

# ¿Es posible disminuir las dosis de inhibidores de tirosina kinasa y mantener la respuesta en la leucemia mieloide crónica Philadelphia positivo en fase crónica? Experiencia en un único centro.

Is it possible to reduce the dose of tyrosine kinase inhibitors and maintain response in chronic-phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia? A single-center experience.

Dantuoni, J<sup>ORCID</sup>; Mazzeo, M<sup>ORCID</sup>; Penalba, R<sup>ORCID</sup>; Ross, J<sup>ORCID</sup>; Freilich, F<sup>ORCID</sup>; Marquez Valdivia, N<sup>ORCID</sup>; Reina, J<sup>ORCID</sup>; Cortez Velasquez, J<sup>ORCID</sup>; Tellas, M<sup>ORCID</sup>; Tito, L<sup>ORCID</sup>; Neselis, M<sup>ORCID</sup>; Peloso, V<sup>ORCID</sup>; Moiraghi, B<sup>ORCID</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina.

julietadantuoni@gmail.com

Fecha recepción: 31/3/2026  
Fecha aprobación: 19/5/2026

TRABAJO INTEGRADOR FINAL DESTACADO EN EL MARCO DEL CURSO DE LA CARRERA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA 2025.



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA  
Volumen 30 n° 1: 63-71  
Enero - Abril 2026

**Palabras claves:** Leucemia mieloide crónica, Reducción de dosis, Inhibidores de tirosina quinasa.

**Keywords:** Chronic myeloid leukemia, Dose reduction, Tyrosine kinase inhibitors.

## Resumen

**Introducción.** Desde la introducción de los Inhibidores de Tirosina Kinasa (ITK) en 2001, la LMC se ha convertido en una enfermedad crónica con una sobrevida similar a la de la población general, lo que implica un tratamiento de por vida y la exposición a su toxicidad a largo plazo. Aunque actualmente el objetivo es la suspensión del tratamiento tras alcanzar respuestas profundas durante un tiempo determinado, menos del 50% de los pacientes podrá lograrlo, mientras que el resto deberá afrontar un tratamiento prolongado. Por ello, es clave implementar estrategias como la reducción de dosis (RD) para mitigar los eventos adversos (EA). La evidencia prospectiva disponible aún es limitada.

**Materiales y métodos:** Estudio analítico, retrospectivo de cohorte. Se incluyeron pacientes mayores

de 18 años con diagnóstico de leucemia mieloide crónica en fase crónica (LMC-FC), que requirieron RD de ITK debido a EA, intolerancia u otras causas, durante el período de 2001 a 2024, en un único centro de la Ciudad de Bs As.

**Resultados:** De 329 pacientes con LMC- FC, se incluyeron 25 pacientes que requirieron una RD de ITK durante el tratamiento. El 80% (20/25) de los pacientes redujo la dosis debido a toxicidad. En el resto de los casos, la reducción se realizó en el contexto de una respuesta molecular mayor (RMM) o más profunda, según criterio médico. En los 21 pacientes que iniciaron la reducción de dosis (RD) con respuesta molecular mayor (RMM), o que la alcanzaron durante el proceso, la supervivencia libre de pérdida de RMM (SLP-RMM) a los 24 meses fue del 85%, ascendiendo al 94% en el subgrupo de 16

pacientes que ya presentaban RMM al inicio de la RD. En términos de seguridad, los eventos adversos (EA) que motivaron el ajuste de dosis se resolvieron por completo en 17 pacientes (68%).

**Discusión:** En este estudio se pudo observar que la RD de ITK podría ser una estrategia segura que mantiene la respuesta en la mayoría de los pacientes, especialmente en quienes presentan RMM previa, y reduce la toxicidad en la mayor parte de los casos. Esto mejora la calidad de vida y la adherencia, sin comprometer la eficacia. En caso de pérdida de respuesta, la reinstauración de la DE suele permitir recuperar la RMM.

### Abstract

**Introduction.** Since the introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in 2001, chronic myeloid leukemia (CML) has become a chronic disease, with survival comparable to that of the general population. This entails lifelong treatment and prolonged exposure to long-term toxicities. Although the current goal is treatment discontinuation after achieving sustained deep responses over a defined period, fewer than 50% of patients achieve this outcome, while the remainder require long-term therapy. Therefore, strategies such as dose reduction (DR) are essential to mitigate adverse events (AEs). Prospective evidence remains limited.

**Materials and Methods:** An analytical, retrospective cohort study was conducted. Patients aged  $\geq 18$  years with a diagnosis of chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) who required tyrosine kinase inhibitor (TKI) dose reduction (DR) due to adverse events (AEs), intolerance, or other causes were included between 2001 and 2024 at a single center in the City of Buenos Aires.

**Results:** Out of 329 patients with CP-CML, 25 who required TKI dose reduction during treatment were included. Eighty percent (20/25) reduced the dose due to toxicity. In the remaining cases, dose reduction was performed in the context of achieving a major molecular response (MMR) or deeper responses, according to physician judgment. Among the 21 patients who initiated DR with MMR or achieved it during the process, MMR loss-free survival (MMR-LFS) at 24 months was 85%, increasing to 94% in the subgroup of 16 patients who had already achieved MMR at the time of DR initiation. In terms of safety, the AEs leading to dose adjustment completely

resolved in 17 patients (68%).

**Discussion:** In this study, TKI dose reduction appears to be a safe strategy that maintains response in most patients—particularly in those with prior MMR—and reduces toxicity in the majority of cases. This approach improves quality of life and adherence without compromising efficacy. In cases of response loss, re-escalation to the standard dose generally allows recovery of MMR.

### Introducción

La LMC es una neoplasia mieloproliferativa crónica que representa el 15% de las leucemias en adultos. Se puede presentar en cualquier grupo etario, con una mediana de edad de 67 años. Se encuentra definida por la presencia del cromosoma Ph, resultado de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 [t (9;22) (q34; q11)] que lleva a la expresión del gen de fusión BCR::ABL1 y a su producto una oncoproteína con actividad de tirosina quinasa constitutiva, lo que conduce a la desregulación del ciclo celular y la proliferación de la serie mieloide<sup>(1,2,3)</sup>.

La introducción de los inhibidores de tirosina quinasa (ITK) revolucionó el manejo de la enfermedad, permitiendo que la supervivencia de los pacientes sea comparable a la de individuos sanos de la misma edad. El objetivo histórico del tratamiento ha sido prevenir la progresión de la enfermedad; sin embargo, con la disponibilidad de nuevas opciones terapéuticas, han surgido objetivos adicionales en el manejo de la LMC. En particular, en aquellos pacientes que alcanzan respuestas moleculares profundas y sostenidas (RMM, IS  $< 0,1\%$ ), el foco se centra en mejorar la calidad de vida, así como en optimizar la eficacia y la tolerabilidad, y en reducir la toxicidad a largo plazo de los ITK<sup>(4,5)</sup>.

Los EA y el costo de la terapia con ITK han llevado tanto a especialistas como a pacientes a considerar si la enfermedad podría estar lo suficientemente controlada tras varios años de tratamiento como para permitir su discontinuación.

Con el objetivo de mitigar los EA y los riesgos, paneles de expertos de la ELN<sup>(6)</sup>, NCCN<sup>(7)</sup>, LALNET<sup>(8)</sup>, ahora contemplan la posibilidad de la sobrevida libre de tratamiento (SLT). Dado que muchos pacientes no logran ser elegibles para la discontinuación de los ITK o fallan en el intento, la RD puede ser una estrategia clave para optimizar la calidad de vida en pacientes con LMC.

## 1. Objetivos:

### Objetivo Primario:

1. Describir una cohorte de pacientes con LMC en FC en tratamiento con ITK que, por EA, intolerancia al tratamiento con dosis estándar (DE) u otras causas, debieron disminuir la dosis de estos.
2. Analizar la SLP- RMM.

### Objetivo secundario:

1. Evaluar la continuidad de los EA presentados a DE en los pacientes que redujeron dosis por toxicidad (comparar el grado de toxicidad).

## 2. Materiales y métodos:

**Diseño del estudio:** Se realizó un estudio analítico retrospectivo de cohorte que incluyó pacientes mayores de 18 años con LMC-FC, que requirieron RD de ITK debido a EA u otras causas, entre 2001 y 2024, en el Servicio de Hematología del Hospital J.M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina. Los datos fueron recolectados a partir de las historias clínicas de los pacientes.

La respuesta molecular se realiza mediante q-PCR (IS).

Se define SLP-RMM al tiempo transcurrido desde el inicio del periodo de reducción de dosis hasta la pérdida de la RMM o fecha de último control en caso de mantener respuesta.

Se clasifican las toxicidades de acuerdo a Toxicity grading CTC AE versión 5 Grado 1 a Grado 5<sup>(9)</sup>.

Criterios de inclusion:

- Edad  $\geq$  18 años.
- Diagnóstico de LMC- FC.
- Tratamiento con al menos un ITK.
- Haber requerido reducción de dosis del ITK por:
  - Eventos adversos o intolerancia.
  - Criterio médico (RMM o profunda sostenida en el tiempo)

### Criterios de exclusion:

- Pacientes en crisis blástica al momento de la RD.

### Análisis estadístico:

Las variables categóricas se describieron como frecuencias y porcentajes. Las variables numéricas se describieron como media y desvío estándar o como mediana e intervalo intercuartil, según su distribución. Las curvas de supervivencia se estimaron mediante el método de Kaplan–Meier. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software R Studio.

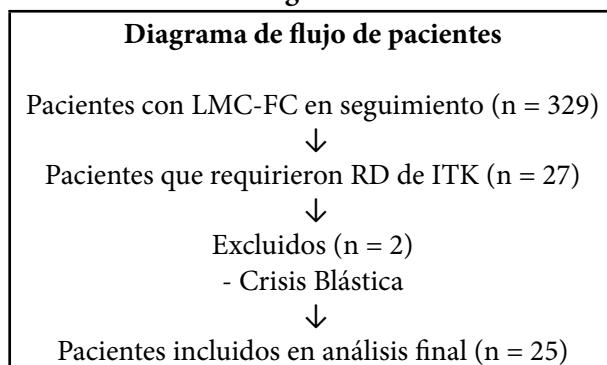
## Consideraciones Éticas:

La investigación se desarrolló cumpliendo los principios éticos acordes a las normas regulatorias de la investigación en salud humana nacional e internacional, según la Resolución del Ministerio de La Nación Número 1480/2011, la Disposición 6677/10 de ANMAT, la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y todas sus enmiendas, y respetando las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6. Los datos del estudio se trataron con máxima confidencialidad de forma anónima, con acceso restringido solo para el personal autorizado, según la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326/00 (Ley de Habeas data) y la Ley 26. 529 /09.

## Resultados:

De 329 pacientes con diagnóstico de LMC en FC durante el periodo comprendido entre los años 2001 y 2024, se incluyeron 25 pacientes (figura n°1) que requirieron una RD de ITK durante el tratamiento (tabla n°1).

**Figura 1.**



La mediana de edad al diagnóstico fue de 52 años (RIQ 40.2-58.7) y 13 pacientes (52%) eran de sexo femenino. Las características de la población se pueden observar en la tabla n°2.

Al momento de la RD se encontraban en RM 4.0, 4.5 o 5 un total de 10 pacientes, en RMM 6, en RMMenor 4, en RMMínima 1 y en RMNula 4.

La mediana de tiempo en RMM antes de la reducción de la dosis fue de 12 meses (RIQ 2.5-51.5).

La RD fue por toxicidad en 20 pacientes y por criterio médico (RMM o profunda sostenida en el tiempo) en 5 pacientes. Entre los 20 pacientes que redujeron dosis por toxicidad, 2 presentaron EA de grado 4, 11 de grado 3, 5 de grado 2 y 2 de grado 1. (Tabla n°3).

**Tabla 1.** Dosis de descenso de ITK.

ITK	Dosis descenso	N (%)
<b>Imatinib</b>	400 mg/día por 5 días	2 (8)
<b>Dasatinib</b>	100 mg/día por 5 días 5-10 x 10 <sup>3</sup> /uL	1 (4) 12 (48)
<b>Nilotinib</b>	300 mg/día 400 mg/día	4 (16) 5 (20)
<b>Ponatinib</b>	15 mg/ 30 mg días alternos	1 (4)

ITK: Inhibidor de Tirosina Kinasa

**Tabla 2.** Características de la población

Característica	Mediana [RIC]
Edad al diagnóstico	52 [40.25,58.75]
Característica	n (%)
Sexo	
- Femenino	13 (52)
- Masculino	12 (48)
SOKAL	
- RB	4 (16)
- RI	9 (36)
- RA	10 (40)
- Sin datos	2 (8)
ITK al momento de la RD	
- Imatinib	2 (8)
- Dasatinib	13 (52)
- Nilotinib	9 (36)
- Ponatinib	1 (4)
Nº de línea al momento de la RD	
- 1era	16 (64)
- 2da	7 (28)
- 3era	1 (4)
- 4ta	1 (4)
Motivo de RD	
- Toxicidad	20 (80)
- Decisión del médico tratante	5 (20)

RB: Riesgo Bajo RI: Riesgo Intermedio. RA: Riesgo Alto.

ITK: Inhibidor de Tirosina Kinasa. RD: Reducción de dosis.

De los 16 pacientes que redujeron la dosis con al menos RMM, solo 4 perdieron la RMM. En 2 de ellos se aumentó la dosis de ITK, logrando uno recuperarla a los 7 meses, mientras que el otro no la recuperó. En los otros 2 pacientes no fue posible aumentar la dosis debido a EA.

Entre los 9 pacientes que redujeron la dosis sin haber alcanzado previamente la RMM (5 lograron RMM con la RD, 3 la mantuvieron hasta la fecha y 2 la perdieron a los 3 y 9 meses). En los 4 pacientes restantes, no fue posible aumentar la dosis debido

a la recurrencia de EA y requirieron un cambio de ITK (Tabla n°4)

En cuanto a los EA, en 17 pacientes se resolvieron completamente con la RD, en 1 paciente quedó en Grado 1 y en 2 pacientes en Grado 2. (Tabla n°5).

En los 21 pacientes que iniciaron la RD con RMM, o que la alcanzaron durante el proceso, la supervivencia libre de pérdida de RMM (SLP-RMM) a los 24 meses fue del 85% (Figura 2), ascendiendo al 94% en el subgrupo de 16 pacientes que ya presentaban RMM al inicio de la RD (Figura 3).

**Tabla 3.** Descripción de toxicidad

Descripción de toxicidad	N (%)
Anemia	1 (4)
Neutropenia	3 (12)
Trombocitopenia	3 (12)
Artralgias	1 (4)
Aumento transaminasas	1 (4)
Derrame pleural	4 (16)
Diarrea	2 (8)
Gastritis/proctorragia	1 (4)
IAM	2 (8)
Mialgias	2 (8)

IAM: infarto agudo de miocardio.

**Tabla 4.** Mantenimiento y Pérdida RMM luego de RD

Pacientes	Mantuvieron/ alcanzaron RMM o mejor	PRMM
RMM o mejor previo a RD: - 16	12	4 2 aumentaron dosis (1pte recuperó la RMM) 2 no pudieron aumentar por persistencia EA
Sin RMM previo a RD: - 9	5	4 Debieron rotar ITK por persistencia EA

RMM: Respuesta Molecular mayor. ITK: inhibidor de tirosina kinasa. RD: reducción de dosis. EA: eventos adversos. PRMM: Pérdida de la respuesta molecular mayor.

**Tabla 5.** Grados de toxicidad pre y post RD

Grado de toxicidad al momento de la RD:	n (%)
- Grado 1	2 (8)
- Grado 2	5 (20)
- Grado 3	11 (44)
- Grado 4	2 (8)
- Sin EA	5 (20)
Mejor grado de toxicidad con la RD:	n (%)
- Grado 0	17 (68)
- Grado 1	1 (4)
- Grado 2	2 (8)
- Sin EA	5 (20)

EA: Eventos adversos RD: reducción de dosis.

Figura 2.

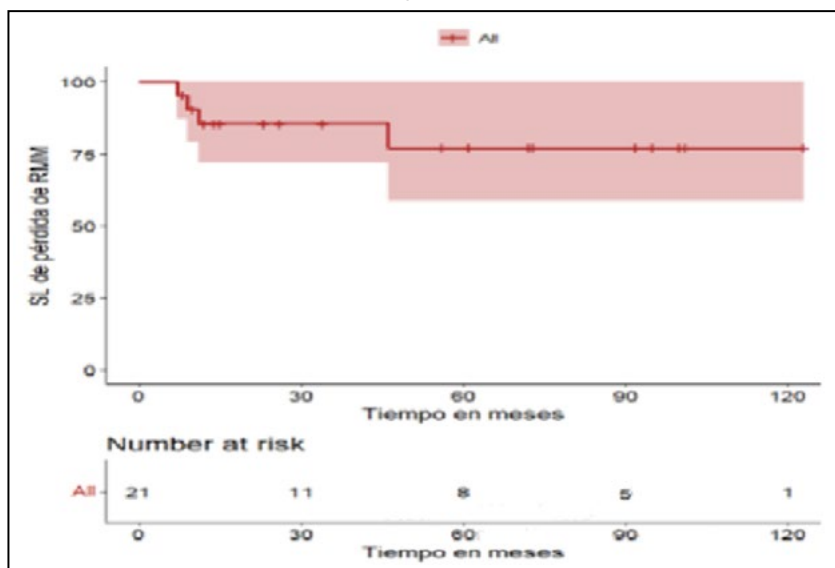
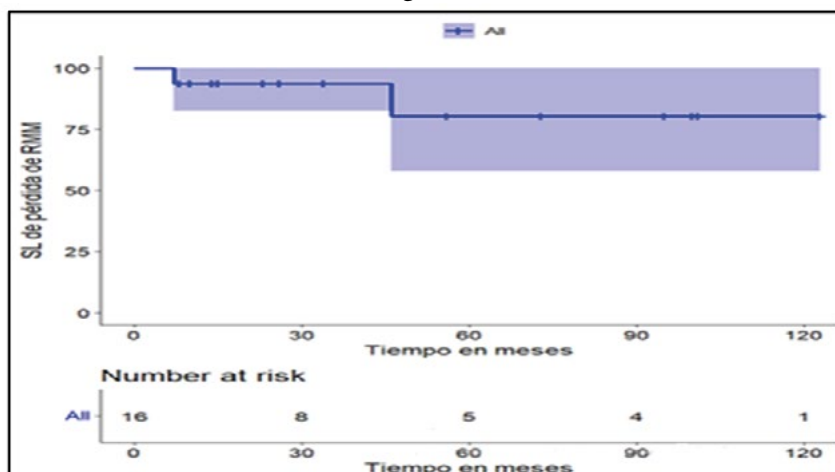


Figura 3.



No se registraron eventos de progresión a fase acelerada, crisis blástica ni muertes en esta cohorte.

### Discusión

Desde la introducción de los ITK, la supervivencia de los pacientes con LMC se ha equiparado a la de la población general del mismo grupo etario. En consecuencia, la exposición prolongada a estos fármacos ha aumentado, junto con la preocupación por los EA a largo plazo. En este contexto, la SLT en pacientes que alcanzan respuestas moleculares profundas y sostenidas se ha convertido en un hito terapéutico. Sin embargo, solo entre el 20% y el 40% de los pacientes cumplen criterios para suspender los

ITK, con una tasa de éxito cercana al 50%<sup>(10,11)</sup>. Frente a esta limitación, la reducción de dosis de los ITK, preservando la eficacia del tratamiento y mejorando la tolerancia y la adherencia, surge como una estrategia potencialmente aplicable a un mayor número de pacientes.

Si bien todos los ITK presentan perfiles de toxicidad conocidos, algunos se asocian a EA específicos. Los EA de bajo grado pueden presentarse con cualquier ITK a lo largo del tratamiento; no obstante, su persistencia puede afectar la calidad de vida, disminuir la adherencia o requerir el cambio a otro ITK. Muchos de estos EA aparecen principalmente al inicio del tratamiento y son dependientes de la dosis, por

lo que su ajuste podría reducir la toxicidad y mejorar la tolerancia<sup>(12)</sup>.

La dosis aprobada de cada ITK es fija y proviene de estudios de fase I diseñados para determinar la dosis máxima tolerada (DMT), seguidos de ensayos de fase II y III. Generalmente, la DMT se aproxima a la dosis máxima efectiva (DME), definida en la LMC como aquella que logra la mayor inhibición de BCR::ABL1 con un perfil de seguridad aceptable. Sin embargo, dado que la DMT y la DME pueden no coincidir en todos los ITK, es razonable considerar que dosis reducidas podrían preservar la eficacia terapéutica<sup>(13)</sup>.

Estudios como NILO-RED<sup>(14)</sup>, DAVLEC<sup>(15)</sup> e INTERIM<sup>(16)</sup>, entre otros, evalúan la posibilidad de reducir la dosis en pacientes con LMC que no son candidatos a SLT o que requieren disminuir la toxicidad inducida por los ITK, con el objetivo de mejorar la calidad de vida y la adherencia al tratamiento<sup>(17-19)</sup>. Sin embargo, la evidencia disponible sobre esta estrategia sigue siendo limitada debido a que hay pocos estudios prospectivos que la respalden.

En relación con los EA, la bibliografía internacional reporta una mejoría tras la RD<sup>(17-20)</sup>. Aunque esta estrategia se implementa con frecuencia, suele aplicarse de forma transitoria y, ante la mejoría clínica, se restituye la DE. No obstante, dado que los EA pueden reaparecer, actualmente se evalúa la posibilidad de mantener dosis reducidas de manera sostenida para favorecer la continuidad del tratamiento. En nuestra cohorte se evidenció una mejoría de los EA tras la RD. Dado que esta estrategia se implementó principalmente por toxicidad, la mayoría de los pacientes presentó una resolución completa o una disminución significativa de los síntomas.

La literatura científica busca determinar si la RD orientada a mejorar la tolerancia puede implementarse sin comprometer la eficacia terapéutica. En la mayoría de los estudios, se observó que los pacientes con respuestas profundas (RM 4.0 o superiores) presentaron una menor tasa de pérdida de respuesta tras la RD<sup>(21,22)</sup>. Este hallazgo también se evidenció

en nuestro estudio, donde los pacientes con RMM o mejor alcanzaron una SLP-RMM más prolongada. En caso de pérdida de respuesta, la reinstauración de la DE permite recuperar, en la mayoría de los casos, una RMM, lo que respalda la seguridad de esta estrategia<sup>(23)</sup>.

Si bien la SLT no constituye el objetivo principal de este trabajo, la revisión de la literatura muestra que varios estudios han utilizado la RD como estrategia previa para alcanzarla, con resultados favorables<sup>(20,23-25)</sup>.

### Conclusión

La RD de los ITK constituye una estrategia terapéutica implementada habitualmente para el manejo de la toxicidad en pacientes con LMC en fase crónica. Nuestros resultados demuestran que la RD permite una resolución significativa de los eventos adversos, mejorando la tolerancia y favoreciendo la continuidad del tratamiento.

Tanto la evidencia publicada como nuestros resultados sugieren que es posible mantener la respuesta con dosis reducidas de ITK, lo que permite mejorar los EA y la calidad de vida sin comprometer la eficacia, favoreciendo así la adherencia al tratamiento. Se observó que los pacientes con respuestas profundas (RM 4.0 o superiores) presentaron una menor tasa de pérdida de respuesta tras la RD.

En caso de pérdida de respuesta, el restablecimiento de la DE permite recuperar, en la mayoría de los casos, la RMM, lo que respalda la seguridad de esta estrategia.

Entre las limitaciones de este trabajo se destacan el pequeño tamaño de la muestra y el posible sesgo de selección.

Es fundamental que estos pacientes reciban un seguimiento estricto de la respuesta molecular y la evolución de la toxicidad, además de contar con una comunicación efectiva entre médico y paciente para lograr el objetivo de reducir la dosis sin comprometer la eficacia y seguridad del tratamiento.

**Contribución de los autores.** todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas.

**Declaración de conflictos de interés:** Beatriz Moiraghi declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Takeda y Pint Pharma por concepto de conferencias y actividades educativas. El resto de los autores declara no poseer conflictos.

### Bibliografía

- Iezza M, Cortesi S, Ottaviani E, et al. Prognosis in Chronic Myeloid Leukemia: Baseline Factors, Dynamic Risk Assessment and Novel Insights. *Cells*. 2023;12(13): 1703.
- Jain P, Kantarjian H, Patel KP, et al. Impact of BCR-ABL transcript type on outcome in patients with chronic-phase CML treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2016;127(10): 1269–1275.
- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *American Journal of Hematology*. 2020;95(6): 691–709.
- Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *The New England journal of medicine*. 2017;376(10): 917–927.
- Abruzzese E, Bosi A, Breccia M, et al. Treatment Patterns in Patients with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukaemia in Routine Clinical Practice: the SIMPLICITY Italian Population. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2019;11(1): e2019025.
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4): 966–984.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myeloid Leukemia. Version 1.2025,-August 8, 2024.
- Pavlovsky C, Abello Polo V, Pagnano K, et al. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia: recommendations of the LALNET expert panel. *Blood advances*. 2021;5(23): 4855–4863.
- National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Bethesda (MD): U.S. Department of Health and Human Services; 2017. Published November 27, 2017.
- Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *The lancet oncology*. 2010;11(11): 1029–1035.
- Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *The lancet oncology*. 2018;19(6): 747–757.
- Lipton JH, Brümmendorf TH, Gambacorti-Passeri C, Garcia-Gutiérrez V, Deininger MW, Cortes JE. Long-term safety review of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia - What to look for when treatment-free remission is not an option. *Blood Rev*. 2022 Nov;56:100968.
- Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C, Breccia M. Dose Optimization of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A New Therapeutic Challenge. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(3): 515.
- Rea D, Cayuela J, Dulucq S, Etienne G; Molecular Responses after Switching from a Standard-Dose Twice-Daily Nilotinib Regimen to a Reduced-Dose Once-Daily Schedule in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: A Real Life Observational Study (NILO-RED). *Blood* 2017; 130 (Supplement 1): 318
- Murai K, Ureshino H, Kumagai T, et al. Low-dose dasatinib in older patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase (DAVLEC): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet. Haematology*. 2021;8(12): e902–e911.
- Russo D, Martinelli G, Malagola M, et al. Effects and outcome of a policy of intermittent imatinib treatment in elderly patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(26): 5138–5144.
- Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, et al. Early results of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2018;124(13): 2740–2747.
- Iurlo A, Cattaneo D, Malato A, Accurso V, Annunziata M, Gozzini A, et al. Low-dose ponatinib is a good option in chronic myeloid leukemia patients intolerant to previous TKIs. *American journal of hematology*. 2020;95(10): E260–E263.
- Russo D, Martinelli G, Malagola M, et al. Effects and outcome of a policy of intermittent imatinib treatment in elderly patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(26): 5138–5144.

20. Latagliata R, Attolico I, Trawinska MM, et al. Bosutinib in the real-life treatment of chronic phase Chronic Myeloid Leukemia (CML) patients aged > 65 years resistant/intolerant to frontline tyrosine-kinase inhibitors. *Blood*. 2019;134(Supplement\_1): 1649–1649.
21. Cervantes F, Correa JG, Pérez I, et al. Imatinib dose reduction in patients with chronic myeloid leukemia in sustained deep molecular response. *Annals of Hematology*. 2016;96(1): 81–85.
22. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, Milojkovic D, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. *The Lancet. Haematology*. 2017;4(7): e310–e316.
23. Li Y, Kuang P, Zhu H, et al. Successful maintenance of a sustained molecular response in CML patients receiving low-dose tyrosine kinase inhibitors. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2024;14;15:20406207241259678
24. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor therapy before complete treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (DESTINY): a non-randomised, phase 2 trial. *The Lancet. Haematology*. 2019;6(7): e375–e383.
25. Chen Y, Zhao H, Guo J, et al. Successful treatment discontinuation in CML patients with full-dose and low-dose TKI: Results from real-world practice. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14: 1101743.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.