

Aktualności w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w 2010 roku

Updated concepts in the treatment of chronic myeloid leukemia in 2010

Andrzej Hellmann

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

W ostatniej dekadzie imatynib stał się lekiem z wyboru w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (CML), co zapoczątkowało erę terapii celowanej w leczeniu nowotworów. Zdobywane w tym czasie doświadczenie kliniczne pozwoliło na stworzenie systemu monitorowania tego leczenia i wprowadzenie nowych pojęć, takich jak większa czy całkowita odpowiedź molekularna. Jednocześnie pozwoliło to ustalić przedziały czasowe, w których należy się tych odpowiedzi spodziewać, aby uzyskać optymalny efekt terapeutyczny. Doświadczenia zebrane do 2005 roku pozwoliły na wypracowanie zaleceń opublikowanych w 2006 roku przez panel ekspertów Europejskiej Sieci Białaczkowej (ELN). Już wtedy w tytule tych zaleceń zwracano uwagę na ich ewolucyjny, a więc wymagający zmian charakter. W następnych latach zarejestrowano inhibitory kinazy tyrozynowej BCR-ABL1 nowej generacji, w tym dazatynib i nilotynib. Fakt ten spowodował konieczność zmian podejścia terapeutycznego, czego owocem są nowe zalecenia opublikowane pod koniec 2009 roku. W niniejszym artykule autor dyskutuje nad podstawami i celowością tych zmian. Jednocześnie zwraca uwagę na problemy leczenia CML, które wymagają dalszego doskonalenia procesu terapeutycznego. Można się zatem spodziewać kolejnych zaleceń, które w najbliższych latach zmienią obecną strategię postępowania.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, imatynib, odpowiedź molekularna, dazatynib, nilotynib

Hematologia 2010; 1, 3: 244–248

Abstract

In the last decade imatinib has become the drug of choice in the treatment of chronic myeloid leukemia (CML), and this fact was the starting point of targeted therapy in neoplastic malignancies. Clinical experience which has been achieved from this time allowed us for creation of a monitoring system and introducing new categories of response, like major or complete molecular response. During the same period it was possible to determine the time, when this should be achieved to get optimal therapeutic effect. Clinical experiences collected up to the year of 2005 allowed the panel of experts of the European LeukemiaNet published in 2006 recommendations for the management of CML patients. In the title of these recommendations the authors used the word “evolving” concepts, which means they would change in the future.

In the coming years the new molecules with inhibitory activity against BCR-ABL1 tyrosine kinase were registered, including dasatinib and nilotinib. This was the main reason for revision of recommendations which were published at the end of 2009. In this article the author discussed the basis and reason of these changes. At the same article the problems of the therapy of CML, which are not yet solved are discussed. In the next years we can expect further evolution of these recommendations.

Key words: chronic myeloid leukemia, imatinib, molecular response, dasatinib, nilotinib

Hematologia 2010; 1, 3: 244–248

Wprowadzenie

W grudniu 2009 roku opublikowano uaktualnione zalecenia dotyczące diagnostyki, leczenia i zasad jego monitorowania w przewlekłej białaczce szpikowej (CML, *chronic myeloid leukemia*) [1]. Autorem tych rekomendacji jest panel 20 ekspertów powołanych przez *European LeukemiaNet* (ELN). Trzeba zaznaczyć, że wspomniane rekomendacje są uaktualnioną wersją zaleceń ELN opublikowanych w 2006 roku w czasopiśmie *Blood* [2]. Należy również podkreślić, że obu wspomnianych publikacjach przedstawiono zalecenia, a nie wytyczne (*guidelines*). Wynika to z faktu, że mimo prawie już 10-letniego stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) w leczeniu CML [3], wciąż brakuje twardych dowodów (EBM, *evidence-based medicine*), które nakazywałyby w sposób jednoznaczny taką czy inną strategię postępowania w przypadku odpowiedzi suboptimalnej lub braku odpowiedzi na leczenie I linii.

Miarą odpowiedzi na leczenie CML jest osiągnięcie kolejnych celów leczenia, tj. odpowiedzi hematologicznej (HR, *hematologic response*), odpowiedzi cytogenetycznej (CyR, *cytogenetic response*) oraz odpowiedzi molekularnej (MoR, *molecular response*). Istotność osiąganych celów terapii w określonych punktach czasowych można mierzyć jej wpływem na czas całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*), czas wolny od zdarzeń (EFS, *event free survival*) oraz czas wolny od progresji (PFS, *progression free survival*). Czas całkowitego przeżycia chorych z CML w dobie leczenia imatynibem (IM, *imatinib*) jest wyjątkowo długi — według wyników badania IRIS (*International Randomized Study of Interferon and STI571*) po 7 latach obserwacji wynosi on 94%, jeżeli wykluczy się zgony z przyczyn pozahematologicznych. Dlatego dla potrzeb wykazania istotności statystycznej, takich czy innych strategii leczenia, należy korzystać z odnoszenia ich do EFS lub PFS.

Ponieważ ryzyko zdarzeń i progresji jest największe w pierwszych 3 latach leczenia, zależności

te zaczynają już być widoczne i w ciągu najbliższych lat coraz łatwiej będzie je wykazać. Można zatem przewidywać, że za kilka lat podstawą zaleceń dotyczących leczenia CML będą mogły być zasady EBM. Porównując rekomendacje ELN z 2006 i 2009 roku, należy podkreślić, że zmieniły się one nieznacznie, a wprowadzone zmiany wynikają przede wszystkim z faktu rejestracji dwóch nowych TKI, tj. dazatynibu (Sprycel, *Bristol-Myers Squibb*) w 2006 roku oraz nilotynibu (Tasigna, *Novartis*) w 2007 roku. Fakt ten świadczy o tym, że zalecenia oparte na doświadczeniu i intuicji klinicznej panelu ekspertów sprawdziły się i zaczynają znajdować potwierdzenie w wynikach badań klinicznych, jak również w obserwacjach spoza nich.

Omówienie najważniejszych zmian ELN

Definicje odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej ani molekularnej nie uległy większym zmianom. Warto jedynie podkreślić, że w dotychczasowej ocenie CyR posługiwano się często pojęciem większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR, *major cytogenetic response*) — pojęcie to obejmowało zarówno całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR, *complete cytogenetic response*), jak i częściową odpowiedź cytogenetyczną (PCyR, *partial cytogenetic response*). Ponieważ obecnie wiadomo, że każda z tych odpowiedzi odmiennie wpływa na EFS oraz PFS, ocenę tę należy określać bardziej precyzyjnie.

Definicja większej odpowiedzi molekularnej (MMoR, *major molecular response*) pozostaje niezmieniona i oznacza 3-log. redukcję transkryptu *BCR-ABL1* (inaczej w RQ-PCR — 0,1%). Dzięki coraz dłuższym obserwacjom chorych obecnie wiadomo, że taka odpowiedź może być osiągnięta u blisko 80% z nich. We wcześniejszej definicji całkowitej odpowiedzi molekularnej (CMoR, *complete molecular response*) określano ją jako ujemny wynik badania molekularnego, przeprowadzonego zarówno metodą jakościową (RT-PCR, *reverse-transcriptase*

polymerase chain reaction), jak i ilościową w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*). Ze względu na stały postęp technologiczny w badaniach molekularnych oraz w wyniku międzynarodowej standaryzacji tych badań obecnie wiadomo, że taka definicja jest mało precyzyjna i zdefiniowano ją jako 4-log. redukcję transkryptu *BCR-ABL1* (inaczej w RQ-PCR — 0,01%).

Wymogi diagnostyczne nie uległy większej zmianie. Obowiązują morfologia krwi, badanie aspiracyjne szpiku w celu oceny cytologicznej i cytogenetycznej (kariotyp) oraz badanie jakościowe w celu wykrycia obecności genu fuzyjnego *BCR-ABL1* (metodą RT-PCR). O ile uzyska się co najmniej 20 metafaz do oceny kariotypu metodą prążkową, to obecnie nie jest wymagane badanie szpiku metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*), które służyło głównie wykrywaniu delecji chromosomu 9. Powodem tej zmiany jest wynik analizy klinicznej, która dowiodła, że delecja 9 nie jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym CML [4]. Badanie RQ-PCR nie jest również rekomendowane w postępowaniu diagnostycznym, ponieważ zakłada się, że laboratoria mają opracowany standard 100-procentowego transkryptu na podstawie 20–30 próbek krwi pobranych w momencie rozpoznania choroby [5].

W postępowaniu diagnostycznym nie można zapominać o starannym badaniu przedmiotowym i dokładnym pomiarze wielkości śledziona, co jest niezbędne w ustaleniu zarówno czynników ryzyka progresji choroby, jak i efektów prowadzonej terapii. Należy pamiętać, że warunkiem uznania całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR, *complete hematologic response*) jest między innymi stwierdzenie braku powiększenia śledziona w badaniu przedmiotowym.

W każdym przypadku celem postępowania diagnostycznego powinno być potwierdzenie rozpoznania CML poprzez wykrycie chromosomu *Philadelphia* (Ph) i/lub transkryptu *BCR-ABL1*, określenie fazy choroby — w tym przewlekłej (CP, *chronic phase*), akceleracji (AP, *accelerated phase*) albo kryzy blastycznej (BC, *blastic crisis*) — oraz określenie ryzyka progresji choroby według wskaźnika Sokala lub Hasforda. W najbliższym czasie można się spodziewać nowego wskaźnika prognostycznego opracowanego na podstawie rejestru EUTOS (*European Treatment Outcome Study*).

Monitorowanie wyników leczenia

Monitorowanie wyników leczenia to wykonywanie morfologii krwi co 2 tygodnie do czasu uzyskania CHR, a następnie raz na miesiąc lub 2 mie-

siące. Badania cytogenetyczne powinny być wykonywane po 3, 6 i 12 miesiącach leczenia i co 6 miesięcy, aż do uzyskania CCyR. Potem zaleca się badania cytogenetyczne co 12 miesięcy, ale jeśli utrzymuje się MMolR, badania te można wykonywać rzadziej. Ostatnia aktualizacja zaleceń ELN spowodowała konieczność badania szpiku po 3 miesiącach leczenia, ponieważ do uznania odpowiedzi za optymalną wymagane jest po 3 miesiącach nie tylko stwierdzenie CHR, ale również mniejszej odpowiedzi cytogenetycznej (mCyR, *minor cytogenetic response*). Badania molekularne RQ-PCR należy wykonywać co 3 miesiące od początku leczenia. Trzeba podkreślić, że obecnie w Polsce działa 8 laboratoriów wykonujących te badania, które przeszły pozytywnie standaryzację ELN. Po osiągnięciu MMolR badania te można wykonywać co 6 miesięcy.

W ocenie wyników leczenia CML za pomocą TKI I i II generacji sprawdził się podział na trzy kategorie odpowiedzi — odpowiedź optymalną, odpowiedź suboptymalną i niepowodzenie leczenia. W obecnych zaleceniach nieco zaostrzono kryteria tych odpowiedzi po 3 miesiącach leczenia. Jak wcześniej wspomniano, warunkiem uznania odpowiedzi za optymalną jest nie tylko osiągnięcie CHR, ale również mCyR. Dla odpowiedzi suboptymalnej również konieczna jest CHR, ale nie musi jej towarzyszyć odpowiedź cytogenetyczna. Brak CHR jest równoznaczny z niepowodzeniem leczenia. Pozostałe kryteria pozostały bez zmian, a więc warunkiem uznania odpowiedzi za optymalną jest uzyskanie PCyR po 6 miesiącach, CCyR po 12 miesiącach oraz MMolR po 18 miesiącach. Trzeba zaznaczyć, że w dalszej obserwacji musi się utrzymywać przynajmniej stabilna MMolR. Utrata CHR lub CCyR jest w każdym przypadku oceniana jako niepowodzenie i świadczy o oporności wtórnej na IM. Śledząc wyniki badań molekularnych, należy pamiętać, że wzrost ilości transkryptu powyżej 1% jest zwykle równoznaczny z utratą CCyR.

Ocena wyników leczenia

Zdecydowana większość chorych w I linii leczenia otrzymuje IM w dawce 400 mg na dobę. U chorych powyżej 75. roku życia można rozważyć mniejszą dawkę, ale skuteczne minimum to 300 mg na dobę. Tylko u kobiet w ciąży i w okresie laktacji leczeniem I linii będzie interferon α (INF α). U osób z poważnymi schorzeniami współistniejącymi, głównie chorobami nowotworowymi, u których przewidywany czas przeżycia nie przekracza 3 lat, można rozważyć leczenie paliatywne hydroksykarbami-

dem. Allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) jako terapia *up-front* jest stosowane rzadko, szczególnie u młodych chorych obciążonych wysokim ryzykiem progresji choroby i niskim ryzykiem transplantacji (wskaźnik 0–2) według EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*).

Po rozpoczęciu leczenia IM w dawce 400 mg na dobę należy założyć jego stałą kontynuację, obecnie przewidzianą do końca życia pacjenta. Warunkiem kontynuacji jest osiąganie w odpowiednich punktach czasowych odpowiedzi optymalnej mierzonej CHR, CCyR i MMolR oraz stałe utrzymywanie się MMolR. Spodziewanym efektem dalszego leczenia może być osiągnięcie CMolR, chociaż obecnie nie jest to warunek uznania odpowiedzi za optymalną. W przypadku osiągnięcia CMolR leczenie trzeba kontynuować. Próby zaprzestania terapii są podejmowane ewentualnie po 2 latach utrzymywania się CMolR i powinny mieć miejsce jedynie w ramach badań klinicznych. Dotychczasowe doświadczenia wskazują jednak, że u 50% pacjentów po pewnym czasie dochodzi do wznowy choroby na poziomie molekularnym, chociaż ponowne włączenie leczenia na ogół bywa skuteczne [6]. Konieczność przerwania leczenia czy zmniejszenia dawki IM może być także spowodowana toksycznością hematologiczną bądź pozahematologiczną.

Niepowodzenie leczenia obserwowane w jakimkolwiek punkcie czasowym (oporność pierwotna bądź wtórna) wymusza zmianę strategii terapeutycznej. W ubiegłych latach strategia ta polegała na zwiększeniu dawki IM do 600 bądź 800 mg na dobę [7]. Obecnie polega ona na włączeniu TKI II generacji, tj. dazatynibu w dawce 100 mg na dobę bądź nilotynibu w dawce 800 mg na dobę. Skuteczność obydwu leków jest podobna. Odsetek CCyR osiągniętych u chorych po niepowodzeniu leczenia IM wynosi odpowiednio 44% i 42% [8, 9]. Podstawą ostatecznej decyzji klinicyisty o wyborze jednego z dwóch leków jest przede wszystkim profil ich toksyczności pozahematologicznej, a także choroby współistniejące stwierdzone u pacjenta i ewentualne przyjmowane leki. Pomocne może być badanie mutacji genu *BCR-ABL1* i znajomość wrażliwości stwierdzanych mutacji na określony lek [10]. Badanie to jest szczególnie istotne, gdy stwierdzi się oporność wtórną, ponieważ w tym przypadku zjawisko mutacji występuje u ponad 50% chorych. Chociaż obecnie kwestionuje się wartość określanych *in vitro* wrażliwości zmutowanych klonów na poszczególne leki, to jednak należy pamiętać, że w przypadku mutacji Y253H, E255W i F359C należy

wybrać dazatynib, a w przypadku mutacji V299L, Q252H i F317L lekiem z wyboru będzie nilotynib. Należy również pamiętać, że w przypadku mutacji T315I optymalnym rozwiązaniem będzie allo-HSCT, a w przypadku niemożności jego wykonania — ewentualne zastosowanie homoharringtoniny [11].

Ocena efektów leczenia II linii powinna być możliwie szybka [12]. Ilość transkryptu *BCR-ABL1* powyżej 1% po 6 miesiącach leczenia stwarza małe szanse uzyskania odpowiedzi optymalnej [13] i upoważnia do ewentualnej zmiany leku (dazatynib na nilotynib lub odwrotnie) [14]. Zmiana taka jest zgodna z programem terapeutycznym leczenia CML według Narodowego Funduszu Zdrowia i ciągle jest traktowana jako leczenie II rzutu. W przypadku odpowiedzi suboptymalnej na leczenie I linii dotychczas stosowane opcje to obserwacja wyników dotychczasowej terapii lub zwiększenie dawki IM do 600–800 mg na dobę. Te opcje nadal można stosować, pamiętając, że odpowiedź suboptymalna w ciągu najbliższych 3–6 miesięcy powinna się zdefiniować w odpowiedź optymalną lub niepowodzenie.

W przypadku takiego chorego trzeba pamiętać, że często przyczyną powyższej sytuacji jest nieprzestrzeganie zalecanej dawki leku (*non compliance, non adherence*). Dlatego możliwie częsty kontakt pacjent–lekarz (raz na miesiąc, raz na 2 miesiące) i wnikliwa rozmowa mogą przewyciężyć tego rodzaju trudności. Innymi przyczynami mogą być gorsza biodostępność lub interakcje lekowe. Pomocne w tej ocenie jest oznaczenie stężenia IM we krwi. Jeżeli stężenie leku jest niższe niż 1000 ng/ml, należy zwiększyć dawkę leku [15]. Jednak coraz częściej w przypadku odpowiedzi suboptymalnej zmienia się lek na TKI II generacji. Uzasadnieniem takiego postępowania jest fakt, że im większy jest poziom oporności, tym gorsza jest odpowiedź na leki II generacji. Ponadto wiadomo, że czas od wystąpienia oporności do włączenia leków II generacji jest niezależnym czynnikiem prognostycznym dla uzyskania CCyR oraz MMolR.

Dalsze perspektywy leczenia CML

Mimo ogromnego postępu w leczeniu CML i przy założeniu, że większość pacjentów osiągnie CMolR, trzeba zdawać sobie sprawę, iż oznacza to, że w ustroju nadal może pozostawać kilkadziesiąt milionów komórek Ph+. Dlatego nawet w wypadku optymalnej odpowiedzi na leczenie TKI I i II generacji należy zdawać sobie sprawę, że nie jest to równoznaczne z wyleczeniem i zazwyczaj chorzy wymagają dalszego przyjmowania leków. Jest to

w dużej mierze spowodowane faktem, że TKI nie działają na komórki macierzyste Ph+ [16].

Dlatego podejmowane są próby dołączenia do TKI leku immunomodulującego, jakim jest INF α [17]. Innym sposobem eliminacji resztkowych komórek Ph+ są szczepionki zawierające peptydy białka BCR-ABL1, które mają aktywować limfocyty T do niszczenia komórek Ph+. Na wyniki badań klinicznych, które mogłyby ocenić skuteczność tych metod, zmierzających do wyleczenia CML, trzeba jednak poczekać. Obecnie głównym problemem jest fakt, że na osiągnięcie MMolR i CMolR trzeba czekać około 2–3 lat. W tym przedziale czasowym u ponad 15% chorych dochodzi do progresji choroby do AP bądź BC lub też do oporności wtórnej [18].

Zastosowanie od początku leczenia TKI II generacji, jako działających szybciej, mogłoby zapobiec tej sytuacji. Opublikowane w czerwcu br. w *New England Journal of Medicine* wyniki badania klinicznego ENESTnd (*Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials of Newly Diagnosed Ph+ CML Patients*), w którym nilotinib w dawce 600 lub 800 mg na dobę stosowano jako leczenie I linii, wykazały, że po 12 miesiącach terapii odsetek MMolR był 2-krotnie wyższy niż w grupie chorych otrzymujących IM [19]. W tym samym numerze czasopisma znalazła się również publikacja przedstawiająca wyniki badania klinicznego DASISION (*Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naive CML Patients*), w którym jako I linię leczenia stosowano dazatynib w dawce 100 mg na dobę [20]. W tym badaniu odsetki CCyR i MMolR po 12 miesiącach terapii również były znamienne wyższe niż w grupie chorych otrzymujących IM. Warto podkreślić, że w obu przytoczonych badaniach szybkość osiągania CCyR i MMolR chroniła pacjentów przed progresją choroby. Wyniki tych badań mogą więc stanowić podstawę zmiany zaleceń dotyczących leczenia I rzutu chorych z CML w nadchodzących latach.

Piśmiennictwo

- Baccarani M., Cortes J., Pane F. i wsp. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 6041–6051.
- Baccarani M., Saglio G., Goldman J. i wsp. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809–1820.
- Druker B.J., Talpaz M., Resta D.J. i wsp. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1031–1037.
- Kim D.H.D., Poprati G., Sriharsha L. i wsp. No significance of derivative chromosome 9 deletion on the clearance kinetics of BCR-ABL fusion transcripts, cytogenetic or molecular response, loss of response, or treatment failure to imatinib mesylate therapy for chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2008; 113: 772–781.
- Hughes T., Deininger M., Hochhaus A. i wsp. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood* 2006; 108: 28–37.
- Rousselot P., Huguet F., Rea D. i wsp. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* 2007; 109: 58–60.
- Kantarjian H.M., Talpaz M., O'Brien S. i wsp. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2003; 101: 473–475.
- Hochhaus A., Kantarjian H.M., Baccarani M. i wsp. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007; 109: 2303–2309.
- Kantarjian H.M., Giles F., Gattermann N. i wsp. Nilotinib (AMN 107), a highly selective BCR-ABL: tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance or intolerance. *Blood* 2008; 110: 3540–3546.
- O'Hare T., Eide C.A., Deininger M.W.N. i wsp. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance and the road to cure for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 110: 2242–2249.
- Legros L., Hayette S., Nicolini F.E. i wsp. BCR-ABL T3151 transcript disappearance in an imatinib-resistant CML patient treated with homoharringtonine. *Leukemia* 2007; 21: 2204–2206.
- Tam C.S., Kantarjian H.M., Garcia-Manero G. i wsp. Failure to achieve a major cytogenetic response by 12 months defines inadequate response in patients receiving nilotinib or dasatinib as a second line therapy for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008; 112: 516–518.
- Jones D., Kamel-Reid S., Bahler D. i wsp. Laboratory practice guidelines for detecting and reporting BCR-ABL drug resistance in chronic myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *J. Mol. Diagn.* 2009; 11: 4–11.
- Quintas-Cardama A., Kantarjian H.M., Jones D. i wsp. Dasatinib is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib therapy failure. *Blood* 2007; 109: 497–499.
- Picard S., Titier K., Etienne G. i wsp. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109: 3496–3499.
- Jiang X., Zhao Y., Smith C. i wsp. Chronic myeloid leukemia stem cells possess multiple unique features of resistance to BCR-ABL targeted therapies. *Leukemia* 2007; 21: 926–935.
- Palandri F., Jacobucci I., Castagnetti F. i wsp. Front-line treatment of Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia with imatinib and interferon-alfa. 5 year outcome. *Haematologica* 2008; 93: 770–774.
- Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.O. i wsp. Five year follow up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2408–2417.
- Saglio G., Kim D.W., Issargrisil S. i wsp. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2251–2259.
- Kantarjian H., Shah N.R., Hochhaus A. i wsp. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2260–2270.