

# Możliwość odstawienia nilotynibu u chorej na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie głębokiej odpowiedzi molekularnej

Possibility of discontinuation of nilotinib in a patient with chronic myelogenous leukemia in the deep molecular response phase

Ewa Wąsik-Szczepanek

Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

## Streszczenie

Wprowadzenie inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI) do leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML) spowodowało znaczną poprawę rokowania. W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań wskazujących na możliwość i bezpieczeństwo odstawienia TKI u chorych, u których uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie. Jednak rygorystyczne kryteria dotyczące momentu przerwania terapii TKI w praktyce klinicznej nie są łatwe do zdefiniowania. Mimo wielu wątpliwości wydaje się, że uzyskanie remisji wolnej od leczenia może się stać standardową częścią leczenia CML.

**Słowa kluczowe:** przewlekła białaczka szpikowa, inhibitory kinaz, remisja wolna od leczenia

*Hematologia 2020; 11, supl. B: B8–B12*

## Abstract

The advent of tyrosine kinase inhibitors (TKI) into the management of patients with chronic myelogenous leukemia (CML) has profoundly improved prognosis. In recent years, a number of studies have been conducted to demonstrate the possibility and safety of TKI cessation in well responding patients. Strict criteria for when to stop TKI therapy in clinical practice are not easily defined. Despite many doubts, it seems that achieving treatment-free remission may become a standard part of CML treatment.

**Key words:** chronic myelogenous leukemia, tyrosine kinase inhibitors, treatment-free remission

*Hematologia 2020; 11, supl. B: B8–B12*

## Wprowadzenie

Przewlekła białaczka szpikowa (CML, *chronic myelogenous leukemia*), poprzez obecność fuzyjnego genu *BCR-ABL1*, stała się modelowym przykładem choroby będącej wskazaniem do stosowania terapii celowanych [1]. W ostatnich latach na naszych oczach dokonywała się przemiana CML z choroby o ograniczonych możliwościach terapeutycznych i niekorzystnym rokowaniu w chorobę

o przewlekłym, wieloletnim przebiegu i całkowitym czasie przeżycia zbliżonym do obserwowanego w populacji zdrowych osób. Ta spektakularna zmiana była możliwa dzięki zastosowaniu inhibitorów kinaz. Imatynib jako pierwszy TKI do leczenia CML został wprowadzony w 2001 roku [2, 3]. Pozostałe zaczęto stosować w latach 2001–2013 i obecnie są dostępne dla chorych praktycznie na

**Adres do korespondencji:** Ewa Wąsik-Szczepanek, Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Karmelicka 2, 20–400 Lublin, e-mail: ewawsz@poczta.onet.pl

całym świecie [4–7]. Dzięki nim znaczna liczba chorych uzyskiwała w przewlekłej fazie głęboką odpowiedź molekularną (DMR, *deep molecular response*) charakteryzowaną przez poziom we krwi transkryptu BCR-ABL1 mierzonego metodą ilościową łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*). Uzyskanie długotrwałej, stabilnej DMR (będącej jednocześnie punktem odciążenia dla choroby resztkowej) stało się bardzo ważnym celem terapii otwierającym możliwość przerwania leczenia. Już w roku 2006 w swoich obserwacjach Goldman i Gordon [8] wykazali u części chorych leczonych interferonem oraz poddanych przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych obecność choroby resztkowej, niewymagającej jednak ponownej terapii [8]. Doświadczenia te doprowadziły do powstania koncepcji remisji wolnej od leczenia (TFR, *treatment-free remission*), mającej odniesienie do wyselekcjonowanej grupy chorych na CML leczonych TKI z potwierdzoną DMR.

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 48-letniej kobiety leczonej w ramach terapii drugiej linii nilotynibem, u której po uzyskaniu trwałej DMR zaprzestano leczenia i poddano obserwacji klinicznej.

### Opis przypadku

W maju 2010 roku u 48-letniej kobiety, w przypadkowo wykonanej morfologii krwi, stwierdzono zwiększoną leukocytozę z dominacją układu granulocytarnego oraz nadpłytkowość (stężenie hemoglobiny [Hb] 11,8 g/dl, hematokryt [Ht] 35,4%, liczba krwinek czerwonych 3,82 M/ $\mu$ l, liczba leukocytów 22,5 K/ $\mu$ l, liczba płytek krwi (PLT, *platelets*) 584,0 K/ $\mu$ l. Chora była w dobrym stanie ogólnym, nie zgłaszała dolegliwości. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono żadnych odchyleń od normy, wątroba i śledziona pozostawały niepowiększone, co potwierdzono w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej. Wskaźnik Sokala (*Socal Score*) wynosił 0,67 (niskie ryzyko). Badanie cytogenetyczne i molekularne szpiku w analizie 299 jąder interfazowych wykazało obecność fuzji genowej *BCR-ABL1* w 293 przypadkach (98%) oraz występowanie transkryptu p210 (b3a2). Po trwającej 2 miesiące terapii hydroksykarbamidem chorą zakwalifikowano do leczenia imatynibem (preparat *Glivec*<sup>®</sup>) w dawce 400 mg/dobę. Po roku leczenia uzyskano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR, *complete cytogenetic response*), a po 16 miesiącach — DMR. Początkowo nie obserwowano

działań niepożądanych, jednak od stycznia 2013 roku chora zgłaszała stopniowo narastające bóle mięśniowe i kostno-stawowe, słabo reagujące na leki przeciwbólowe. W tym też czasie, w kwietniu 2013 roku, po raz pierwszy nie wykazano obecności transkryptu p210. We wrześniu 2013 roku zdecydowano o zmianie inhibitora kinaz na nilotynib, który zlecono w dawce 2 razy 400 mg/dobę. Stwierdzono wówczas prawidłowe parametry morfologiczne i biochemiczne krwi obwodowej oraz DMR. Podczas kolejnych wizyt w poradni hematologicznej chora wskazywała na ustąpienie zgłaszanych wcześniej dolegliwości, a w kontrolnych badaniach morfologii krwi oraz badaniach molekularnych potwierdzano utrzymywanie się uzyskanej wcześniej odpowiedzi na leczenie. Taki stan obserwowano do grudnia 2019 roku, kiedy to chora wyraziła świadomą zgodę na odstawienie nilotynibu w fazie trwałej DMR oraz ściśle monitorowanie aktywności choroby. Przeprowadzono je zgodnie z zaleceniami programu lekowego (morfologia krwi i badania molekularne co 4 tygodnie przez 6 miesięcy, następnie co 6 tygodni przez kolejne 6 miesięcy, a później co 12 tygodni). Przez cały dotychczasowy okres obserwacji (11 miesięcy) chora pozostaje w dobrym stanie zarówno fizycznym, jak i psychicznym, nie zgłasza żadnych dolegliwości, z utrzymującą się DMR. Warto zwrócić uwagę na fakt, że chora przystąpiła do podjęcia próby odstawienia TKI bez żadnych obaw i zanim było to jeszcze możliwe i usankcjonowane w ramach programu lekowego; wielokrotnie pytała o taką możliwość.

### Dyskusja

Pierwsze prace, w których raportowano możliwość uzyskania TFR, pojawiły się w 2007 roku [9] i od tego czasu zainteresowanie tym problemem stale rosło. Jednakże obecnie znane jest tylko jedno badanie (SUSTRENIM) poświęcone porównaniu skuteczności różnych TKI w kontekście TRF u nieleczonych wcześniej chorych na CML, u których w terapii pierwszoliniowej zastosowano nilotynib lub imatynib, a następnie zmieniających terapię na nilotynib w przypadku braku optymalnej odpowiedzi [10]. Jeszcze przed erą inhibitorów kinaz opisywano próby odstawienia interferonu alfa u chorych, u których stwierdzono całkowitą remisję cytogenetyczną. Wykazano przy tym brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości utraty CCyR oraz długości całkowitego czasu przeżycia zarówno w grupie kontynuującej leczenie interferonem, jak i pozostającej jedynie pod obserwacją kliniczną [11]. Pojawiające się opisy pojedynczych

przypadków lub małych grup chorych stanowiły zachętę do dalszych badań. Warto zadać sobie pytanie, po co podejmować próbę odstawienia TKI. Przy stałej terapii całkowity czas przeżycia jest zbliżony do obserwowanego w populacji osób zdrowych, ale — jak wykazano w badaniach — jego jakość (QoL, *quality of life*) niejednokrotnie jest znacznie obniżona, zwłaszcza w młodszej grupie wiekowej. Jest to nierzadko bardzo ważny element wpływający na decyzję o zaprzestaniu leczenia [12, 13]. Jak pokazały wyniki badań, do takich działań motywuje chorych kilka powodów. U młodszych osób może to być podyktowane chęcią uniknięcia ewentualnych zdarzeń niepożądanych lub planami osobistymi, na przykład planowanym rodzicielstwem. Natomiast starsi chorzy na CML mogą się starać złagodzić objawy niepożądane, których aktualnie doświadczają. Stosowanie TKI II generacji wiąże się bowiem niejednokrotnie z powikłaniami, takimi jak wysięki opłucnowe czy problemy kardiologiczne mogące wpływać na zwiększenie śmiertelności [14, 15]. Nawet mniej poważne zdarzenia niepożądane, takie jak zmęczenie lub bóle mięśniowo-szkieletowe, prawdopodobnie znacząco wpływają na QoL. Nie do przecenienia jest również aspekt finansowy. W wielu badaniach, zarówno retrospektywnych jak i prospektywnych, wykazano ponad wszelką wątpliwość, że znaczny odsetek chorych, u których zaprzestano leczenia po uzyskaniu DMR ( $MR^{4,0}$ ,  $BCR-ABL1 \leq 0,01\%IS$  lub  $MR^{4,5}$ ,  $BCR-ABL1 \leq 0,0032\%IS$ ), może pozostać jedynie pod obserwacją kliniczną przez bliżej nieokreślony czas [9, 16–27]. Należy również podkreślić fakt, że w grupie chorych z nawrotem molekularnym po zaprzestaniu leczenia nie dochodzi do akceleracji. Według aktualnych danych u 40–60% chorych w czasie TFR dochodzi do nawrotu, jednak prawie wszyscy są w stanie ponownie uzyskać DMR, a niektórzy z nich mogą się kwalifikować do drugiej próby zaprzestania leczenia [28, 29]. Kluczowym zagadnieniem w tym procesie pozostaje zdefiniowanie czynników prognostycznych pozwalających na wyodrębnienie chorych, u których odstawienie TKI ma szansę zakończyć się sukcesem. Określono kilka takich parametrów, jakkolwiek zdaniem niektórych autorów wymagają one potwierdzenia w dalszych badaniach. Należą do nich czas trwania leczenia TKI, okres utrzymywania się odpowiedzi molekularnej oraz wartość wskaźnika Sokala (*Socal Score*). Równie ważne jest bezpieczeństwo rozumiane jako utrzymanie wrażliwości na TKI w przypadku nawrotu choroby [24]. Rzadko jeszcze rozważanym aspektem TRF jest bezpieczne rodzicielstwo, dotyczące kobiet chorych na CML,

u których w przypadku ciąży TKI powinny zostać odstawiłone ze względu na ich teratogenne działanie. Zdaniem panelu ekspertów ciąża może być planowana w przypadku stabilnej, trwającej co najmniej 2 lata, DMR (przy jednoczesnym odstawieniu TKI) [30, 31]. Warto również uwzględnić problem psychologiczny chorych — zarówno tych, którzy nie przyjmowali leku, jak również wymagających ponownej reindukcji. Choć przeprowadzono wiele badań służących ocenie medycznego aspektu tych działań, to nadal niewiele wiadomo o odczuciach chorych poddawanych tym procedurom. Wagę problemu ilustruje fakt utworzenia międzynarodowej sieci — *CML Advocates Network* (CMLAN) — zajmującej się spojrzeniem na TFR oczami chorego oraz możliwości uzyskania wsparcia emocjonalnego w tym czasie. W pracy Sharfa i wsp. [32] wykazano, że wielu badanych, którzy zaprzestali leczenia, zgłaszało wystąpienie objawów „odstawiennych”. Odczuwali oni strach lub niepokój, zwłaszcza w czasie wykonywania badań monitorujących PCR, często określanymi jako „PCR-itis”. Wiązało się to z zaleceniami wskazującymi na konieczność wykonywania badań (w początkowej fazie obserwacji 1 raz w miesiącu), które mogą powodować powtarzające się niekorzystne reakcje emocjonalne. Tak zwany zespół odstawienia może się również manifestować w inny sposób. Część chorych zgłaszała występowanie bólów mięśniowych i kostno-stawowych, obserwowanych głównie po zaprzestaniu przyjmowania imatynibu [33]. Opisywano je również po odstawieniu nilotynibu. Nie wiadomo do tej pory, jaki jest mechanizm tych dolegliwości. Jednym z możliwych może być długotrwałe hamowanie c-Kit przez TKI. Jak wykazali w swoich badaniach Paramarta i wsp. [33], nilotynib — poprzez oddziaływanie na mastocyty — wywiera immunomodulujące wpływ na proces zapalny w przebiegu spondyloatrozy, łagodząc przez to objawy choroby. Zaprzestanie podawania leku może więc przynajmniej częściowo tłumaczyć wystąpienie wspomnianych dolegliwości [34].

## Podsumowanie

Wydaje się, że stan TFR może być rozważany w praktyce klinicznej jako standardowy element protokołu leczniczego chorych na CML. Konieczne są jednak precyzyjne określenie czynników prognostycznych, standaryzowane monitorowanie molekularne oraz właściwie zdefiniowanego momentu zakończenia leczenia. Wymaga to dobrze zaprojektowanych badań klinicznych, co pozwoli na identyfikację chorych, u których można bezpiecz-

nie zastosować procedurę przerwania leczenia za pomocą TKI.

## Piśmiennictwo

- O'Hare T, Zabriskie MS, Eiring AM, et al. Pushing the limits of targeted therapy in chronic myeloid leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12(8): 513–526, doi: [10.1038/nrc3317](https://doi.org/10.1038/nrc3317), indexed in Pubmed: [22825216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22825216/).
- Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001; 344(14): 1031–1037, doi: [10.1056/NEJM200104053441401](https://doi.org/10.1056/NEJM200104053441401), indexed in Pubmed: [11287972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11287972/).
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson R, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003; 348(11): 994–1004, doi: [10.1056/nejmoa022457](https://doi.org/10.1056/nejmoa022457), indexed in Pubmed: [12637609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12637609/).
- Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010; 362(24): 2251–2259, doi: [10.1056/NEJMoa0912614](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912614), indexed in Pubmed: [20525993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525993/).
- Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002315), indexed in Pubmed: [20525995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525995/).
- Cortes JE, Kim DW, Pimilla-Ibarz J, et al. PACE Investigators. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2013; 369(19): 1783–1796, doi: [10.1056/NEJMoa1306494](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306494), indexed in Pubmed: [24180494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24180494/).
- Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. BFORE Study Investigators. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.7162), indexed in Pubmed: [29091516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29091516/).
- Goldman J, Gordon M. Why do chronic myelogenous leukemia stem cells survive allogeneic stem cell transplantation or imatinib: does it really matter? *Leuk Lymphoma*. 2006; 47(1): 1–7, doi: [10.1080/10428190500407996](https://doi.org/10.1080/10428190500407996), indexed in Pubmed: [16321820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16321820/).
- Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Intergroupe Français des Leucémies Myéloïdes Chroniques. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11(11): 1029–1035, doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70233-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70233-3), indexed in Pubmed: [20965785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20965785/).
- Pane F, Luciano L, Pugliese N, et al. International prospective study comparing nilotinib versus imatinib with early switch to nilotinib to obtain sustained treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia. A GIMEMA and HOVON study. 60th Annual Meeting of the American Society of Hematology. *Blood*. 2018; 132(Suppl 1): abstract 1750.
- Mahon FX, Delbrel X, Cony-Makhoul P, et al. Follow-up of complete cytogenetic remission in patients with chronic myeloid leukemia after cessation of interferon alfa. *J Clin Oncol*. 2002; 20(1): 214–220, doi: [10.1200/JCO.2002.20.1.214](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.1.214), indexed in Pubmed: [11773172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11773172/).
- Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. GIMEMA. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. *Blood*. 2011; 118(17): 4554–4560, doi: [10.1182/blood-2011-04-347575](https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-347575), indexed in Pubmed: [21750313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21750313/).
- Saussele S, Stein M, Gil A, et al. Health-related quality of life impairment in patients with chronic myeloid leukemia: results of a german cross-sectional study of patients registered in prospective, controlled clinical trials. *Blood*. 2015; 126(23): 2773, doi: [10.1182/blood.v126.23.2773.2773](https://doi.org/10.1182/blood.v126.23.2773.2773).
- Larson R, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Efficacy and safety of nilotinib (NIL) vs imatinib (IM) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): long-term follow-up (f/u) of ENESTnd. *Blood*. 2014; 124(21): 4541, doi: [10.1182/blood.v124.21.4541.4541](https://doi.org/10.1182/blood.v124.21.4541.4541).
- Cortes JE, Jimenez CA, Mauro MJ, et al. Pleural effusion in dasatinib-treated patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: identification and management. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17(2): 78–82, doi: [10.1016/j.clml.2016.09.012](https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.09.012), indexed in Pubmed: [28082112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28082112/).
- Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol*. 2014; 32(5): 424–430, doi: [10.1200/JCO.2012.48.5797](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.5797), indexed in Pubmed: [24323036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24323036/).
- Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood*. 2013; 122(4): 515–522, doi: [10.1182/blood-2013-02-483750](https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-483750), indexed in Pubmed: [23704092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23704092/).
- Etienne G, Guilhot J, Rea D, et al. Long-term follow-up of the French Stop Imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2017; 35(3): 298–305, doi: [10.1200/JCO.2016.68.2914](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.2914), indexed in Pubmed: [28095277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28095277/).
- Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. *Leukemia*. 2017; 31(7): 1525–1531, doi: [10.1038/leu.2017.63](https://doi.org/10.1038/leu.2017.63), indexed in Pubmed: [28218239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28218239/).
- Legros L, Nicolini FE, Etienne G, et al. French Intergroup for Chronic Myeloid Leukemias. Second tyrosine kinase inhibitor discontinuation attempt in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2017; 123(22): 4403–4410, doi: [10.1002/cncr.30885](https://doi.org/10.1002/cncr.30885), indexed in Pubmed: [28743166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28743166/).
- Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, et al. France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood*. 2017; 129(7): 846–854, doi: [10.1182/blood-2016-09-742205](https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-742205), indexed in Pubmed: [27932374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27932374/).
- Takahashi N, Nishiwaki K, Nakaseko C, et al. STAT study group. Treatment-free remission after two-year consolidation therapy with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia: STAT2 trial in Japan. *Haematologica*. 2018; 103(11): 1835–1842, doi: [10.3324/haematol.2018.194894](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.194894), indexed in Pubmed: [29976734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29976734/).
- Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. EURO-SKI investigators. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(6): 747–757, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30192-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30192-X), indexed in Pubmed: [29735299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29735299/).
- Saussele S, Richter J, Hochhaus A, et al. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016; 30(8): 1638–1647, doi: [10.1038/leu.2016.115](https://doi.org/10.1038/leu.2016.115), indexed in Pubmed: [27133824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27133824/).

25. Baccarani M. Treatment-free remission in chronic myeloid leukemia: floating between expectation and evidence. *Leukemia*. 2017; 31(4): 1015–1016, doi: [10.1038/leu.2017.20](https://doi.org/10.1038/leu.2017.20), indexed in Pubmed: [28093565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28093565/).
26. Rea D, Ame S, Berger M, et al. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: Recommendations for clinical practice from the French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *Cancer*. 2018; 124(14): 2956–2963.
27. Mori S, Vagge E, le Coutre P, et al. Age and dPCR can predict relapse in CML patients who discontinued imatinib: the ISAV study. *Am J Hematol*. 2015; 90(10): 910–914, doi: [10.1002/ajh.24120](https://doi.org/10.1002/ajh.24120), indexed in Pubmed: [26178642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26178642/).
28. Saußele S, Richter J, Hochhaus A, et al. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016; 30(8): 1638–1647, doi: [10.1038/leu.2016.115](https://doi.org/10.1038/leu.2016.115), indexed in Pubmed: [27133824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27133824/).
29. Legros L, Rousselot P, Giraudier S, et al. Second attempt to discontinue imatinib in CP-CML patients with a second sustained complete molecular response. *Blood*. 2012; 120(9): 1959–1960, doi: [10.1182/blood-2012-02-408229](https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-408229), indexed in Pubmed: [22936742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22936742/).
30. Abruzzese E, Trawinska MM, de Fabritiis P, et al. Management of pregnant chronic myeloid leukemia patients. *Expert Rev Hematol*. 2016; 9(8): 781–791, doi: [10.1080/17474086.2016.1205479](https://doi.org/10.1080/17474086.2016.1205479), indexed in Pubmed: [27352939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27352939/).
31. Berman E, Druker BJ, Burwick R. Chronic Myelogenous Leukemia: Pregnancy in the Era of Stopping Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *J Clin Oncol*. 2018; 36(12): 1250–1256, doi: [10.1200/JCO.2017.77.2574](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.2574), indexed in Pubmed: [29447062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29447062/).
32. Sharf G, Marin C, Bradley JA, et al. Treatment-free remission in chronic myeloid leukemia: the patient perspective and areas of unmet needs. *Leukemia*. 2020; 34(8): 2102–2112, doi: [10.1038/s41375-020-0867-0](https://doi.org/10.1038/s41375-020-0867-0), indexed in Pubmed: [32457354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32457354/).
33. Richter J, Söderlund S, Lübking A, et al. Musculoskeletal pain in patients with chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib: a tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome? *J Clin Oncol*. 2014; 32(25): 2821–2823, doi: [10.1200/JCO.2014.55.6910](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.6910), indexed in Pubmed: [25071107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25071107/).
34. Paramarta JE, Turina MC, Noordenbos T, et al. A proof-of-concept study with the tyrosine kinase inhibitor nilotinib in spondyloarthritis. *J Transl Med*. 2016; 14(1): 308, doi: [10.1186/s12967-016-1050-2](https://doi.org/10.1186/s12967-016-1050-2), indexed in Pubmed: [27784336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27784336/).