score Sokal la mayoría, es decir un 65%, eran de riesgo bajo contra únicamente el 18% de nuestros pacientes, probablemente debido a que por el nivel socioeconómico de nuestra población se tardan más en acudir a revisión o raramente se encuentra el diagnóstico de forma fortuita.

Por otro lado, únicamente se presentó una falla al tratamiento, sin embargo, como se puede observar en la tabla 3, en el paciente 6, a los 3 meses presenta buena

respuesta, la cual se pierde en la evaluación de los 6 meses, motivo por el cual se sospechó mal apego al tratamiento.

Aunque no se trata de un estudio comparativo, parece ser que utilizar una menor dosis de dasatinib en primera línea es costo efectivo, permitiendo alcanzar respuestas óptimas en el tiempo esperado, bajando los costos a la mitad y con menos efectos secundarios.

CAPITULO VIII

Conclusión

La dosis baja de dasatinib ofrece resultados satisfactorios, con más del 50% de respuesta molecular mayor a los 6 meses y con menos efectos adversos que a dosis plena.

Es una opción interesante en pacientes con baja tolerabilidad o en países con recursos limitados.

Sería importante realizar estudios que comparen dosis estándar de 100mg contra 50mg diarios para confirmar estos resultados.

ANEXOS

Anexo 1.- Copia del consentimiento informado que se utilizó en el desarrollo del estudio.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	"Dosis bajas de dasatinib como tratamiento de primera línea en leucemia mieloide crónica".
Nombre del Investigador Principal	Dra. Olga Graciela Cantú Rodríguez
Servicio / Departamento	Hematología / Medicina Interna
Teléfono de Contacto	83338111
Persona de Contacto	Dra. Paola Santana Hernández
Versión de Documento	4.0
Fecha de Documento	03 de marzo de 2017

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud. Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El tratamiento actualmente para la leucemia mieloide crónica es a base de unos medicamentos que se toman vía oral y que actúan directamente contra las células afectadas, existen varios tipos, el que se le proporcionaría a usted, dasatinib, es un medicamento muy potente que se cree puede actuar de la misma manera a dosis más bajas, reduciendo así, los efectos adversos que esta pudiera provocar.

La investigación en la que usted participará es importante porque con los resultados obtenidos se espera descubrir si el medicamento dasatinib se puede dar a dosis menores a las establecidas y con eso limitar el número de efectos adversos, así como permitiría el acceso a un mayor número de pacientes al reducir el costo del tratamiento a la mitad.

¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de seis meses mientras el cual se recibirá el medicamento dasatinib, se tomará una pastilla diariamente y acudir a citas con regularidad, al principio serán citas de seguimiento cada semana, posteriormente una o dos veces por mes, durante este tiempo se monitorizará mediante análisis de sangre si está respondiendo adecuadamente al tratamiento y de no ser así se le informará con otras opciones de manejo cuenta. Se planea incluir aproximadamente 10 participantes.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
Av. Francisco I. Madero sin Col. Mitras Centro,
C.P. 64460 Monterrey, N.L., México
Tel: 8348-6136, 8348-8610 y 8675-6718 Fax: 8675-6717
www.hematologia-uanel.com

Formato de Consentimiento Informado V4.0



¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

El médico del estudio revisará que Usted cumpla con los siguientes requisitos antes de considerar su ingreso al estudio de investigación.

Los criterios de inclusión: ser mayor de 16 años, pueden participar hombres y mujeres, que tengan el diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica, que se encuentren en buen estado físico para recibir tratamiento oral, que deseen participar en el estudio y hayan firmado este consentimiento informado.

Criterios de exclusión y/o eliminación: No podrán participar en el estudio los pacientes que ya hayan iniciado algún otro tratamiento por más de dos semanas, pacientes que no planeen continuar su manejo en nuestro servicio, que tengan alergia al mismo, o hayan presentado efectos adversos con el uso previo de este medicamento (dasatinib). Tampoco podrán participar aquellos que tengan daño en la función del corazón, hígado o riñón, diagnosticado previamente, así como aquellos con historia de cáncer en los últimos 5 años o infecciones por virus de larga duración. Tampoco podrán participar pacientes embarazadas.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Consiste en el uso del medicamento dasatinib (Sprycel) 50mg una tableta diaria vía oral por un periodo de tiempo de 6 meses.

El medicamento se proporcionará en el servicio de hematología, en cada cita a la que acuda se le proporcionará el medicamento para que lo continúe en su domicilio, el cual no tendrá ningún costo. Al inicio del estudio las citas serán de forma semanal para valorar la respuesta al tratamiento y vigilar posibles efectos adversos, posteriormente serán una o dos veces al mes, según la evolución clínica.

Durante cada visita se realizarán exámenes sanguíneos para el control y monitoreo de la enfermedad, se realizará una biometría hemática y un estudio molecular en sangre denominado PCR para BCR/ABL este se realizará al momento del diagnóstico, a los tres meses y a los seis meses, este estudio se realiza para evaluar de forma más detallada la respuesta a la enfermedad, mismos que tampoco tendrán ningún costo para usted.

¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

Se realizarán visitas al servicio de hematología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" para recibir el medicamento descrito; durante las visitas de seguimiento (consultas) se le tomará un examen de sangre: una biometría hemática para medir el número de leucocitos (células blancas de la sangre) y de esta manera ver el efecto del medicamento y el estado de la enfermedad. Se le realizará asimismo en la primera cita un examen molecular que se conoce como PCR (reacción en cadena de polimerasa) para BCR/ABL, que se obtiene de una muestra de sangre periférica, este mismo estudio se repetirá a los 3 y a los 6 meses. Dichos estudios (biometría hemática y PCR) se realizarán en el Laboratorio del Servicio de Hematología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".


COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México
Tels.: 8348-6136, 8348-8519 y 8675-8718 Fax: 8675-8717
www.hospitaluanel.com

Formato de Consentimiento Informado v1.0



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted da su consentimiento para participar, se le pedirá que acuda a las citas de seguimiento, así como tomar el medicamento dasatinib con la dosis mencionada previamente. Sus responsabilidades consistirán principalmente en tomar el medicamento dasatinib por cuenta propia todos los días, así como acudir a sus citas de seguimiento.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Los efectos adversos que puede presentar con el tratamiento son anemia presentando dolor de cabeza, cansancio, dificultad para respirar, disminución de las defensas aumentando el riesgo de infecciones o disminución de plaquetas con posibilidad de formación de manchas rojas en la piel, puede presentarse retención de líquidos como acumulación de líquido en los pulmones o alrededor del corazón, arritmias cardiacas presentando alteración en el ritmo normal del corazón, aumento de la presión de la arteria pulmonar o embolias, sin embargo, cabe mencionar, que el riesgo de cualquiera de estas complicaciones es menor con la dosis que se otorgará que con la dosis habitual.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Tendrá el beneficio de contar de forma rápida y oportuna con un tratamiento muy especializado para su de enfermedad, con la ventaja que se trata únicamente de una tableta que debe de tomar todos los días, así como de obtener también sin costo el seguimiento tanto clínico como por laboratorio por estudios de sangre de la respuesta de la enfermedad durante 6 meses. Además, su participación en este estudio ayudará a la comunidad científica a comprobar si una menor dosis de un mismo medicamento tiene la misma efectividad y con menos efectos adversos.

Su participación en este proyecto de investigación no tendrá ningún costo para usted. Toda la información que usted proporcione es confidencial, no será compartida con otros pacientes ni con sus familiares. Usted puede solicitar información sobre los resultados del tratamiento recibido. Su participación en este estudio de investigación es totalmente voluntaria, si usted decide no participar, esto no afectará la atención médica que se le dará a usted en el Servicio de Hematología de este Hospital.

¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

Si usted no desea participar en este estudio existen otras opciones de tratamiento entre ellas: el tratamiento común con medicamentos como imatinib, nilotinib, bosutinib, así como la dosis estándar del mismo medicamento dasatinib 100mg, existen además otro tipo de medicamentos que pueden ayudar a reducir el número de células de leucemia, sin embargo, no controlarían la enfermedad, así también existe la posibilidad de realizarse un trasplante de medula ósea si no desea tomar tratamiento oral.

¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

Este estudio no le generará ningún costo. Se le proporcionará tanto el medicamento, como los estudios necesarios para la monitorización y respuesta de la enfermedad. Únicamente debe trasladarse al servicio de hematología para recibir la atención médica y proporcionarle el tratamiento.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
3



SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México
Tel.: 8348-8136, 8348-9510 y 8875-8718 Fax: 8875-8717
www.hematologia-uanel.com

Formato de Consentimiento Informado V4. 0

¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

No se almacenarán muestras de sangre ni tejidos para futuras investigaciones en este estudio.

¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informárselo inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no su en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento que usted así lo desee.

¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mirón Centro,
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México.
Tels.: 8348-8338, 8348-8810 y 8675-8718 Fax: 8875-8717
www.hematologia-uanl.com

Formato de Consentimiento Informado VII.5



Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones. La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
[Handwritten signature]
5



SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
Av. Fray Juan de San Pedro en Col. México-Centro,
C.P. 64460 Monterrey, N.L., México
Tel: 8346-8128, 8346-8540 y 8676-8716 Fax: 8675-0717
www.hematologia@uanl.edu.mx

Formulario de Consentimiento Informado V4.0



UANL

INSTITUCIÓN AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al Dr. José Gerardo Garza Leal, Presidente del

Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al Lic Antonio Zapata de la Riva en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".
Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n
Col. Mibras Centro, Monterrey, Nuevo León México.
CP 66480
Teléfonos: (81) 83294000 ext. 2870 a 2874
Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com



CENTRO UNIVERSITARIO
CONTRA EL CÁNCER
UANL
HEMATOLOGÍA

SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mibras Centro,
C.P. 64480 Monterrey, N.L. México
Tel.: 8348-8338, 8348-8510 y 8375-8718 Fax: 6675-6717
www.hematologia-cam.com



Formato de Consentimiento Informado v4.0



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mis materiales biológicos (sangre) recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.
- Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.



SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
 Av. Francisco I. Madero s/n Col. Miras Centro,
 C.P. 64460 Monterrey, N.L. México
 Tels.: 8346-8138, 8346-8010 y 8678-8718 Fax: 8675-8717
www.hematologia-uanl.com

Formato de Consentimiento Informado V4.0





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



ESCUELA DE MEDICINA Y DENTISTIA UNIVERSITARIA

Nombre del Sujeto de Investigación

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

Firma

Fecha



Formato de Consentimiento Informado v4.0



SERVICIO DE HEMATOLOGIA
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,
C.P. 64460 Monterrey, N.L., Mexico
Tels.: 8348-8198, 8348-8510 y 8878-8718 Fax: 8875-8717
www.hematologia-uanel.com

Anexo 2.- Carta de autorización del comité de ética



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DRA. OLGA GRACIELA CANTU RODRIGUEZ

Investigador principal
Servicio de Hematología
Presente -

Estimada Dra. Cantu:

Le informo que nuestro **Comité de Ética en Investigación** del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", ha **evaluado y aprobado** el proyecto de investigación titulado: "**Dosis bajas de dasatinib como tratamiento de primera línea en leucemia mieloide crónica**" el cual quedó registrado en esta Subdirección con la clave **HE17-00004**, participando además la Dra. Paola Santana Hernandez, Dra. Perla Rocío Colunga Pedraza, Dr. Guillermo Sotomayor Duque, Dr. Andrés Gómez de León, Dr. Cesar Homero Gutierrez Aguirre, Dra. Luz Tarín Arzaga, MPSS Andrea Cecilia Garza Acosta, Est. Brandon Emmanuel Vázquez Castillo y el Dr. David Gomez Almaguer como Co-Investigadores. De igual forma el siguiente documento:

- Protocolo en extenso, versión 4.0 de fecha 03 de marzo del 2017.
- Asentimiento Informado para menores de edad de 16 y 17 años, versión 2 de fecha 03 de marzo del 2017.
- Consentimiento Informado, versión 4 de fecha 03 de marzo del 2017.
- Consentimiento Informado para padres, versión 1 de fecha 03 de marzo del 2017.

Le reitero que es su obligación presentar a este Comité de Ética en Investigación un informe técnico parcial a más tardar el día en que se cumpla el año de emisión de este oficio, así como notificar la conclusión del estudio.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior esté debidamente consignado, en caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el beneficio y seguridad de todo el personal y sujetos en investigación.

Atentamente,
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey N.L., 03 de Marzo de 2017

DR. med. JOSE GERARDO GARZA LEAL
Presidente del Comité de Ética en Investigación

SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA
EN INVESTIGACIÓN

Comité de Ética en Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. González Gallo s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: (+52) 81 8229 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionetica@meduaf.com



September 15, 2014

CAPITULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2010;60(5):277-300.
2. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. *American journal of hematology*. 2014;89(5):547-56.
3. Tanizawa A. Optimal management for pediatric chronic myeloid leukemia. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2016;58(3):171-9.
4. Keskin D, Sadri S, Eskazan AE. Dasatinib for the treatment of chronic myeloid leukemia: patient selection and special considerations. *Drug design, development and therapy*. 2016;10:3355-61.
5. Thompson PA, Kantarjian HM, Cortes JE. Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. *Mayo Clinic proceedings*. 2015;90(10):1440-54.
6. Ross TS, Mgbemena VE. Re-evaluating the role of BCR/ABL in chronic myelogenous leukemia. *Molecular & cellular oncology*. 2014;1(3):e963450.
7. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nature medicine*. 1996;2(5):561-6.

8. Jabbour EJ, Hughes TP, Cortes JE, Kantarjian HM, Hochhaus A. Potential mechanisms of disease progression and management of advanced-phase chronic myeloid leukemia. *Leukemia & lymphoma*. 2014;55(7):1451-62.
9. Al-Hadiya BM, Bakheit AH, Abd-Elgalil AA. Imatinib mesylate. Profiles of drug substances, excipients, and related methodology. 2014;39:265-97.
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. *The New England journal of medicine*. 2003;348(11):994-1004.
11. Abstracts of the American Society of Hematology 51st Annual Meeting, December 5-8, 2009, New Orleans, Louisiana, USA. *Blood*. 2009;114(22):3-1587.
12. Breccia M, Alimena G. Occurrence and current management of side effects in chronic myeloid leukemia patients treated frontline with tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia research*. 2013;37(6):713-20.
13. Stein B, Smith BD. Treatment options for patients with chronic myeloid leukemia who are resistant to or unable to tolerate imatinib. *Clinical therapeutics*. 2010;32(5):804-20.
14. Yang K, Fu LW. Mechanisms of resistance to BCR-ABL TKIs and the therapeutic strategies: A review. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2015;93(3):277-92.
15. Hochhaus A, Ernst T, Eigendorff E, La Rosee P. Causes of resistance and treatment choices of second- and third-line treatment in chronic

myelogenous leukemia patients. *Annals of hematology*. 2015;94 Suppl 2:S133-40.

16. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, Eide CA, Rivera VM, Wang F, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer cell*. 2009;16(5):401-12.

17. Tokarski JS, Newitt JA, Chang CY, Cheng JD, Wittekind M, Kiefer SE, et al. The structure of Dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutants. *Cancer research*. 2006;66(11):5790-7.

18. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012;119(5):1123-9.

19. Chen R, Chen B. The role of dasatinib in the management of chronic myeloid leukemia. *Drug design, development and therapy*. 2015;9:773-9.

20. Shaóh NP, Kantarjian HM, Kim DW, Rea D, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(19):3204-12.

21. Saglio G, Hochhaus A, Goh YT, Masszi T, Pasquini R, Maloisel F, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in

blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: efficacy and tolerability

of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily. *Cancer*. 2010;116(16):3852-61.

22. Alvarado I, Cardiel S, García C, et al. Consenso de leucemia mieloide crónica por hematólogos del ISSSTE. 2016;17(1):34-62

23. Diario oficial de la federación consejo de salubridad general marzo 2015. Grupo 17 pág.22.

24. Highlights of prescribing information SPRYCEL (dasatinib)
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021986s7s8lbl.pdf.

25. Naqvi, K., Jabbour, E., Skinner, J., Yilmaz, M., Ferrajoli, A., Bose, P., ... & Burger, J. (2018). Early results of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*, 124(13), 2740-2747.

CAPITULO X
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Nombre: Paola Santana Hernández

Candidato para el Grado de Especialidad en Hematología

Tesis: DOSIS BAJAS DE DASATINIB COMO MANEJO DE PRIMERA LINEA PARA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA. Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacido en Tijuana, Baja California, el 8 de diciembre de 1985.

Hija de Jorge Heriberto Santana Medina y María Guadalupe Hernández Montero.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Baja California, grado obtenido Médico en 2009.

Especialización en Medicina Interna en 2016.

Actualmente residente de Hematología del Hospital Universitario “José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, desde el año 2016.