



Guías Prácticas Clínicas

PARA DIAGNÓSTICO Y

TRATAMIENTO DE

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Aprobadas por la Sociedad Chilena de Hematología SOCHHEM 2026

Declaración

Este documento es una guía general para el manejo adecuado de la enfermedad, que debe ser utilizada con el adecuado juicio médico para cada paciente.

La Guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible en febrero 2026.

Conflicto de interés

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido realizado por trabajo no remunerado de un grupo médico de la Sociedad Chilena de Hematología.

Actualización periódica

Nueva información científica disponible que se considere importante será posteriormente en forma periódica discutida en la SOCHIHEM y deberá ser aprobada para su inclusión

Autores:

Los siguientes especialistas, han contribuido con la elaboración de esta guía clínica.

Dra. María de los Ángeles Rodríguez Siclari

Dra. Patricia Fardella Bello

Dra. Lilian Pilleux Cepeda

Revisores:

Dra. Lucía Bronfman Faivovich

Dra. María José García Rodríguez

Dra. Elena Lisott de Moro

Dra. Bernardita Rojas Muñoz

Dra. Ximena Valladares Ticona

Contenido

1. INTRODUCCIÓN	4
2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.....	5
3. ETAPIFICACIÓN.....	6
4. EVALUACIÓN PRONÓSTICA.....	8
5. TRATAMIENTO	9
6. RECOMENDACIONES PARA EL SEGUIMIENTO.....	18
7. MANEJO DE EFECTOS ADVERSOS DE ITK.....	19
8. MANEJO DE LA LMC EN EL EMBARAZO	21
9. DISCONTINUACIÓN DE TRATAMIENTO	24
11. ANEXO 1: INTERACCIONES DE LOS ITKS CON ALIMENTOS Y FARMACOS ..	27
12. ANEXO 2: MANEJO DE EVENTOS ADVERSOS DE LOS ITKS.....	28
13. BIBLIOGRAFIA	32

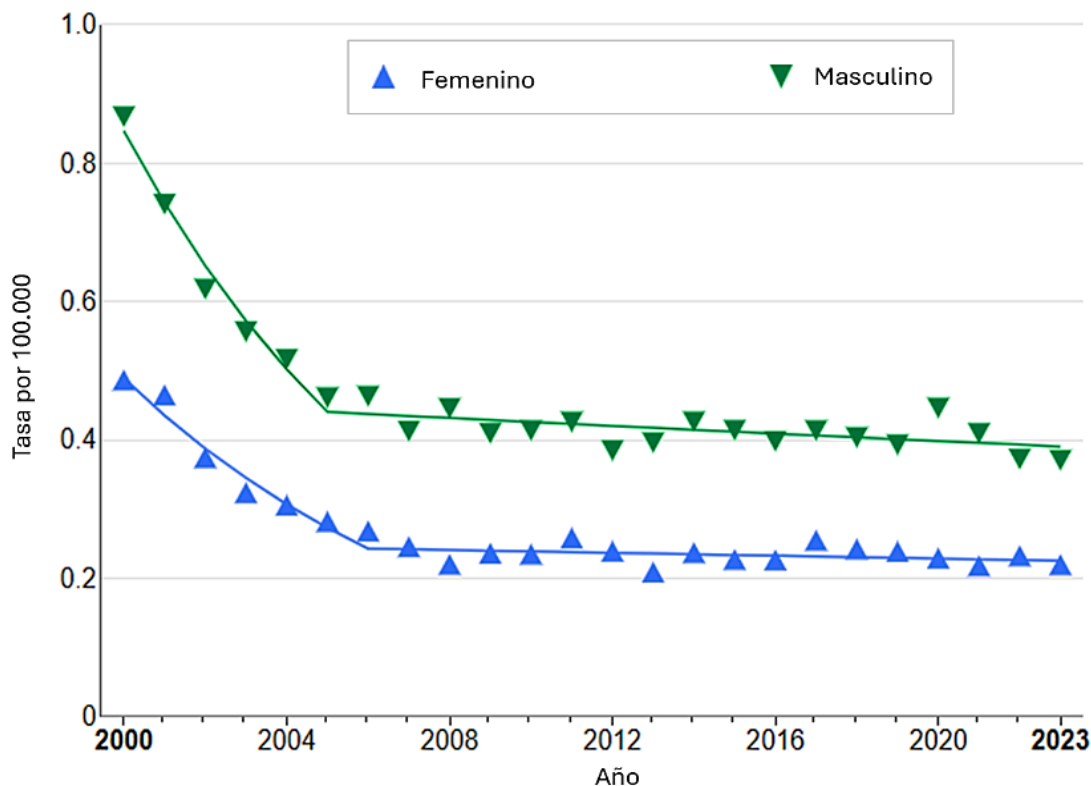
1. INTRODUCCIÓN

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa producto de la aparición en los progenitores hematopoyéticos de la translocación $t(9;22)(q34;q11)$, rearrreglo que origina el cromosoma Philadelphia, (22q-) y genera el gen de fusión $BCR::ABL1$. Este oncogen resulta en la activación constitutiva de la vía tirosin-kinasa y es susceptible de tratamiento con inhibidores de tirosina kinasa (ITK).

La edad media de presentación de la LMC está entre 55 y 65 años a nivel internacional, pero en Chile es menor (49 años) según el Registro Chileno de LMC. Su incidencia es de 1-2/100,000 habitantes/año, aumentando a 9/100.000 en mayores de 65 años. Es más frecuente en hombres que en mujeres, con una relación 1,3:1. En Chile, con la población estimada al año 2025, se estiman alrededor de 180 a 350 nuevos casos al año.

Su prevalencia va en continuo aumento desde la introducción en el año 2000 de los Inhibidores de Tirosina Kinasa (ITK) en su tratamiento permitiendo una disminución de su mortalidad. En la tabla 1 se observa la mortalidad por sexo en EEUU entre el año 2000 y 2023¹.

Tabla1. Mortalidad por sexo de LMC ajustada a la edad en EE.UU. (2000-2023)



1. SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute; 2025 Apr 16. [updated: 2026 Jan 8; cited 2026 Jan 11]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>.

La sobrevida global a 5 años de la LMC ha mejorado significativamente en las últimas décadas desde 14% en los años '60, 22% en los '70, llegando a un 78% el año 2000 con el uso del Interferón y el trasplante alogénico. En la actualidad, con el uso de ITK, la sobrevida global alcanza a 90% a 5 años².

2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

A. SOSPECHA DÍAGNÓSTICA

La LMC se presenta en forma asintomática en alrededor de un 50% de los pacientes, como hallazgo en un examen de rutina. El motivo de consulta en los sintomáticos puede ir desde molestias inespecíficas como fatigabilidad, baja de peso, anorexia, fiebre, sensación de plenitud postprandial, dolor en el hipocondrio izquierdo, hasta síntomas de compromiso del estado general severo en casos más avanzados.

En el examen físico puede encontrarse esplenomegalia, dependiendo del estado de avance de la enfermedad. Se recomienda consignar en la ficha clínica los centímetros bajo el reborde costal (BRC) del bazo, ya que es útil para el cálculo de los índices pronósticos, junto con la edad y hemograma inicial del paciente. El hemograma presenta:

- Leucocitosis, con desviación izquierda y presencia de toda la gradiente madurativa en sangre periférica.
- Las plaquetas pueden estar elevadas.
- Se puede acompañar de anemia en general leve.

El estudio medular demuestra hiperplasia granulocítica y megacariocítica, sin fibrosis.

B. CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA

Se realiza mediante la detección del gen de fusión *BCR::ABL1*, ya sea por RT-PCR (reacción de polimerasa en cadena con retrotranscripción) en sangre periférica (SP) o médula ósea, por citogenética convencional [traslocación t(9;22) o cromosoma Philadelphia (Ph)], o por hibridación in situ con fluorescencia (FISH).

El estudio molecular por RT-PCR en SP es el más rápido. No obstante, es necesario tomar estudio en médula ósea para el análisis morfológico y citogenético, pues son indispensables para evaluar etapa de la enfermedad y pueden incidir en la decisión terapéutica³. Estas técnicas son complementarias entre sí, siendo la citogenética la única que permite evaluar anomalías cromosómicas adicionales al cromosoma Ph.

Confirmado el diagnóstico, el hematólogo tratante debe informar al paciente sobre su significado, objetivos del tratamiento, alternativas terapéuticas, sus riesgos y beneficios. Antes de iniciar tratamiento, se recomienda calcular el riesgo de acuerdo los diversos índices disponibles: Sokal, Hasford y ELTS (Eutos Long Term Survival Score) para

orientar la decisión terapéutica ^{4,5,6}. Es importante recalcar que todas las variables utilizadas deben ser del momento de diagnóstico.

En Chile el 94,8% de los pacientes se diagnostica en fase crónica, 4,4% en fase acelerada y 0,8% en crisis blástica y los síntomas más frecuentes son: pérdida de peso (36%), fatiga (34%), dolor/masa abdominal (24%), dolor óseo (11%) y diaforesis (10%) (datos Registro Chileno LMC).

3. ETAPIFICACIÓN

De acuerdo con la clasificación de la organización mundial de la salud (OMS) del 2022 la LMC se define por la presencia del gen de fusión *BCR::ABL1* resultante de la t(9;22)(q34;q11). La historia natural de la LMC no tratada, antes de la introducción de los ITK, era bifásica o trifásica: una fase crónica indolente inicial seguida de una fase blástica, con o sin una fase acelerada entre ellas. Sin embargo, la terapia actual con ITK, acompañada de monitorización cuidadosa, ha logrado bajar la incidencia de progresión a fase avanzada por lo que la clasificación de la OMS considera atributos relevantes para la enfermedad la aparición de resistencia derivada de mutaciones de la quinasa ABL1 y/o anomalías citogenéticas adicionales (ACA) y la presencia de la fase blástica, recomendando omitir la designación de una fase acelerada.

Define como fase blástica la presencia de:

- a) $\geq 20\%$ mieloblastos en sangre o la médula ósea.
- b) Proliferación extramedular de blastos.
- c) Aumento de linfoblastos en sangre periférica o médula ósea*.

* El punto de corte óptimo para los linfoblastos y la importancia de niveles bajos de linfoblastos B siguen siendo inciertos y requieren estudios adicionales.

La European Leukemia Net (ELN) afirma que en la práctica clínica los pacientes con cualquiera de las definiciones, fase acelerada o fase crónica, en el momento del diagnóstico son tratados con TKI logrando la mayoría respuestas similares, de modo que la clasificación no cambia el manejo del paciente¹.

La presencia de ACA en células Ph+ en un paciente con enfermedad preexistente se asocia con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad, pero el impacto pronóstico de las ACA presentes al momento, del diagnóstico en un paciente con enfermedad en fase crónica, es menos claro, lo que ocurre en aproximadamente el 7%⁷.

Las ACA son más frecuentes en la fase blástica y se denominan anomalías mayores (+8, +Ph, i(17q), +19, +17, +21) o menores (-7/7q-, 11q23, 3q26.2) en función de su frecuencia en el momento de la progresión ($>$ o $<5\%$ respectivamente). Los cariotipos complejos aberrantes junto a las ACA de alto riesgo tienen valor pronóstico, el cual depende del tipo de ACA, si ocurren solos o en combinación y, posiblemente, de la aparición en el momento del diagnóstico o posterior. Algunos ACA de alto riesgo se observan casi exclusivamente en combinación, como +19 o -7/7q-; otros surgen en el

curso de la enfermedad y rara vez se detectan en el momento del diagnóstico, como la anomalía 3q26.2. La ELN sigue considerando la presencia de ACA de alto riesgo como una señal de advertencia en la fase crónica.

Las mutaciones somáticas en genes distintos de *BCR::ABL1* no son infrecuentes en la LMC (20-30%), particularmente en la enfermedad en fase avanzada, pero las mutaciones somáticas raramente son accionables⁸, las excepciones pueden incluir *IDH1/2*, *NRAS*, *FLT3*. Las mutaciones de *ASXL1* se encuentran en aproximadamente el 10% de los pacientes y, algunos estudios indican que se relaciona con una respuesta más precaria al TKI y menor sobrevida libre de eventos, pero aún sin impacto en la sobrevida global. Las mutaciones de *ASXL1* y otras mutaciones somáticas comunes, como *DNMT3A* y *TET2*, se asocian con hematopoyesis clonal relacionada a la edad y su adquisición puede anteceder a la aparición de *BCR::ABL1*.

Tabla 2. Definiciones de Fases de la LMC según clasificación ICC 2022⁹ y OMS 2022¹⁰.

Clasificación	Fase Crónica	Fase Acelerada	Fase Blástica
ICC 2022	Blastos < 10% en sangre y médula ósea	Blastos 10-19% en sangre y médula ósea Basófilos ≥20% ACA al diagnóstico o aparición durante el tratamiento, incluyendo reordenamiento 3q26.2, +8, i(17q), +19, +Ph, cariotipo complejo.	Blastos ≥20 % en sangre y médula ósea Sarcoma Mieloide >5% linfoblastos sugiere crisis blástica linfoide
OMS 2022	Blastos < 20% en sangre y médula ósea Indicadores de Alto Riesgo al diagnóstico: - ELTS Alto - Blastos 10-19% - Basófilos ≥20% - ACA: reorden 3q26.2, -7, i(17)q y cariotipo complejo Indicadores de Alto Riesgo durante tratamiento: - Ausencia de RHC con TKI 1° línea	No existe	Blastos ≥20% en sangre y médula ósea Proliferación blástica extramedular Linfoblastos en sangre o médula ósea bona fide (incluso <10%)

	<ul style="list-style-type: none"> - Resistencia a TKI 2G (salvo mutación <i>BCR::ABL1</i>) - Desarrollo de ACA - Mutaciones compuestas de <i>BCR::ABL1</i> 		
--	--	--	--

4. EVALUACIÓN PRONÓSTICA

La identificación de los pacientes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad, el monitoreo cercano de respuesta a tratamiento y el manejo de los eventos adversos son esenciales para optimizar los resultados en los pacientes.

Las puntuaciones de riesgo anteriores, Sokal, Hasford y EUTOS, han sido reemplazadas por la puntuación EUTOS Long Term Survival (ELTS), que se desarrolló para predecir la probabilidad de morir por LMC en pacientes tratados con un TKI, porque la mayoría de los pacientes ahora mueren por causas no relacionadas.

Los puntajes de Sokal y Hasford se crearon evaluando pacientes en tratamiento con quimioterapia o interferón, y luego fueron validados con ITK, pero principalmente con imatinib. El score EUTOS sirve para predecir la probabilidad de lograr respuesta citogenética completa (RCyC) a los 18 meses del comienzo de la terapia¹¹, lo que es un importante predictor del curso de la enfermedad. Si no se logra RCyC es difícil que la logre después y tiene un alto riesgo de progresar a crisis blástica. El ELTS (Eutos Long Term Survival), en cambio, predice la supervivencia a largo plazo con ITK permitiendo una mayor discriminación pronóstica en la probabilidad de muerte relacionada a LMC y sobrevida global comparada con los scores de Sokal, Hasford o EUTOS.

Tabla 3: Escalas de Riesgo para un paciente con LMC calculado en base al examen físico y recuentos en hemograma

Escala de Riesgo	Variables utilizadas	Definición de riesgo
Sokal ⁴	Edad Tamaño del bazo en cm BRC Recuento de plaquetas % de blastos en sangre	Bajo < 0.8 Intermedio 0.8-1.2 Alto > 1.2
Hasford ⁵	Edad Tamaño del bazo en cm BRC Recuento de plaquetas % de blastos en sangre % de basófilos % de eosinófilos	Bajo ≤ a 780 Intermedio 781-1480 Alto > 1480

EUTOS long-term survival (ELTS) ⁶	Edad	Bajo	≤
	Tamaño del bazo en cm BRC	1.5680	
	% de blastos en sangre	Intermedio	>
	Recuento de plaquetas	1.5680	
			y ≤
		2.2185	
		Alto	>
		2.2185	

El cálculo del riesgo relativo basado en scores de Sokal o Hasford se puede encontrar en: https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/

El calculador on-line del score ELTS puede encontrarse en:

https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/elts_score/

5. TRATAMIENTO

Dado que la respuesta de la LMC a los TKI hoy en día se ha transformado en una enfermedad crónica siendo los principales objetivos del tratamiento:

- Evitar la progresión a fase acelerada o blástica
- Lograr una respuesta profunda para intentar suspender el tratamiento.
- Buena calidad de vida en pacientes con terapia a largo plazo

La educación al paciente y su familia disminuye el estrés y mejora la adherencia al tratamiento, fundamental para la buena respuesta, cuyo objetivo es evitar la progresión e idealmente, lograr la suspensión del tratamiento.

A) TRATAMIENTOS DISPONIBLES EN CHILE

a) NO INHIBIDORES DE TIROXINA KINASA

- Hidroxicarbamida: Su mayor utilidad está en el momento de la sospecha diagnóstico mientras se espera la confirmación. Además, en pacientes que no recibirán ITK, ya sea por razones clínicas por decisión médica o del paciente.
- Interferón alfa: Indicado durante el embarazo.

b) INHIBIDORES DE TIROSINA KINASA

En la actualidad existen 6 moléculas disponibles en el país, de las cuales 5 están aprobadas por la FDA en primera o más líneas:

- **Imatinib:** Es un ITK de primera Generación (1G) que tiene estudios con más de 10 años de seguimiento que muestran clara evidencia de beneficio en la sobrevida de los pacientes. La dosis recomendada es de 400 mg/día por vía oral.

- **Dasatinib:** es un ITK de segunda generación (2G) que tiene estudios clínicos en primera línea que demuestran respuesta citogenética y molecular más rápidas que Imatinib^{12,13}. La dosis originalmente recomendada es de 100 mg/día, en una toma diaria, aunque recientemente ha surgido evidencia de su eficacia con dosis menores (50 mg/día) en LMC fase crónica¹⁴ con menos RAM y por lo tanto mayor adherencia.
- **Nilotinib:** es un ITK de 2G, que tiene estudios clínicos en primera línea que demuestran respuesta citogenética y molecular más rápidas que Imatinib. La dosis recomendada en primera línea es de 300 mg c/12 horas y 400 mg c/12 hrs en segunda línea ¹⁵.
- **Bosutinib:** es un ITK de 2G, que tiene actividad frente a muchas mutaciones resistentes a Imatinib, Dasatinib y Nilotinib, excepto T315I. Tiene estudios clínicos en primera línea y segunda línea ^{16,17}. La dosis recomendada es de 400 mg/día para pacientes en fase crónica o crisis blástica. Actualmente se recomienda un inicio escalonado de dosis para disminuir efectos adversos.
- **Ponatinib:** Es un ITK de tercera generación (3G) y fue creado para pacientes portadores de la mutación T315I ¹⁸. Su dosis inicial es de 45 mg/día, la que se reduce a 30 mg/día cuando se logra respuesta citogenética completa (o RM2) y a 15 mg/día cuando logra la RM3. Indicado en segunda línea en pacientes con mutación T315I y en segunda o tercera línea en pacientes con LMC resistentes.
- **Asciminib:** Es un ITK de 4G, que actúa uniéndose específicamente al bolsillo Miristoilo de ABL o inhibidor STAMP. Indicado en pacientes resistentes o intolerantes a 2 o más ITK, sin o con la mutación T315I ¹⁹. La dosis indicada es de 80 mg una vez al día o 40 mg dos veces al día en pacientes resistentes o intolerantes a otros ITKs. En portadores de la mutación 315I la dosis es de 200 mg dos veces al día. Recientemente los resultados del estudio ASC4FIRST determinaron su aprobación en las mismas dosis para primera línea sin mutación T315I.

El grado de recomendación es Categoría 1 para todos los ITK. La elección del tratamiento dependerá de los objetivos del tratamiento, las comorbilidades del paciente y del perfil de seguridad de cada ITK. Actualmente hay evidencia de que es seguro reducir más la dosis de los ITKs una vez lograda una RM3 estable para disminuir los eventos adversos.

Los diferentes TKI si bien tienen diferencias en la velocidad de obtención de la respuesta molecular profunda, aún no ha demostrado diferencias en la sobrevida.

Tabla 4. Dosis habitual, interacción con alimentos y recomendación de administración de los ITK.

ITK	Dosis	Interacción con alimentos	Recomendación
Imatinib	400 mg/día	No	Con comida y 1 vaso de agua
Nilotinib	300 mg c/12 hrs	Sí	Estómago vacío (2 hrs antes y 1 hora después)
Dasatinib	50- 100 mg/día	No	Con o sin comida
Bosutinib	400 mg al día	No	Con comida y 1 vaso de agua
Ponatinib	45 mg/día hasta RCyC, 30 mg/día hasta RM3, luego 15mg/día	No	Con o sin comida
Asciminib	40 mg c/12 o 80 mg/día (sin mutación T315I) 200 mg c/12 hrs (con mutación T315I)	Sí	Estómago vacío (2 hrs antes y 1 hora después)

Los niveles plasmáticos pueden verse afectados por la ingesta de alimentos específicos, hierbas o suplementos y algunos medicamentos (Ver Anexo 1).

B. TRATAMIENTO EN FASE CRONICA EN PRIMERA LINEA

La elección del ITK estará dada principalmente por el score de riesgo, las comorbilidades del paciente conociendo los efectos adversos de cada ITK, disponibilidad del fármaco y consideraciones especiales como la edad, la elección de suspender terapia a mediano plazo y deseo de embarazo.

Existe un grupo de pacientes que podrían beneficiarse con el uso de ITKs de segunda generación en primera línea:

- Pacientes con ELTS o Sokal altos en los cuales se ha demostrado reducción en la progresión a crisis blástica y RM más rápidas y profundas con el uso de ITKs de 2G en primera línea.
- Mujeres que en edad fértil que desean tener hijos, en las que es recomendable una respuesta molecular profunda más rápida obtenida con ITKs de 2G.
- Pacientes que tengan como objetivo la suspensión de la terapia.

A pesar de que los estudios con ITK de 2G usados en primera línea demuestran respuestas más rápidas y profundas que el Imatinib, no se ha demostrado que mejoren la sobrevida a largo plazo, por lo que Imatinib sigue siendo una buena opción en primera línea, en pacientes de riesgo bajo, con muchas comorbilidades o añosos ^{17,19,20,21}. Estos resultados pueden ser explicados, porque si fracasan a Imatinib, los ITK siguiente pueden lograr una sobrevida global prolongada.

Previo al inicio de terapia los pacientes deben tener:

- Evaluación de riesgo cardiovascular, al menos con electrocardiograma, perfil lipídico, glicemia en ayunas y HbA1c ²².
- Estudio serológico de hepatitis B y C, ya que hay datos recientes que sugieren que los ITKs pueden estar asociados con reactivación de virus de hepatitis ²³.

C. CRITERIOS DE RESPUESTA DEL TRATAMIENTO PRIMERA LINEA.

El monitoreo molecular debe ser expresado de acuerdo con la Escala Internacional (*BCR::ABL1* ^{IS}) usando los genes control ABL1, BCR o GUSB y expresados de acuerdo con la terminología del consenso de la ELN ²⁴ (Tabla 5). Los laboratorios que realicen el monitoreo deberán estar acreditados, participar en programas de control de calidad internos y/o externos asegurando que el ensayo está optimizado para detectar niveles hasta MR 4.5. Los informes deben indicar el número de copias de genes control y de *BCR::ABL1*.

En caso de transcritos atípicos, que se observan en menos del 2% de los casos, se deberá utilizar idealmente RT-qPCR personalizada comparando la respuesta molecular a su basal o por RT-ddPCR. El análisis por FISH también puede ser útil en estos casos.

El monitoreo debe efectuarse cada tres meses hasta que se logre RM3 ($\leq 0.1\%$) sostenida por un año, de ahí en adelante en intervalos de 3-4 meses. Si existe preocupación respecto a la adherencia al tratamiento o sospecha de resistencia, se debe controlar en forma más frecuente.

Tabla 5. Respuesta Molecular según el valor del Índice Estandarizado (IS) de RTqPCR BCR-ABL1 y Número Mínimo de Genes Control.

Tipo de Respuesta	IS	Número Mínimo de Transcritos <i>ABL1</i> control	Número Mínimo de Transcritos <i>GUSB</i> control
RM2 *	≤1%	10.000	24.000
RM3 o RMM	≤0.1%	10.000	24.000
RM4	≤0.01%	10.000	24.000
RM4.5	≤0.0032%	32.000	77.000
RM5	≤0.001%	100.000	240.000

*Se hace equivalente a respuesta citogenética completa.

Tabla 6. Evaluación de la Respuesta a ITKs de Primera, Segunda y Tercera Línea Según las Recomendaciones de la European Leukemia Net 2025 ³ expresadas en QPCR *BCR::ABL1^{IS}*

	Favorable Bajo riesgo de desarrollo de resistencia, no es necesario cambio de tratamiento	Advertencia Posible riesgo de desarrollo de resistencia, cambio de tratamiento puede ser necesario	Desfavorable Alto riesgo de desarrollo de resistencia
Basal	NA	ACA alto riesgo *, score ELTS alto	NA
3 meses	≤ 10%	>10%	>10% confirmado en 1-3 meses
6 meses	≤ 1%	>1-10%	<10% resistencia establecida
12 meses	≤ 0.1%	>0.1- 1%	>1% (1-10%) **
En cualquier momento	≤ 0.1%	>0.1- 1% pérdida de RMM >0.1-1%	Pérdida de respuesta previa Mutaciones resistentes de <i>BCR::ABL1</i> ACA de alto riesgo

*ACA: Alteraciones citogenéticas adicionales: mayores (+8,+Ph, i(17q), +19, +17, +21) o menores (-7/7q-, 11q23, 3q26.2)

**Hay estudios que muestran, especialmente en adultos mayores que un nivel de *BCR::ABL1^{IS}* >0.1% -1% o 1%-10% tienen tasas de supervivencia a 10 años de 90% ²⁴

• **Favorable:** asociada a mejor supervivencia, comparable a la población general. No hay indicación de cambio de tratamiento.

- **Advertencia:** las características de la enfermedad y la respuesta al tratamiento requieren monitoreo más frecuente, para detectar tempranamente el fracaso.
- **Desfavorable:** El paciente debe recibir otro tratamiento para limitar el riesgo de progresión y muerte.

Tabla 7. Evaluación de la Respuesta al Tratamiento a ITK según Recomendaciones National Comprehensive Cancer Network 2026²⁵ (NCCN 2026)

BCR-ABL (IS)	3 meses	6 meses	12 meses
> 10%	Amarillo	Rojo	Rojo
>1-10%	Verde	Verde	Naranja
>0.1-1%	Verde	Verde	Verde claro
≤0.1	Verde	Verde	Verde

Color	Interpretación	Consideraciones clínicas	Recomendaciones
Rojo	Enfermedad Resistente a ITK	Evaluar adherencia e interacciones. Considere estudio mutacional Considere estudio citogenético en busca de ACAs	Cambie de ITK, que no sea Imatinib y evalúe para TPH alogénico
Amarillo	Posible resistencia a ITK	Evalúe adherencia e interacciones. Considere estudio mutacional.	Cambie de ITK o continúe con el mismo
Naranja	Posible resistencia a ITK	Evalúe adherencia e interacciones. Considere estudio mutacional. Considere estudio citogenético a los 12 meses para ver si alcanzó respuesta citogenética completa (RCyC)	Considere cambio de ITK o Continúe con el mismo si el paciente alcanzó RCyC
Verde claro	Enfermedad sensible a ITK	Evalúe adherencia e interacciones Si el objetivo es sobrevida a largo plazo: óptimo ≤ 1% Si el objetivo es remisión libre de tratamiento (TFR): óptimo ≤ 0.1%	Si es óptimo: mantenga el ITK Si no es óptimo: evalúe cambio de ITK en conjunto con el paciente
Verde	Enfermedad sensible a ITK	Evalúe adherencia e interacciones Monitoree respuesta	Mantenga el mismo ITK

Deben cambiar a terapia de segunda línea: los pacientes con intolerancia que no mejoran con la terapia administrada y con alteración de la calidad de vida, y los pacientes resistentes.

Antes de pasar a segunda línea, se debe evaluar la adherencia, la forma en que ingiere los medicamentos, las interacciones con otros fármacos o alimentos, si existen nuevas comorbilidades y si presentan mutaciones del gen *ABL1*.

Se debe evaluar siempre adherencia a tratamiento que puede ser una causa de fracaso. Se considera adherencia óptima si es \geq de 90%. La mala adherencia puede estar en muchos casos relacionada con intolerancia al fármaco o falta de información del paciente y su familia.

D. TRATAMIENTO FASE CRÓNICA SEGUNDA LINEA

Los estudios muestran que 30-40% de los pacientes cambian a segunda línea por intolerancia, resistencia o ambos ²⁶, lo cual es similar a lo observado en el Registro Chileno de LMC.

a) INTOLERANCIA:

Frente a pacientes con buena respuesta molecular, es decir RM3, que presentan intolerancia se debe conversar con el paciente la opción de reducir la dosis para no cambiar terapia, monitoreando estrechamente cada 3 meses la RTQ PCR *BCR::ABL1*.

Las recomendaciones de reducción según ITK son:

- Imatinib 300 - 100 mg/día
- Dasatinib 50 - 20 mg/día.
- Nilotinib 200 - 150 mg cada 12hrs ó 200 – 150 mg/día

Si el efecto adverso no permite reducir dosis por sus características: derrame pleural persistente a pesar de reducir dosis, hipertensión pulmonar, enfermedad oclusiva arterial o venosa, enterocolitis, condiciones neurológicas (demencia, parkinsonismo), nefritis, hepatitis y miocarditis inmunomediadas se debe pasar a segunda línea, eligiendo el ITK más adecuado según las comorbilidades del paciente.

b) RESISTENCIA AL TRATAMIENTO

La resistencia a la terapia es un proceso multifactorial y los mecanismos pueden ser dependientes o independientes de BCR-ABL y pueden clasificarse en:

- **Resistencia primaria:** incapacidad de alcanzar cualquier nivel de respuesta (RHC, RCC y RMM) en las distintas evaluaciones desde el diagnóstico.
- **Resistencia secundaria** (o adquirida): existe pérdida de la respuesta (RHC, RCC o RMM) después de haberla alcanzado, durante el tratamiento con ITK.

Siempre se debe evaluar adherencia al tratamiento y realizar el estudio de mutaciones de ABL1 por secuenciación por Sanger. Si el paciente no tiene una mutación específica detectada, puede optarse por cualquier ITK que no haya usado.

Si se dispone se puede realizar un estudio de secuenciación por NGS, ya que las alteraciones epigenéticas (DNMT3A y TET2) aumentan el riesgo de progresión. La presencia de ASXL1, confiere peor pronóstico en pacientes en fase crónica y es frecuente en pacientes que progresan.

Los criterios de evaluación de respuesta para la segunda línea son los mismos que en primera línea.

Tabla 8. ITK Recomendados Según Mutación de ABL1 Presente.

Mutación	ITKs recomendados
M244V	Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib, Ponatinib
Y253H	Dasatinib, Bosutinib, Ponatinib, Asciminib
E255K/V	Dasatinib, Ponatinib, Asciminib
V299L	Nilotinib, Ponatinib, Asciminib
T315I	Ponatinib, Asciminib
F317L/V/I/C, T315A	Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib, Asciminib
F359V/I/C	Dasatinib, Ponatinib
A337V/T, L340Q, A344P, A433D, G463D/S, P465S/Q, V468F, F497L, I502L/N, V506L/M	Cualquier ITK ATP competitivo

c) TERCERA LÍNEA Y POSTERIORES

En el Registro Chileno de LMC, alrededor del 20% de los pacientes se encuentran en tercera línea o posteriores. Es importante destacar que después de la tercera línea la curva de supervivencia disminuye, por lo que una adecuada elección del ITK es fundamental.

a) INTOLERANCIA:

Si los pacientes son intolerantes a 2 fármacos, se debe elegir idealmente un ITK de la misma generación o de otra que tenga menos eventos adversos. Se recomienda partir con una dosis reducida y si la tolera ir aumentando la dosis.

d) RESISTENCIA:

Se debe buscar nuevamente las mutaciones de ABL1. Si los pacientes son resistentes, los fármacos de elección son asciminib o ponatinib, si las mutaciones y comorbilidades permiten su uso. En caso de resistencia a Asciminib, es planteable el estudio de mutaciones del sitio miristilo.

Los criterios de evaluación de respuesta son los mismos que para las líneas previas.

En estos pacientes hay que considerar la posibilidad de trasplante, ya que, si no responden a estos medicamentos de 3G y 4G, la posibilidad de progresión es alta.

E. TRATAMIENTO CRISIS BLÁSTICA

La presentación en crisis blástica al diagnóstico es poco frecuente, pero lo es **mayor** en países con bajos ingresos. La frecuencia de presentación en crisis blástica en el Registro Chileno de LMC es de 1%. En estos pacientes, además del estudio convencional de la LMC, se debe agregar citometría de flujo de MO o SP para determinar su estirpe, linfoide o mioide, estudio citogenético y estudio de mutaciones del dominio kinasa *BCR::ABL1*.

En los pacientes que debutan con crisis blástica, el pronóstico es más favorable que en aquellos que progresan estando en terapia con ITK en fase crónica. En estos últimos pacientes las respuestas son pobres y de corta duración, por lo que el TPH alogénico está indicado en todo paciente elegible para el procedimiento. Es necesario el uso de ITKs y quimioterapia previa para lograr la mejor respuesta posible que permita el trasplante.

Se recomienda asociar la quimioterapia a Dasatinib o Ponatinib. Nilotinib no cuenta con aprobación para uso en crisis blástica.

F. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

El uso del TPH alogénico disminuyó luego de la incorporación de los ITK y en el momento actual se reserva para las siguientes situaciones:

- Presentación o progresión a crisis blástica.
- Fase crónica con resistencia a ITK de tercera y/o cuarta generación.
- Intolerancia a todos los ITK,

La mortalidad de este procedimiento ha disminuido en los últimos años, por lo que es posible trasplantar a pacientes añosos y con comorbilidades, pues se puede realizar trasplante de intensidad reducida o acondicionamiento no mieloablativo. Se recomienda **analizar** en conjunto con el paciente los riesgos de mortalidad versus los beneficios de este procedimiento.

Siempre que sea posible, el trasplante debe realizarse en la primera fase crónica, ya que los resultados son considerablemente inferiores en fases avanzadas ^{27,28}. Recomendamos considerar el trasplante en primera fase crónica en el momento de aparición de resistencia al primer ITK 2G ya sea en primera o segunda línea. Esto es especialmente importante en presencia de mutación resistente de ABL1, sola o compuesta, o a ante la aparición de ACA pues pueden ser presagios de la progresión de la enfermedad. Posteriormente puede que el TPH se considere innecesario si el paciente responde al siguiente TKI, pero para evitar retrasos en la búsqueda de donante es mejor estar preparado.

Para pacientes que se presentan o progresan a crisis blástica el resultado a largo plazo con cualquiera de los ITK actualmente disponibles es pobre, al igual que con Alo TPH, por lo que se debe hacer todo lo posible recuperar una segunda fase crónica y ofrecer el trasplante de inmediato²⁹.

Posterior al Alo TPH se recomienda seguimiento molecular trimestral en los primeros años, que puede reducirse a semestral después. El uso de TKI post-TPH en paciente con fase crónica de alto riesgo sigue siendo discutible. En caso de pacientes con enfermedad mínima residual o positividad de los transcritos *BCR::ABL1* se recomienda el TKI que tenga un perfil de menor resistencia. En caso de no lograr enfermedad no detectable se pueden indicar dosis escaladas de infusión de linfocitos del donante.

6. RECOMENDACIONES PARA EL SEGUIMIENTO.

Se recomienda controlar con hemograma cada 2 semanas hasta obtener la respuesta hematológica completa definida como:

- Hemograma: recuento plaquetario <450.000/uL, Glóbulos Blancos <10.000/ μ L, ausencia de mieloblastos y basófilos < 5%.
- Bazo no palpable.

En caso de toxicidad hematológica el seguimiento deberá ser más cercano. Esto se aplica tanto al inicio de tratamiento como al cambio de línea. Los estudios de seguimiento recomendados y el momento para su realización se resumen en la tabla 9.

Tabla 9. Estudios Realizados en Pacientes con LMC en Tratamiento.

Examen	Recomendación
Citogenética en MO	<ul style="list-style-type: none"> • Al diagnóstico: Si no es posible obtener MO, es aceptable una muestra de SP para efectuar el <i>BCR-ABL</i> y confirmar el diagnóstico y el tipo de transcrito. Sin embargo, la citogenética es importante para evaluar la presencia de ACA de alto riesgo que tienen implicancia pronóstica. • Cada 3 meses hasta la RCyC* • Si hay aumento de un log en los niveles de transcritos de <i>BCR-ABL</i> .
PCR cuantitativa (RT-qPCR)	<ul style="list-style-type: none"> • Al diagnóstico. • Cada 3 meses si el paciente responde al tratamiento. Luego de obtenida la RCyC, cada 3 meses por 3 años y luego cada 4-6 m. • Si hay aumento de 1 log en los niveles de transcritos de <i>BCR-ABL</i> con RM3 debe repetirse en 1-3 meses • La ausencia de RM3 en presencia de RCyC* no se considera falla.
Estudio de mutaciones del dominio ABL kinasa	<ul style="list-style-type: none"> • En fase crónica si hay una respuesta inicial inadecuada (falla en obtener RCyP o <i>BCR-ABL</i> \leq 10% a 3 m o RCC a los 12 y 18 m) • Cualquier pérdida de respuesta (recaída hematológica o citogenética) • Aumento de 1 log en los transcritos de <i>BCR-ABL</i> y pérdida de la RMM • Progresión a fase acelerada o crisis blástica
NGS para mutaciones somáticas	<ul style="list-style-type: none"> • Recomendado en crisis blástica. No está indicado hacerlo al diagnóstico en fase crónica.

*Se hace equivalente a RM2.

7. MANEJO DE EFECTOS ADVERSOS DE ITK

Se debe hacer un control frecuente y riguroso para el diagnóstico precoz de cualquier efecto adverso secundario al uso de ITK para tratarlos precozmente y mejorar la calidad de vida. Es necesario buscarlos en forma dirigida, ya que síntomas como fatiga, calambres, dolor músculo esquelético, reacciones cutáneas y edema muchas veces no son referidos en forma espontánea.

Los ITK comparten efectos adversos (Tabla 10), siendo algunos más específicos a cada uno de ellos. Ver Anexo 2.

Tabla 10. Principales Efectos Adversos Específicos de los ITK, su Frecuencia y Consideraciones Clínicas³⁰.

1° Generación	2° Generación			3° Generación	4° Generación
Imatinib	Dasatinib	Bosutinib	Nilotinib	Ponatinib	Asciminib
Eventos Adversos TKI específicos					
Rash 9-50% Edema 20-40% Mialgias 9-32% Despigmentación piel < 5%	Derrame pleural 10-28% Derrame pericárdico < 5% Hipertensión Pulmonar ≤ 5% Edema 19-48%	Diarrea 80% ↑ transaminasas 37- 68%	Cefalea 20-35% ↑ QTc < 5% Pancreatitis 10% Hiperglicemia 50% Dislipidemia <10% Eventos oclusivos arteriales 9-15%	Hipertensión arterial 30-53% Pancreatitis <33% Hepatotoxicidad 16-39% Eventos oclusivos venosos y arteriales 13-31%	Rash 18-19% Hipertensión arterial ≤ 14% Diarrea 13-16% ↑ triglicéridos 20-44% Pancreatitis <10% ↑ transaminasas 21- 27%
Consideraciones Clínicas					
- Se puede bajar dosis a 100-300 mg para reducir toxicidad con respuesta molecular estable	- En hipertensión pulmonar y derrame pleural o pericárdico recurrente, se puede suspender. - Evitar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva - Se puede reducir a 20 mg/día para reducir toxicidad en respuesta molecular estable	- Iniciar terapia con 100 mg y aumentar 100 mg cada 2 a 4 semanas, hasta llegar a 400-500 mg/día, para disminuir toxicidad gastrointestinal. Mayoría de las diarreas son autolimitadas. - Evitar en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. - Se puede reducir la dosis a 100-200 mg/día para reducir la toxicidad con respuesta molecular estable.	- Evitar en pacientes con enfermedad cardiovascular incluyendo hipertensión no controlada y trombosis venosas o arteriales. - Se puede reducir la dosis a 150 mg/día para reducir la toxicidad con enfermedad molecular estable.	- El riesgo cardiovascular está relacionado a la dosis y aumenta con 45 mg/día - Para pacientes con mutación T315I se recomienda 45 mg/día, para otros 30 m/día con reducción hasta 15 mg si <i>BCR::ABL1</i> IS ≤ 1% es alcanzado - Optimizar factores de riesgo cardiovascular y considerar dosis bajas de estatinas y aspirina si no hay contraindicación, evitar en hipertensión no controlada y trombosis arterial y venosa	

8. MANEJO DE LA LMC EN EL EMBARAZO

En hombres no es necesaria la suspensión del tratamiento si se busca un embarazo. No se ha demostrado efectos en la fertilidad masculina como tampoco en aumento de abortos o anomalías fetales³¹.

En mujeres el uso de ITKs durante el embarazo se ha asociado a una mayor frecuencia de abortos y anomalías fetales, por lo que se recomienda suspender el tratamiento antes de la concepción y mantener suspendido durante todo el embarazo. El tiempo óptimo de suspensión no está definido. En embarazos planificados se debe cumplir con los criterios de suspensión de tratamiento (respuesta molecular profunda y sostenida). En caso de suspensión del tratamiento, se recomienda monitoreo mensual de PCR cuantitativo (qPCR) e iniciar tratamiento, si el BCR/ABL1 IS aumenta a >1% (RM2) ³. Ver Tabla 11.

Si el embarazo ocurre estando en tratamiento con ITKs, se recomienda suspensión apenas se confirma el embarazo y monitoreo cercano (6-8 semanas) de hemograma y RT-qPCR. Se debe evitar el uso de ITK especialmente durante las primeras 16 semanas del embarazo.

Antes de intentar un embarazo se recomienda que las pacientes y sus parejas reciban consejería acerca de los potenciales riesgos y beneficios de la discontinuación del tratamiento, posible reinicio y opciones de tratamiento en el embarazo si hay recurrencia de la enfermedad. La preservación de la fertilidad debe discutirse con todas las pacientes en edad fértil antes de iniciar tratamiento con ITKs, se recomienda referir a un centro de fertilización in vitro en coordinación con el ginecólogo de la paciente. Es necesario suspender los ITKs antes de intentar extraer ovocitos, pero el tiempo óptimo de discontinuación es desconocido, se recomienda en general **al menos 1 mes**³. La discontinuación de los ITKs en pacientes que no están en respuesta molecular profunda se ha reportado en series pequeñas de pacientes, pero no existen guías publicadas acerca de la respuesta molecular óptima considerada “segura” para suspenderlos antes de intentar un embarazo.

De requerir tratamiento, se recomienda el uso de interferón, ya sea alfa-2a o Peg-interferón alfa. Puede efectuarse leucoaféresis si existe una acentuada leucocitosis, pero no existen datos claros acerca de los niveles que hacen necesario el uso de esta alternativa terapéutica. Se puede considerar dosis bajas de ácido acetilsalicílico o heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en caso de trombocitosis acentuada de difícil manejo.

En casos de diagnóstico durante el embarazo pueden requerir leucoaféresis o interferón alfa. En los últimos años se ha reportado el uso de Imatinib y Nilotinib sin efectos deletéreos después de la semana 16 de embarazo ³².

Los ITKs pueden reiniciarse después del parto, con la precaución de instruir a las pacientes a **evitar la lactancia materna** ya que los ITKs pasan a la leche materna. Podría ser aceptable evitar los ITKs en un corto periodo de 2-5 días después del parto para que el recién nacido reciba el calostro.

La lactancia sin ITKs puede ser segura con monitoreo molecular estricto, especialmente en pacientes que han logrado una respuesta molecular profunda y prolongada. En caso de pérdida de la respuesta molecular profunda suspender la lactancia y reiniciar los ITKs.

Tabla 11. Guía para el manejo de la LMC en el embarazo³.

A. Planificación de embarazo en paciente con diagnóstico de LMC	
Respuesta actual	Recomendación
$\geq RM^4$ RT-qPCR $\leq 0,01\% IS$	Manejo como TFR <ul style="list-style-type: none"> • Si permanece en TFR deje sin tratamiento indefinidamente independiente del embarazo • Si se embaraza y pierde RM3 (Tabla 11 B) • Si no se embaraza y pierde RM3- reinicie el tratamiento con el mismo o ITK más potente después de discutir los efectos adversos y obtención de respuesta profunda original. Posibilidad de intentar concepción en el futuro.
RM^3 pero no RM^4 RT-qPCR $> 0,01\% IS$ $< 0,1\% IS$	Mantenga el ITK hasta lograr RM^4 y maneje como se menciona arriba. Si la RM^3 está establecida con suficiente seguimiento para sugerir que la RM^4 es improbable, hay tres escenarios posibles: <ul style="list-style-type: none"> • Discontinuar el ITK y manejar como el embarazo subsecuente (Tabla 11B) • Continuar con el ITK y efectuar regularmente tests de embarazo. Discontinuar el ITK frente a la prueba (+) y manejar como Tabla 11B. • Continuar con el ITK, suspendiéndolo cuando termine la menstruación y tomar una prueba de embarazo 2 semanas después. Si es positivo mantener suspendido y proceder como Tabla 11B. La segunda y tercera opciones solo son posibles si la paciente entiende los riesgos y tiene acceso a monitoreo molecular regular y tests de embarazo.
$< RM^3$ RT-qPCR $\geq 0,1\% IS$	<ul style="list-style-type: none"> • Continuar con el mismo ITK o uno más potente para lograr una respuesta más profunda antes de intentar un embarazo.

	<ul style="list-style-type: none"> En pacientes de mayor edad derivar a un servicio de fertilidad in vitro, el ITK puede suspenderse para permitir un ciclo de hiperestimulación. Los embriones pueden ser implantados frescos o congelados. Si son implantados inmediatamente, manejar como en Tabla 11B. Si se congelan intentar establecer una respuesta más profunda y manejar como $\geq RM^3$ Si la paciente desea un embarazo cuando no está en RM^3, maneje como el segundo o tercer escenarios detallados arriba para RM^3 						
<p>B. Manejo del embarazo con LMC establecida. Discontinuar el ITK al confirmar embarazo. Referir al obstetra y explicar la necesidad de evaluación precoz y regular fetal, RT-qPCR y recuentos hematológicos cada 6-8 semanas, ajustar de acuerdo con indicación clínica</p>							
Respuesta actual	Recomendación						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Semanas 0-16</th> <th>Semana ≥ 16</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <p>RM^4 RT-qPCR $\leq 0,01\%$ IS RM^3 RT-qPCR $\leq 0,1\%$ IS RM^2 RT-qPCR $\leq 1\%$ IS</p> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Continúe observación sin tratamiento. Se puede introducir Interferón en cualquier momento para controlar los recuentos. La habilidad para mantener RM no está demostrada. Si el RT-qPCR está aumentando rápidamente o hay pérdida de RHC* y es posterior a la semana 16, comenzar Imatinib 400 mg/día. Nilotinib hasta 400 mg día en caso de resistencia o intolerancia al Imatinib. </td> </tr> <tr> <td> <p>No hay RM^2 RT-qPCR $> 1\%$</p> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Inicie Interferón (IFN) - Si hay pérdida de RHC*: Imatinib 400 mg/día Nilotinib hasta 400 mg/día en caso de intolerancia o resistencia a Imatinib. </td> </tr> </tbody> </table>	Semanas 0-16	Semana ≥ 16	<p>RM^4 RT-qPCR $\leq 0,01\%$ IS RM^3 RT-qPCR $\leq 0,1\%$ IS RM^2 RT-qPCR $\leq 1\%$ IS</p>	<ul style="list-style-type: none"> Continúe observación sin tratamiento. Se puede introducir Interferón en cualquier momento para controlar los recuentos. La habilidad para mantener RM no está demostrada. Si el RT-qPCR está aumentando rápidamente o hay pérdida de RHC* y es posterior a la semana 16, comenzar Imatinib 400 mg/día. Nilotinib hasta 400 mg día en caso de resistencia o intolerancia al Imatinib. 	<p>No hay RM^2 RT-qPCR $> 1\%$</p>	<ul style="list-style-type: none"> Inicie Interferón (IFN) - Si hay pérdida de RHC*: Imatinib 400 mg/día Nilotinib hasta 400 mg/día en caso de intolerancia o resistencia a Imatinib.
Semanas 0-16	Semana ≥ 16						
<p>RM^4 RT-qPCR $\leq 0,01\%$ IS RM^3 RT-qPCR $\leq 0,1\%$ IS RM^2 RT-qPCR $\leq 1\%$ IS</p>	<ul style="list-style-type: none"> Continúe observación sin tratamiento. Se puede introducir Interferón en cualquier momento para controlar los recuentos. La habilidad para mantener RM no está demostrada. Si el RT-qPCR está aumentando rápidamente o hay pérdida de RHC* y es posterior a la semana 16, comenzar Imatinib 400 mg/día. Nilotinib hasta 400 mg día en caso de resistencia o intolerancia al Imatinib. 						
<p>No hay RM^2 RT-qPCR $> 1\%$</p>	<ul style="list-style-type: none"> Inicie Interferón (IFN) - Si hay pérdida de RHC*: Imatinib 400 mg/día Nilotinib hasta 400 mg/día en caso de intolerancia o resistencia a Imatinib. 						
<p>C. Presentación de LMC en fase crónica en el embarazo. Evalúe el riesgo con el score ELTS y la presencia o ausencia de ACA**.</p>							
<p>Asintomática con Rcto leucocitos $< 100.000/uL$, ELTS bajo o intermedio y sin ACA</p>	<ul style="list-style-type: none"> Sugerir un periodo de observación para evaluar la cinética de la enfermedad. Si está evolucionando lentamente es razonable evitar el tratamiento, especialmente en el I trimestre. <p>Tenga en cuenta que el nivel $< 100.000/uL$ es una recomendación arbitraria y el manejo dependerá de la evolución de los recuentos y los síntomas.</p> <ul style="list-style-type: none"> Se puede introducir IFN en cualquier momento. 						
<p>Sintomática y/o Rcto leucocitos $< 100.000/uL$, ELTS alto, ACA presentes</p>	<p>Hasta la semana 16 la paciente puede ser manejada con:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leucoaféresis solamente IFN solamente Leucoaféresis e IFN <p>Después de la semana 16:</p>						

	<ul style="list-style-type: none"> • Introducir Imatinib 400 mg/día o Nilotinib si es intolerante a Imatinib. • Considere Ácido Acetilsalicílico y/o HBPM en pacientes con trombocitosis
--	--

* RHC: Respuesta Hematológica Completa. ** ACA: Anomalías Cromosómicas Adicionales.

9. DISCONTINUACIÓN DE TRATAMIENTO

La discontinuación del tratamiento o remisión libre de tratamiento (TFR) es una opción segura en un grupo de pacientes siempre que se tenga acceso a monitoreo molecular de calidad y cumplan estrictos criterios de selección (Tabla 12).

Tabla N°12: Requerimientos para la Discontinuación de ITKs en LMC en Fase Crónica.

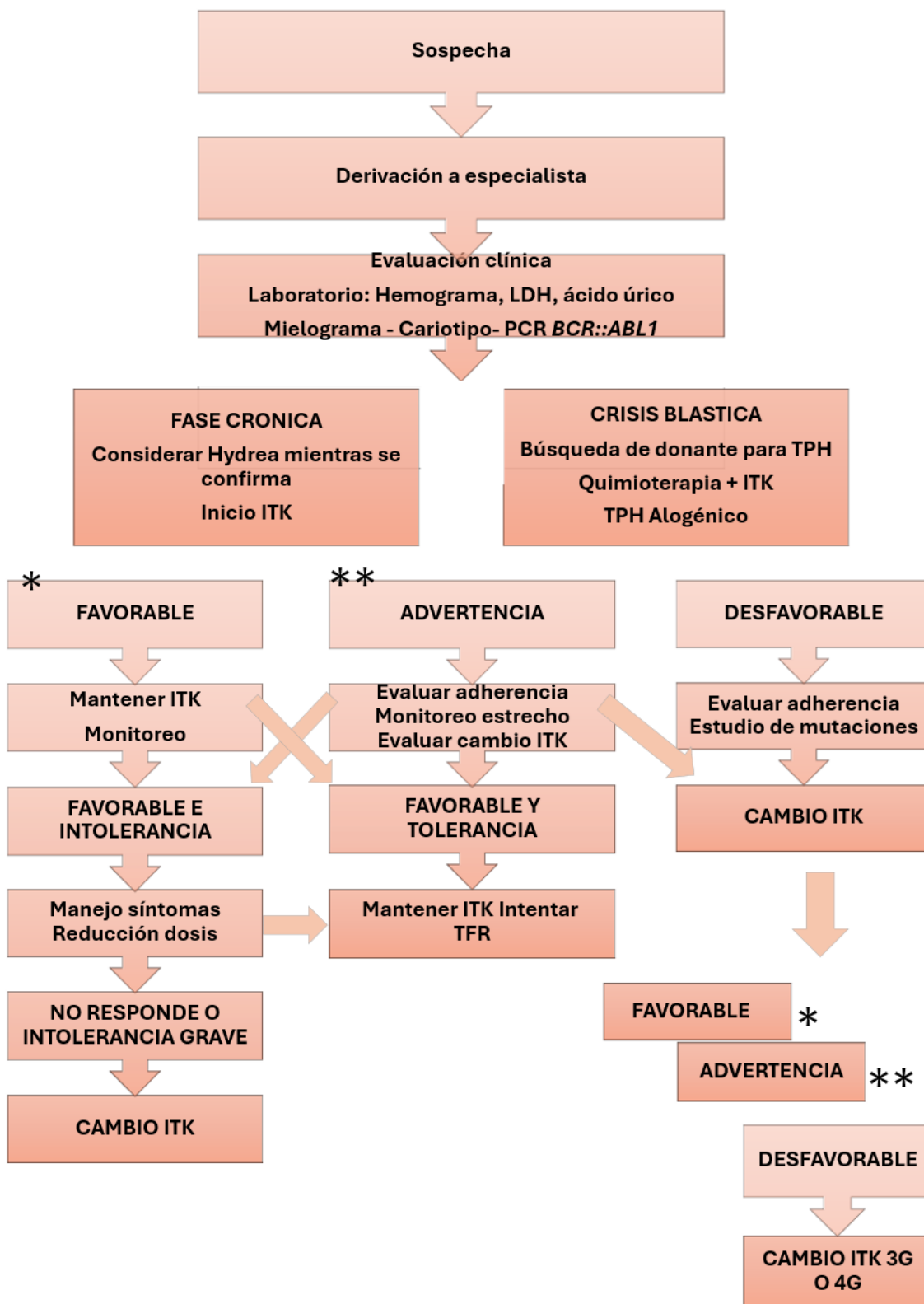
Mandatorio	<ul style="list-style-type: none"> - LMC en primera fase crónica - Paciente motivado comunicación clara - Acceso a monitoreo molecular de calidad estandarizado con resultados rápidos - Paciente acepta monitoreo más frecuente
Mínimo (suspensión permitida)	<ul style="list-style-type: none"> - Terapia de 1° línea o de 2° línea si la razón del cambio fue intolerancia o resistencia debida a mutación sensible a otro ITK. - Transcritos típicos de <i>BCR:ABL1</i>. En caso de transcritos atípicos, laboratorio con alto estándar de cuantificación. - Duración del tratamiento con ITK > 5 años (4 años para ITKs de segunda generación) - Duración de la RM profunda (RM4 o mayor) > 2 años
Óptimo (considerar suspensión)	<ul style="list-style-type: none"> - Duración del tratamiento con ITK > 5 años - Duración de la RM profunda > 3 años si RM4 - Duración de la RM profunda > 2 años si RM4,5
Procedimientos post suspensión	<ul style="list-style-type: none"> - Monitoreo molecular cada 6-8 semanas, cada 2 meses por 6-12 meses y cada 3-6 meses posteriormente. Aumentar la frecuencia del monitoreo si hay aumento de los transcritos de <i>BCR:ABL1</i>. - Reiniciar tratamiento si se pierde la RM3. - En caso de reinicio ITK, monitorear cada 6-8 semanas hasta RM3 y luego cada 3 meses hasta RM4

La pérdida de la RM3 es lo que condiciona el reinicio del tratamiento, y en más del 80% ocurre en los primeros 6-8 meses de TFR lo que hace necesario un monitoreo frecuente y seguimiento estructurado en el periodo temprano después de la suspensión. En algunos pacientes se ha observado fluctuación de la respuesta entre RM3 y RM4 que mejora en el tiempo. El 90-95% de los pacientes que presentan recaída molecular recuperan la respuesta, habitualmente con el mismo ITK. Se ha reportado pérdida de RM3 en hasta 14% de los pacientes después de más de 2 años de TFR³³. La suspensión luego de un fracaso de una primera TFR cuenta con datos limitados para ayudar a decidir el momento de intentar la segunda suspensión, pero el DASTOP reportó buenos resultados luego de 3 años del primer intento.

Algunos pacientes presentan eventos adversos luego de la suspensión del tratamiento con ITK, “síndrome de retiro” con polimialgia y/o artralgias, lo que ocurre en 20-30% de los pacientes luego de la suspensión de los ITKs. Generalmente es leve y autolimitado, pero puede ser necesario el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y ocasionalmente cursos cortos de corticoides.

El análisis final de Euro-SKI con múltiples modelos de regresión logística identificó como factores independientes para determinar una mayor duración del TFR³⁴ a: duración del tratamiento, menos blastos al diagnóstico y tipo de transcrito e14a2. Otros grupos han demostrado que la profundidad de la respuesta al momento de la suspensión, especialmente si se evalúa con métodos más sensibles, pueden predecir el éxito ^{35,36}.

10. ALGORITMO DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICO



11. ANEXO 1: INTERACCIONES DE LOS ITKS CON ALIMENTOS Y FARMACOS

Tabla 13: Interacciones de ITK con Frutas, Jugos de Frutas Y Hierbas.

	Todos los ITK
Hierbas: Cúrcuma Ginko Biloba Té verde	↑ niveles plasmáticos Considerar suspensión
Hierbas: Hierba de San Juan	↓ niveles plasmáticos Evitar
Frutas/jugos* Pomelo Moras Uvas Granadas	↓ niveles plasmáticos Evitar

* Listadas en el orden de inhibición del citocromo CYP3A4.

Tabla 14. Interacciones de ITK con otros medicamentos.

Fármacos con Interacción	Imatinib Asciminib	Bosutinib Dasatinib Nilotinib Ponatinib
Ketoconazol Itraconazol Voriconazol Claritromicina	↑ niveles plasmáticos	↑ niveles plasmáticos
Fenitoína Rifampicina Carbamazepina Fenobarbital	↓ niveles plasmáticos	↓ niveles plasmáticos
Antiácidos		↓ niveles plasmáticos*

*Se recomienda en caso de necesidad de su uso administrar 2 hrs antes o 2 hrs después del TKI.

12. ANEXO 2: MANEJO DE EVENTOS ADVERSOS DE LOS ITKS

IMATINIB

Hematológicos	<p>Fase Crónica: neutropenia $<1 \times 10^9/L$, trombopenia $< 50 \times 10^9/L$ suspender hasta RAN $>1.5 \times 10^9/L$ y plaquetas $> 75 \times 10^9/L$, reanudar, si se repite volver a suspender y luego reanudar a 300 mg/día</p> <p>Fase acelerada: RAN: $< 0.5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $<10^9/L$, si no se atribuyen a la enfermedad reducir dosis a 400mg</p> <p>Si persiste 2 sem reducir a 300 mg</p> <p>Si persiste 4 sem suspender hasta RAN $>1.0 \times 10^9/L$ y plaquetas $> 20 \times 10^9/L$</p> <p>Reiniciar a 300 mg/día</p> <p>Uso factor estimulante de colonias con Imatinib en neutropenia resistente</p> <p>Anemia grado 3 o 4.</p>
No hematológicos	<p>Bilirrubina $>3 \times$ límite superior normal (LSN), transaminasas $> 5 \times$ LSN, suspender hasta Bilirrubina <1.5 LSN. Reinicie a dosis reducidas (400 mg - 300 mg, 600 mg-400 mg, 800 mg-600 mg).</p> <p>Hepatotoxicidad severa o retención de líquido: suspenda hasta resolución del evento, el reinicio dependerá de la severidad del evento.</p> <p>En insuficiencia renal (clearance 20-39mL/min) no más de 50% de la dosis de inicio, no se recomienda dosis > 600 mg con IR moderada (clearance 40-59mL/min)</p>
Intervenciones específicas	<p>Retención de líquidos (derrame pleural, derrame pericárdico, edema y ascitis): diuréticos, tratamiento de sostén, reducción de dosis o suspensión.</p> <p>Malestar abdominal: Tomar con una comida o un vaso de agua.</p> <p>Calambres: suplementación de calcio, agua tónica</p> <p>Rash: corticoides tópicos o sistémicos, reducción de dosis o interrupción.</p>

NILOTINIB⁴⁴

Hematológicas	<p>Fase crónica o acelerada: RAN $<1.0 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $<50 \times 10^9/L$, suspender y controlar recuentos.</p> <p>Reiniciar la misma dosis en 2 semanas si el RAN $>1.0 \times 10^9/L$ y plaquetas $>50 \times 10^9/L$.</p> <p>Si los recuentos permanecen bajos por más de 2 sem bajar la dosis a 400 mg una vez al día</p> <p>Se puede usar factores de crecimiento junto con Nilotinib en neutropenia o trombopenia resistente</p> <p>Anemia grado 3 ó 4</p>
No hematológicas	<p>Elevación de lipasa, amilasa, bilirrubina o transaminasas de grado > 3: suspenda y controle los niveles. Reinicie a una dosis de 400 mg una vez al día si los niveles regresan a grado <1</p> <p>Deterioro hepático: considere terapias alternativas.</p> <p>Prolongación del intervalo Q-T: Se ha descrito muerte súbita Monitorear hipokalemia e hipomagnesemia y corregir.</p> <p>ECG basal, a los 7 días y en forma periódica</p>

	<p>Evitar uso concomitante de drogas que prolongan el intervalo Q-T e inhibidores potentes de CYP3A4 No comer 2 horas antes y una hora después de la dosis.</p>
	<p>Prolongación de Q-T >480 mseg: suspender, si el potasio y el magnesio están bajo el valor normal, corregir. Reiniciar en 2 sem a la dosis previa si el QT es <450mseg y dentro de 20 mseg del basal, si está entre 450 y 480 mseg después de 2 semanas reiniciar a dosis reducidas (400 mg una vez al día). Si luego de reducir dosis se prolonga a >480 mseg, discontinuar. Efectuar ECG a los 7 días de cualquier ajuste de dosis.</p>

DASATINIB

Hematológicos	<p>Fase crónica: neutropenia RAN $<0.5 \times 10^9/L$ o plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ suspender hasta RAN $\geq 1.0 \times 10^9/L$ o plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ y reiniciar en la misma dosis si la recuperación ocurre en > 7 días. Si plaquetas $\leq 25 \times 10^9/L$ o recurre el RAN $\leq 0.5 \times 10^9/L$ por > 7 días, suspender hasta RAN $\geq 1.0 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$, reiniciar a 70mg En un tercer episodio reducir dosis a 50 mg día o discontinuar. Fase acelerada o crisis blástica: RAN $\leq 0.5 \times 10^9/L$ o plaquetas $\leq 10 \times 10^9/L$, si no se deben a la enfermedad suspender hasta RAN $\geq 1.0 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$ y reiniciar con la dosis inicial Si se repite suspender hasta lograr estos mismos recuentos. Reiniciar a 100 mg/día (segundo episodio) o 70 mg/día (tercer episodio). Si citopenia relacionada con leucemia considere escalar dosis hasta 170 mg/día. Usar factor estimulante de colonias en neutropenia o trombopenia persistentes Anemia grado 3-4</p>
No hematológicas	<p>Si se desarrolla una reacción severa, suspender hasta que el evento se resuelva o mejore. Luego reiniciar con una dosis menor dependiendo de la severidad del evento inicial</p>
Toxicidades raras pero severas	<p>Aumenta el riesgo de Hipertensión arterial pulmonar: aparición en cualquier momento y reversible al discontinuarlo. Si se confirma HTA pulmonar discontinuar en forma permanente. Descartar enfermedad cardiopulmonar antes de iniciar el tratamiento.</p>
Intervenciones específicas	<p>Retención de líquidos (ascitis, edema, derrame pleural o pericárdico) use diuréticos y tratamiento de sostén. Derrame pleural o pericárdico: diuréticos, interrupción del tratamiento, cursos cortos de corticoides (Ej. Prednisona 20 mg por 3 días), cuando se resuelva reducir un nivel de dosis. Molestias gastrointestinales: tomar con una comida o agua Rash cutáneo: corticoides tópicos o sistémicos, reducción o interrupción de dosis y discontinuación.</p>

BOSUTINIB

Hematológicos	RAN <1000 o Plaquetas <50.000 suspender hasta recuperación, si demora más de 2 semanas reducir dosis en 100 mg, si se repite volver a bajar 100 mg, dosis de menos de 300 mg no han sido evaluadas Es posible usar factores de crecimiento hematopoyético Anemia grado 3-4 controle reticulocitos, Fe, TIBC, Vitamina B12, Folato, transfunda si es necesario
No hematológicas	Transaminasas >5 veces valor normal suspender hasta <2.5 valor normal, si dura más de 4 semanas discontinuar. Transaminasas > o igual a 3 veces, con bilirrubina mayor o igual a 2 veces y Fosfatasas alcalinas <2 veces discontinuar. Diarrea grado 3-4 (> 5 deposiciones diarias) suspender hasta recuperación, reiniciar 400 mg. Retención de líquido: edema pulmonar, periférico, derrame pleural o pericárdico: diuréticos, restricción de líquidos. Molestias gastrointestinales: tomar con comida y un vaso grande de agua.
Poblaciones especiales	Daño hepático leve, moderado o severo la dosis es 200 mg/día. Evaluar función renal previo al inicio y durante el tratamiento, podría requerir modificación de dosis.
Intervenciones específicas	Retención de líquidos (ej. edema pulmonar o periférico, derrame pleural o pericárdico) diuréticos y terapia de sostén. Molestias gastrointestinales: Tomar con una comida y vaso grande de agua. Rash: Corticoides tópicos o sistémicos

PONATINIB

Pueden observarse eventos arteriales oclusivos como infarto agudo de miocardio fatal y accidentes vasculares cerebrales. Estar atento a evidencia de tromboembolismo y oclusión vascular y suspender. Evaluar función miocárdica y hepática antes y durante el tratamiento. Evaluar factores de riesgo cardiovascular como dislipidemia, hipertensión, tabaquismo y estrógenos. Considere uso de bajas dosis de Aspirina si no hay contraindicación.

Toxicidad Hematológica	RAN <1.0 x 10 ⁹ /L y plaquetas <50 x 10 ⁹ /L <u>Primera vez:</u> suspender hasta RAN ≥ 1.5 x 10 ⁹ /L y plaquetas ≥ 75 x10 ⁹ /L y reiniciar a 45 mg/día. <u>Segunda vez:</u> suspender hasta RAN ≥ 1.5 x 10 ⁹ /L y plaquetas ≥ 75 x10 ⁹ /L y reiniciar a 30 mg/día. <u>Tercera vez:</u> suspender hasta RAN ≥ 1.5 x 10 ⁹ /L y plaquetas ≥ 75 x10 ⁹ /L y reiniciar a15 mg/día. Se pueden usar factores de crecimiento Anemia grado 3 o 4: Evalúe recuento de reticulocitos, saturación de hierro, ferritina, B12, folato y corrija. Soporte transfusional en sintomáticos.
-------------------------------	--

Toxicidad no hematológica	<p>Transaminasas >3 veces el VN: monitoree función hepática, suspenda hasta niveles < 3 veces el VN, reanude con 30 mg/día, si ocurre con 30 mg reanudar a 15 mg una vez recuperado, si se repite suspender.</p> <p>Transaminasas ≥ 3 VN y bilirrubina >2VN y F Alcalinas >2VN discontinuar.</p> <p>Lipasas: elevación grado 1 o 2 asintomático, considere interrumpir o reducir. Grado 3 o 4 suspender hasta <1.5 VN y reanudar a dosis inferior.</p> <p>Pancreatitis sintomática: suspenda hasta niveles de lipasas ≤ grado 1, reanudar a dosis menor, si grado 4 suspender</p>
Toxicidades raras pero serias	<p>Hemorragia: Cerebral y gastrointestinal.</p> <p>Arritmias.</p> <p>Síndrome de lisis tumoral: Hidratar y corregir niveles de ácido úrico antes de iniciar tratamiento en fases avanzadas.</p>

ASCIMINIB

Toxicidad hematológica	<p>RAN <1.0 x 10⁹/L y plaquetas <50 x 10⁹/L, suspender hasta RAN >1.0 x 10⁹/L y plaquetas >50 x 10⁹/L y reanudar en la misma dosis si duró menos de 2 semanas o a dosis menor si duró más de 2 semanas.</p> <p>Para neutropenia y /o trombocitopenias recurrentes suspender hasta RAN >1.0 x 10⁹/L y plaquetas >50 x 10⁹/L y reanudar a dosis menor.</p>
Toxicidad no hematológica	<p>Elevación de amilasa y/o lipasa (>2VN): suspender y reanudar a dosis reducidas luego que los niveles lleguen a <1.5 VN, si no se normalizan suspender definitivamente, descartar pancreatitis.</p> <p>Hipertensión: adecuado manejo de la hipertensión, si no se logra puede ser necesario discontinuar.</p> <p>Hipersensibilidad: si es grado 3 o mayor: suspender hasta <grado1, si no se resuelve discontinuar.</p> <p>Toxicidad cardiovascular: evalúe factores de riesgo cardiovascular y los síntomas y signos, inicie tratamiento si está indicado, si es grado 3 o mayor suspender, si llega a <1 reanudar, si no lo hace discontinuar.</p>
Interacciones de drogas	<p>Inhibidores potentes de CYP3A4: monitoree efectos adversos con dosis de 200 mg dos veces al día, evite el uso concomitante de Itraconazol.</p> <p>Sustratos de CYP3A4: monitoree efectos adversos con dosis de 80 mg/día, evite usar con dosis de 200 mg dos veces al día. Sustratos de CYP2C9: evite su uso en todas las dosis recomendadas de Asciminib.</p> <p>Sustratos de Glicoproteína P: esté atento a reacciones adversas con todas las dosis de Asciminib</p>

13. BIBLIOGRAFIA

1. SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute; 2025 Apr 16. [updated: 2026 Jan 8; cited 2026 Jan 11]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>.
2. Hehlmann R, Lauseker M, Saußeke S, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia*. 2017;31(11):2398-2406. doi:10.1038/leu.2017.253
3. Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2025;39(8):1797-1813. doi:10.1038/s41375-025-02664-w
4. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789-799.
5. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(11):850-858. doi:10.1093/jnci/90.11.850
6. Pffirmann M, Baccarani M, Saussele S, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30(1):48-56. doi:10.1038/leu.2015.261
7. Hehlmann R, Lauseker M, Voskanyan A, Fabarius A, Haferlach C, Hochhaus A, et al. Impact of emerging ACA on survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia*. 2022;36:2544–7.
8. Adnan Awad S, Kankainen M, Ojala T, et al. Mutation accumulation in cancer genes relates to nonoptimal outcome in chronic myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2020;4(3):546-559. doi:10.1182/bloodadvances.2019000943
9. Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert P. Hasserjian, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022; 140 (11): 1200–1228. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2022015850>
10. Khoury, J.D., Solary, E., Abla, O. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; (36): 1703–1719. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
11. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011;118(3):686-692. doi:10.1182/blood-2010-12-319038
12. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2260-2270. doi:10.1056/NEJMoa1002315
13. Radich JP; Kopecky KL, Appelbaum FR et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2012; 120 (19):3898-3905.

14. Gener-Ricos G, Haddad FG, Sasaki K, Issa GC, Skinner J, Masarova L, et al. Lowdose dasatinib (50 mg daily) frontline therapy in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 5-year follow-up results. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023; 23:742–8.
15. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010; 362(24):2251-2259. doi:10.1056/NEJMoa0912614
16. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*. 2012;119(15):3403-3412. doi:10.1182/blood-2011-11-390120
17. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):231-237. doi:10.1200/JCO.2017.74.7162
18. J.E. Cortes, D.-W. Kim, J. Pinilla-Ibarz, et al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias. *N Engl J Med*. 2013; 369(19):1783-1796. doi: 10.1056/NEJMoa1306494
19. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021;138(21):2031-2041. doi:10.1182/blood.2020009984
20. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, 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):1123-1129. doi:10.1182/blood-2011-08-376087
21. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(9):841-851. doi:10.1016/S1470-2045(11)70201-7
22. Valent P, Hadzijusufovic E, Hoermann G, et al. Risk factors and mechanisms contributing to TKI-induced vascular events in patients with CML. *Leuk Res*. 2017;59:47-54. doi:10.1016/j.leukres.2017.05.008
23. Ikeda K, Shiga Y, Takahashi A, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation in a chronic myeloid leukemia patient during imatinib mesylate treatment. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(1):155-157. doi:10.1080/14639230500236818
24. Bidikian A, Jabbour E, Issa GC, Short NJ, Sasaki K, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia without major molecular response after 2 years of treatment with tyrosine kinase inhibitor. *Am J Hematol*. 2023;98(4):639-644. doi:10.1002/ajh.26836
25. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2026 (NCCN Guidelines®). Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf
26. Hochhaus A, Ernst T, Eigendorff E, La Rosée P. Causes of resistance and treatment choices of second- and third-line treatment in chronic myelogenous leukemia patients. *Ann Hematol*. 2015;94 Suppl 2:S133-S140. doi:10.1007/s00277-015-2323-1
27. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a

- subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood*. 2010;115(10):1880-1885. doi:10.1182/blood-2009-08-237115
28. Pavlu J, Szydlo RM, Goldman JM, Apperley JF. Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learned?. *Blood*. 2011;117(3):755-763. doi:10.1182/blood-2010-08-301341
 29. Niederwieser C, Morozova E, Zubarovskaya L, Zabelina T, Klyuchnikov E, Janson D, et al. Risk factors for outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with advanced phase CML. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56:2834-41.
 30. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic Myeloid Leukemia: A Review. *JAMA*. 2025;333(18):1618-1629. doi:10.1001/jama.2025.0220
 31. Nesr G, Claudiani S, Milojkovic D, et al. Effect of tyrosine kinase inhibitors on male fertility in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2024 Aug;65(8):1161-1166. doi: 10.1080/10428194.2024.2343758
 32. Robertson HF, Milojkovic D, Butt N, Byrne J, Claudiani S, Copland M, Gallipoli P, Innes AJ, Knight K, Mahdi AJ, Parker J, Virchis A, Apperley JF. Expectations and outcomes of varying treatment strategies for CML presenting during pregnancy. *Br J Haematol*. 2024 Sep;205(3):947-955. doi: 10.1111/bjh.19491. Epub 2024 May 2. PMID: 38698705.
 33. Rousselot P, Loiseau C, Delord M, Cayuela JM, Spentchian M. Late molecular recurrences in patients with chronic myeloid leukemia experiencing treatment-free remission. *Blood Adv*. 2020;4(13):3034-3040. doi:10.1182/bloodadvances.2020001772
 34. Richter J, Lübking A, Söderlund S, et al. Molecular status 36 months after TKI discontinuation in CML is highly predictive for subsequent loss of MMR-final report from AFTER-SKI. *Leukemia*. 2021;35(8):2416-2418. doi:10.1038/s41375-021-01173-w
 35. Nicolini FE, Dulucq S, Boureau L, et al. Evaluation of Residual Disease and TKI Duration Are Critical Predictive Factors for Molecular Recurrence after Stopping Imatinib First-line in Chronic Phase CML Patients. *Clin Cancer Res*. 2019;25(22):6606-6613. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-3373
 36. Kockerols C, Valk PJM, Janssen JJWM, et al. Prediction of sustained remission after tyrosine kinase inhibitor discontinuation with BCR::ABL1 digital PCR in chronic myeloid leukemia patients. *Eur J Haematol*. 2024;113(5):606-613. doi:10.1111/ejh.14271