

## Tratamiento de la Leucemia mieloide crónica.

Juan Luis Steegmann Olmedillas  
Hospital de la Princesa e IIS-IP  
Madrid  
Diego de León 62 28006 Madrid

[jlsteegmann@gmail.com](mailto:jlsteegmann@gmail.com)  
[jlsteegmann.hlpr@salud.madrid.org](mailto:jlsteegmann.hlpr@salud.madrid.org)

La leucemia mieloide crónica ( LMC) es una neoplasia monogénica, cuya patogenia reside en que una célula pluripotente hemopoyética sufre una translocación entre el cromosoma 9 y el 22 , lo que genera un gen quimérico en el que el protoncogén *ABL*, sito en el 9 , se muda al lado del gen *BCR* del 22. El gen *BCR-ABL* produce una proteína BCR-ABL que, como el ABL, es una tirosincinasa (TK). Su actividad aumentada y su localización anómala explican bastante bien la patogenia de la leucemia. Simplificando, la LMC es una neoplasia benigna con una fase crónica que dura unos cinco años, para después transformarse en una leucemia aguda muy grave ( progresión, transformación, metamorfosis) La LMC es la neoplasia mejor estudiada. Desde que se descubrió el cromosoma Filadelfia (Ph1), el cromosoma 22 diminuto resultante de la t(9;22), la investigación ha hecho posible que se haya llegado al diseño de fármacos inhibitorios de la enzima BCR-ABL , los llamados inhibidores de tirosincinasa ( ITK). El primero en ser diseñado fue el imatinib, que inhibe BCR-ABL y otras TK como el PDGFR ,c-KITy c-FMS. Posteriormente se diseñó el nilotinib ( más específico para BCR-ABL que el imatinib), dasatinib y bosutinib ( que inhiben SRC) y ponatinib ( que inhibe VEGFR y FGFR) . Todos son más potentes que el imatinib en su acción anti BCR-ABL, pero menos específicos. Son eficaces frente a las mutaciones que causan resistencia a imatinib, especialmente ponatinib, el más potente, pero también el menos específico.

Con Imatinib como tratamiento de inicio, la probabilidad de supervivencia libre de transformación a los 8 años es del 93%(1) y se ha demostrado en pacientes tratados de inicio con Imatinib la supervivencia relativa es similar a la de la población de similar edad y sin LMC(2).

### ¿Cómo actúan los ITKs y que podemos ofrecer a nuestros pacientes?

Lo que hacen los ITKs es interrumpir la cadena de señales que la enzima BCR-ABL dispara en la célula, que son proliferativas, antiapoptóticas, alteradoras de la adhesión celular y desestabilizadoras del ADN. Al interrumpir esas señales, se produce la muerte progresiva de las células leucémicas, y de sus progenitoras. El resultado es que el clon leucémico va disminuyendo de tamaño, y las células madres normales se van recuperando, produciéndose así las respuestas de interés, de forma progresiva, que son:

1. Respuesta hematológica completa (RHC). Hemograma normal y no signos de LMC.
2. Respuesta citogenética (RC) . El porcentaje de células Ph1 + van disminuyendo en médula, y aparecen células con cariotipo normal. La respuesta citogenética completa (RCC) es cuando todas las metafases del cariotipo medular son normales.
  - a. Con imatinib, tres de cada cuatro pacientes obtendrán RCC a los 12 meses.
3. Respuestas moleculares
  - a. Las medimos con la RT-PCR en sangre, técnica muy sensible que detecta el ARN bcr-abl, lo retrotranscribe a ADNc ,y lo amplifica.
  - b. La respuesta molecular es la disminución del ARN bcr-abl. Va en paralelo a la RC, pero no hay buena correlación, ya que el cariotipo es poco sensible.

- c. Los pacientes que tenían un cociente BCR-ABL/gen control  $\leq 0,1\%$  a los 12 meses tenían 100% de probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 5 años(3). Por esta razón al obtener esta ratio se la llama respuesta molecular mayor (RMM), y ha sido definida como la respuesta óptima a obtener(4). Con Imatinib, la probabilidad de obtener RMM a los 12 meses es del 25%(3)

Esta disminución progresiva del clon leucémico va alcanzando una serie de hitos cuyo cumplimiento tiene influencia positiva sobre variables posteriores de respuesta y de supervivencia, y que a los 3, 6, 12 y 18 meses definen situaciones de respuesta óptima, alarma o fallo(4). Las ratios óptimas a los 3, 6, 12 y 18 meses son 10%,1%,0,1%, 0,1%.

Sin embargo, muchos pacientes obtienen respuestas más profundas. Los umbrales de ratio para definir la respuesta molecular completa (RMC) o profunda, son 0,01% (RM4), 0,032% (RM4,5) , 0,001%(RM5), o un 0% ( indetectable). Es excepcional que un paciente con RMC sufra transformación.

### **Consideraciones antes de elegir qué ITK usar en primera línea.**

Las preguntas fundamentales son tres.

1. ¿Está el paciente en fase crónica?.
2. ¿Qué grupo de riesgo pronóstico tiene?
3. ¿Hay algún signo de alarma?.

Es fundamental responder a estas preguntas, porque en primer lugar a fase acelerada y la fase blástica precisan un tratamiento más agresivo. En segundo, conocer el grupo de riesgo condiciona nuestra decisión terapéutica. Y es sorprendente que a veces no se refleje en las historias, con lo sencillo que es palpar el bazo y hacer un buen conteo diferencial. En tercer lugar, no debemos plantear ninguna opción terapéutica antes de conocer el cariotipo, que nos dirá si el paciente está en transformación, o si hay anomalías clonales adicionales.

### **Tratamiento por objetivos terapéuticos.**

Por otra parte, debemos decidir que tipo de tratamiento dar, en virtud del objetivo terapéutico me planteo con este paciente específico.

Los ITC aprobados para el tratamiento de la LMC son Imatinib, Nilotinib , Dasatinib. Según las recomendaciones de ELN 2013 todos están indicados en 1ª línea (4). Recientemente Bosutinib a 400 mg al día se ha demostrado superior en 1ª línea a Imatinib, aunque el seguimiento es corto (5) Según el Manual del Grupo Español de LMC, si el objetivo del tratamiento es meramente la supervivencia, imatinib es la opción a seguir. (6) (7)

Por el contrario, si el objetivo del tratamiento es obtener respuestas óptimas según ELN 2013, o si se quiere obtener respuestas moleculares profundas para aspirar a una remisión libre de tratamiento (RLT) . (8), los tratamientos de elección son nilotinib o dasatinib, ya que inducen más respuestas moleculares completa. Desde mi punto de vista , ese debe ser el objetivo en la mayoría de los pacientes.

Nilotinib y Dasatinib se han demostrado más eficaces que éste en 1ª línea en cuanto a la obtención de todo tipo de respuestas (9-13) (14), en disminuir el porcentaje de transformaciones, pero no en variables de supervivencia. El obtener más RMC podría aumentar el número de pacientes candidatos a parar el tratamiento ( Tabla 1 ). De hecho, recientemente la EMA ha incluido la posibilidad de suspensión del tratamiento para aquellos pacientes con RMC duradera y que han recibido Nilotinib, tanto en 1ª como en segunda línea. Todavía no hay ningún otro ITC que haya conseguido esta indicación.

(5)

### **Tratamiento según otras variables de interés**

En pacientes con grupo de riesgo alto, es incuestionable que nilotinib o dasatinib son preferibles a imatinib, por la mayor diferencia en todas las respuestas relevantes(11, 12). Por otra parte, en pacientes que se presentan en fase acelerada (FA), se debe planear un posible trasplante, e iniciar imatinib a dosis altas. En el caso de que la FA no sea sólo por criterios citogenéticos, me inclino por dasatinib. En las fases avanzadas la intensidad de tratamiento debe apurarse.

### **Tratamiento según comorbilidad y vigilancia de efectos adversos (EA).**

En general, lo primero que hay que señalar es que se debe elegir el tratamiento en función del objetivo terapéutico, es decir el efecto anti leucémico. El tratamiento debe tener en cuenta las comorbilidades del paciente. No hay ninguna comorbilidad que impida el uso de ningún ITC, pero algunas deben influir nuestra elección (7, 15).

No hay que atrasar innecesariamente el tratamiento con ITC. Tratar las comorbilidades y corregir los factores de riesgo sin comprometer el inicio del tratamiento. Finalmente, es preciso un control frecuente y metódico, enmarcado en una estrategia general que se describe a continuación.

### **Visión general sobre el manejo de los efectos adversos (EA)\_( Tabla 2)**

Datos a recoger

- a. Comorbilidades pasadas y presentes del paciente
- b. Medicaciones y productos de fitoterapia que recibe. Las interacciones pueden ser peligrosas (16).
- c. Riesgo vascular es obligatoria para todo enfermo(17), pero especialmente para los pacientes candidatos a ponatinib, primero, y a nilotinib, después.
- d. Fertilidad: Los ITC no son genotóxicos, pero son potencialmente teratogénicos.

Conocimiento previo:

Perfil de toxicidad del fármaco elegido, y educar al paciente sobre los EA probables, y su tiempo de aparición. Además se debe entregar de un listado de los alimentos y medicamentos prohibidos, y las interacciones más comunes y más peligrosas (7, 15)

Cada uno de los ITCs tiene uno o varios talones de Aquiles, y por lo tanto tendremos que ajustar el cribado inicial a ese espectro de probables EA. Simplificando mucho los problemas mas importantes de imatinib son la retención de líquidos, la diarrea, los espasmos musculares. Para el dasatinib, los derrames pleurales y la HT pulmonar. Los problemas isquémicos arteriales son los obstáculos que hay que prevenir si escogemos nilotinib, y sobre todo, ponatinib. Tendremos que tener especial cuidado con el alargamiento del QT en el caso de nilotinib, y si hay cardiopatía o HTA, con ponatinib ( con éste además tendremos atención a la pancreatitis). Los problemas más importantes del bosutinib son la diarrea y la hepatotoxicidad.

Desde el punto de vista del manejo del EA en sí, el espacio nos constriñe a sólo una indicación general, y es que la secuencia para tratarlos es la siguiente. Primero, tratar el EA. Si no se tiene éxito, disminuir la dosis de ITC. Si tampoco, interrumpir la dosis, esperar a la resolución del EA, y reanudar el ITC a dosis inferior. El cambio a otro ITC es la última opción en este esquema.

Sin embargo, debemos matizar en el caso de la mielosupresión, ya que refleja la eficacia, el efecto antileucémico sobre la clona Ph1+. Por lo tanto, tendremos que evitar disminuir la intensidad de dosis de forma innecesaria

### **Tratamiento de segunda línea tras imatinib**

Entre un 14% (1) y un 29% (18) de los pacientes tratados en 1ª línea con imatinib precisan un cambio a un inhibidor de 2ª generación ( nilotinib o dasatinib o bosutinib). Cuando leemos los resultados a largo plazo de un ensayo con imatinib en primera línea, estamos contemplando en realidad una serie en la que se mezclan muchas secuencias de tratamiento.

En el caso de resistencia o intolerancia al tratamiento de primera línea, recomiendo que se derive al paciente a un equipo con más experiencia y que pueda ofrecer ensayos clínicos. Se debe hacer un estudio mutacional, que nos orientará en la elección. Es importante señalar que la T315I es sólo sensible a ponatinib(19)

Los resultados con nilotinib, bosutinib o dasatinib en segunda línea tras imatinib son similares, No obstante, la experiencia con dasatinib es más prolongada (20) (21) (22) (23) (19). ( Tabla 2)

Es lógico no conformarse con una situación de RCC sin RMM. En este caso cambiar de imatinib a un inhibidor de segunda generación puede inducir RMM y RMC a los 2 años en un 64% y un 23% de los casos, respectivamente(24)

En el caso de que nuestro objetivo sea la RLT, el cambio de imatinib por nilotinib puede profundizar la respuesta. Por ejemplo, un 50% de los pacientes con RMM sin RM4, lograrán ésta última a los 12 meses de cambiar a Nilotinib.

### **Tratamiento de tercera línea**

En el caso de la tercera línea, bosutinib y ponatinib son las opciones. Con Bosutinib, a los 2 años, la tasa de RCM y de RCC fue del 34% y del 22%, respectivamente (25). Ponatinib , con el mismo seguimiento, las tasas correspondientes son 60% (72% si T315I), y 50% ( 70% si T315I)(26). Aunque muchas respuestas fueron transitorias, la SG con Bosutinib puede ser del 78% a 48 meses. (27). La correspondiente a los 5 años con ponatinib es del 73%(28)

### **Discontinuación y remisión libre de tratamiento (RLT).**

En aquellos pacientes con una RMC duradera se puede plantear la discontinuación del tratamiento. Los criterios aún no han sido fijados, pero una fórmula sensata puede ser la que combine unos criterios institucionales ( un centro adecuado que controle al paciente cada mes, que tenga un laboratorio que dé informes en 1 mes, con rápida respuesta por parte del hematólogo) y unos criterios clínicos ( que el paciente tenga un ARN bcr-abl típico, enfermedad de riesgo bajo o intermedio ) y unos criterios de respuesta (haber tenido respuesta óptima en la 1ª línea, duración de ITK de al menos 5 años, RMC tipo 4,5 o mejor, y que ésta haya durado más de 2 años.(8) La experiencia es mayor con Imatinib y con nilotinib , que con dasatinib. Con estos criterios o similares, la suspensión de éstos ITK es seguida por una probabilidad de RLT a los 5 años del 50%-60% (29) lo cual hace pensar que la curación de la LMC mediante el tratamiento por ITK es posible.

Tabla 1. Resultados de los ensayos de registro de Nilotinib, y Dasatinib.

	ENESTnd			DASISION	
	Nilo 600	Nilo 800	Imatinib400	Dasatinib	Imatinib400
RM1 3m (%)	91		66	84	64
RCC en 12m (%)	80	78	65	77	66
RMM en 12m (%)	55	51	27	46	28
Fuera por toxicidad en 12m (%)	7	11	9	6,2	4,7
RM4 en 36m (%)	50	44	26	35	22
RM4,5 en 36m (%)	32	28	15	22	12
RM4,5 en 48m (%)	40	37	23	31	21
SG n 48m (%)	94	96,7	93,3	90	90

Tabla 2. Advertencias y precauciones especiales de empleo de los ITC, por ficha técnica

	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Ponatinib	Bosutinib
Interacciones	+	+	+	+	+
Mielosupresión	+	+	+	+	+
Reactivación VHB*	+	+		+	+
Hepatotoxicidad	+	+		+	+
Prolongación QT		+	+	+	+
Vigilancia en cardiopatía	+	+@	+	+	
Retención de líquidos	+	+	+		+
Lisis tumoral	+	+		+	+
Vigilancia en insuficiencia renal	+			+	+
Isquemia arterial (eventos CV)		+		+#	
Alteraciones piel				+	+
Hemorragia			+	+	
Hipotiroidismo	+				
Hipertensión arterial sistémica				+	
Trombosis venosa				+	
Diarrea y vómitos					+
Infecciones					+
Ectasia vascular gástrica	+				
HT pulmonar		+			
Control hemograma	+	+	+	+	+
Control Enzimas hepáticas	+	+		+	+
Control F. renal	+				+
Control Na,K,Mg		+	+		
Control Glucosa		+			
Control lípidos		+			
Control lipasa		+		+	+

Nota: Sólo se refleja lo señalado en la ficha técnica (FT). En FT no se recogen reactivaciones de VHB con dasatinib, pero la AEMPS recomienda cribado con todos los ITC. @Hubo muertes súbitas con Nilotinib en segunda línea, pero no en 1ª línea. #Sobre ponatinib se señala que no se debe usar en pacientes con previo infarto de miocardio, revascularización previa o ictus, salvo que el posible beneficio sea mayor que el riesgo potencial.

Tabla 3. Resultados del tratamiento de las resistencias a imatinib con otros ITC

	Dasatinib* (N=165)	Nilotinib* (N=321)	Bosutinib* (N=288)
Seguimiento, años	6	4	4
Continúan con fármaco inicial	31%	30%	40%
RCC	50%	44%	49%
SG	71% a 6 años	78% a 4 años	83% a 5 años
Otras medidas de supervivencia	49% a 6 años EFS	57% a 4 años <sup>2</sup> PFS	80% a 2 años <sup>2</sup> PFS
Mutaciones resistentes	T315I F317L/V V299L	T315I Y253H E255K/V F359C/V	T315I F317L V299L

- Casado LF, Massague I, Giraldo P, Perez-Encinas M, De Paz R, Martinez-Lopez J, et al. Survival and Response Outcomes to Different Treatment Schedules in CML Patients Starting Therapy with Imatinib. Results from the CML Spanish Registry (RELMC). ASH Annual Meeting Abstracts. 2010 November 19, 2010;116(21):1237-.
- Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, Specchia G, Intermeoli T, Capucci A, et al. Frontline Treatment With Imatinib Mesylate in Chronic Myeloid Leukemia Patients in Early Chronic Phase: a Very Long-Term Analysis by the GIMEMA CML Working Party. Blood. 2013 2013-12-06 07:32:20;122(21):258-.
- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2006 Dec 7;355(23):2408-17.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood. 2013 Aug 8;122(6):872-84.
- Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. J Clin Oncol. 2018 Jan 20;36(3):231-7.
- Steegmann JL, Casado LF. Tratamiento de primera línea de la leucemia mieloide crónica en fase crónica. In: Steegmann JL, Gomez-Casares MT, Perez-Encinas M, eds. Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica. Badalona ( Spain): Euromedice, 2014:43-56.
- Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, Casado LF, Garcia-Gutierrez V, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. Leukemia. 2016 Aug;30(8):1648-71.
- Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen J, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 01;28(suppl\_4):iv41-iv51.
- Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2010 Jun 17;362(24):2251-9.
- Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2010 Jun 17;362(24):2260-70.
- Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L, 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 Sep;12(9):841-51.
- Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). Blood. 2012 Feb 2;119(5):1123-9.
- Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, Steegmann JL, Shah NP, Boque C, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). Blood. 2014 Jan 23;123(4):494-500.
- Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, Guilhot F, Niederwieser D, Rosti G, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. Blood. 2014 Feb 27;123(9):1353-60.
- Steegmann JL. Efectos adversos de los inhibidores de la tirosina cinasa: lo que debe saber el hematólogo general. Simposio sobre Leucemia Mieloide Crónica Congreso de la SEHH 2017. 2017.
- Perez-Encinas M, de Paz R, Perez-Encinas M, Bernardez-Ferrán B. Farmacología de los inhibidores de la tirosina cinasa en la leucemia mieloide crónica. In: Steegmann JL, Gomez-Casares MT, Perez-Encinas M, eds. Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica. Badalona ( Spain): Euromedice, 2014:27-42.
- García-Gutierrez V, Jimenez-Velasco A, Gómez-Casares MT, Sánchez-Guijo F, Lopez-Sendón JL, Steegmann-Olmedillas JL. Gestión cardiovascular de los pacientes con leucemia mieloide crónica desde una perspectiva multidisciplinar, y propuesta de protocolo de actuación por reunión de consenso. Med Clin (Barc). 2016;146(12):561.e1-.e8.
- Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP, et al. International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS) 8-Year Follow-Up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients With

- Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Treated With Imatinib. *Blood*. 2009;114(22):462. Abstract # 1126.
19. Hernandez-Boluda JC, Cervantes F. Manejo del fallo a los inhibidores de la tirosina cinasa. In: Steegmann JL, Gomez-Casares MT, Perez-Encinas M, eds. Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica. Badalona ( Spain): Euromedice, 2014:83-8.
  20. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, Rousselot P, Holowiecki J, Jootar S, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood*. 2007 Jun 15;109(12):5143-50.
  21. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*. 2013 Jan;27(1):107-12.
  22. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, Rea D, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 1;26(19):3204-12.
  23. Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood*. 2011 Oct 27;118(17):4567-76.
  24. Garcia-Gutierrez V, Puerta JM, Maestro B, Casado Montero LF, Muriel A, Molina Hurtado JR, et al. Do chronic myeloid leukemia patients with late "warning" responses benefit from "watch and wait" or switching therapy to a second generation tyrosine kinase inhibitor? *Am J Hematol*. 2014 Nov;89(11):E206-11.
  25. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*. 2012 Apr 12;119(15):3403-12.
  26. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. Long-Term Follow-up of Ponatinib Efficacy and Safety in the Phase 2 PACE Trial. *Blood*. 2014 2014-12-06 00:00:00;124(21):3135-.
  27. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, Bixby D, Mauro MJ, Flinn I, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2012 Nov 29;367(22):2075-88.
  28. Kantarjian HM, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, et al. 5-year results of the ponatinib phase 2 PACE trial in heavily pretreated CP-CML patients. *J Clin Oncol*. 2017;2017 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, June 2-6, 2017. #Abst 7012.
  29. Hernandez-Boluda JC, Pereira A, Pastor-Galan I, Alvarez-Larran A, Savchuk A, Puerta JM, et al. Feasibility of treatment discontinuation in chronic myeloid leukemia in clinical practice: results from a nationwide series of 236 patients. *Blood Cancer J*. 2018 Dec 2;8(10):91-8.