

Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Hematología para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica del adulto

Dardo Riveros*, Beatriz Moiraghi**, Alicia Enrico***, Jorge Milone***

*Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC),
Hospital Ramos Mejía, *Hospital Italiano de La Plata
e-mail: dardoriveros@hotmail.com, emoiraghi@fibertel.com.ar,
enrico@netverk.com.ar, jmilone@hilp.org.ar

Fecha de recepción: 23-02-2011
Fecha de aprobación: 25-02-2011



ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGIA, Vol. 15 N° 1: 8-14
Enero-Marzo, 2011

RESUMEN

Actualmente se acepta que los adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica (FC) deben iniciar tratamiento con imatinib 400 mg/día. Con esta estrategia la mayoría de ellos pueden tener respuestas prolongadas, con buena calidad de vida y bajas probabilidades de recaer o de progresar a fases avanzadas de la enfermedad.

Los enfermos que responden en forma óptima al imatinib deben continuar con este tratamiento en forma indefinida, mientras que los que presentan respuestas subóptimas tienen tres opciones: no modificar el tratamiento inicial, escalar la dosis de imatinib o rotar a inhibidor de tirosina-kinasa (ITK) de 2ª generación.

Los pacientes con intolerancia o falla de la respuesta al imatinib, deben continuar con dasatinib o nilotinib. La elección entre los dos ITK de 2ª generación puede basarse en criterios que tengan en cuenta el perfil de seguridad de dichos agentes, como así también sus efectos diferenciales sobre las mutaciones de BCR-ABL 1.

El papel del trasplante alogénico de médula ósea (TALMO) durante la FC de la enfermedad está influenciado por sus efectos adversos a corto y mediano plazo, pero los enfermos elegibles pueden ser seleccionados para esta modalidad si han fallado o progresado a fases avanzadas durante el tratamiento con ITK o se comprueba la presencia de la mutación T315I. Los enfermos que se presentan inicialmente con fase acelerada (FA) o fase blástica (FB) deben tratarse inicialmente con ITK asociados o no a drogas citotóxicas, y luego realizar TALMO si es posible: el pronóstico de estos pacientes es notablemente inferior al de los que se presentan con fase crónica temprana (FCT).

Es evidente que todas estas posibilidades terapéuticas se encuentran guiadas por conceptos basados en

los tipos de respuestas y en el monitoreo secuencial de las mismas, en los que se jerarquiza la obtención de remisión hematológica completa (RHC) y de la remisión citogénica completa (RCC) en el contexto de la práctica clínica.

En este sentido, las recomendaciones actualizadas de la European LeukemiaNet representan una valiosa contribución para el manejo de la LMC^{14,15}.

Sin embargo, debe reconocerse que en la práctica existen grandes falencias en el seguimiento de estos enfermos, y los resultados que se alcanzan no son los mismos que los de los estudios terapéuticos de diseño cerrado y estricto, aún en los países desarrollados.

Un buen ejemplo en este sentido son los datos del UNIC (The Unmet Needs in CML), un estudio observacional, multicéntrico, realizado en 8 países y basado en la información aportada por historias clínicas de 1441 enfermos con LMC en FC tratados con imatinib en la comunidad²⁵. Entre otros datos de interés, el UNIC mostró que el 45% de los enfermos fueron considerados como intolerantes o resistentes, 35% no tenían estudios citogenéticos realizados en los últimos 12 meses y 70% no habían sido evaluados para determinar el nivel de transcritos durante el mismo período.

Alentamos la esperanza que estas recomendaciones de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH), basadas en los aportes más recientes de los grupos internacionales que trabajan en el campo de la LMC, contribuyan al mejor manejo de esta enfermedad en nuestro país.

Palabras clave: Inhibidores de tirosina-kinasa (tyrosine kinase inhibitors), terapia de primera línea (first-line therapy), monitoreo (monitoring), respuesta óptima (optimal response), respuesta subóptima (suboptimal response), fallo (failure)

INTRODUCCIÓN

El manejo de la leucemia mieloide crónica (LMC) cambió radicalmente en los últimos años cuando los resultados del Estudio Internacional Randomizado de Interferon versus STI-571 (IRIS) demostraron la superioridad del primer inhibidor de tirosina-kinasa (ITK), imatinib, (STI-571, Gleevec®, Glivec®, Novartis) en el tratamiento de la fase crónica (FC) de la enfermedad¹.

Con las terapéuticas disponibles hasta ese momento sólo podían esperarse muy modestos beneficios², mientras que hoy los datos actualizados del IRIS muestran una supervivencia global de 86% y una calidad de vida normal en los pacientes que pudieron continuar con el tratamiento³.

Sin embargo, debido a resistencia y/o intolerancia al imatinib, aproximadamente el 35% de los enfermos no consiguen los objetivos terapéuticos y necesitan de otras alternativas.

El desarrollo de ITK de 2ª generación permitió enfrentar esta primera dificultad, y dos de ellos, dasatinib (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb) y nilotinib (Tasigna®, Novartis) han sido aprobados en nuestro país para el tratamiento de pacientes con falla o intolerancia al imatinib^{4,7}.

Con estos progresos de los últimos diez años los objetivos del tratamiento son ahora más exigentes, lo que hace necesario fijar normas de procedimientos para optimizar y homogeneizar el manejo de la LMC.

Por estas razones, la Sociedad Argentina de Hematología (SAH) decidió revisar las publicaciones internacionales referidas a definiciones de respuestas, monitoreo evolutivo e indicaciones terapéuticas en LMC.

La finalidad es generar recomendaciones nacionales que respeten las evidencias vigentes en el manejo de la enfermedad, pero que a su vez sean realistas y adaptadas a la práctica clínica en nuestro país.

No es objetivo de este trabajo describir las características epidemiológicas, clínicas y biológicas de la enfermedad, como tampoco analizar los resultados de los múltiples estudios terapéuticos realizados en los últimos años.

MÉTODOS

Cuatro miembros de la SAH con experiencia en estudios terapéuticos y manejo clínico de la LMC, se encargaron de analizar la literatura y de confeccionar el manuscrito.

A través de la base de datos Medline se revisaron los estudios terapéuticos desde el 2003¹, y las recomendaciones para el manejo de la LMC desde el 2006¹⁴ hasta diciembre del 2009¹⁵⁻²³.

El manuscrito fue discutido luego en reuniones de la Subcomisión de Oncohematología y de los re-

presentantes de las Regionales Nacionales de la SAH, hasta su confección final.

DEFINICIONES GENERALES

Los criterios utilizados para diferenciar la FC de la fase acelerada (FA) son los publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁴.

Se considera fase crónica temprana (FCT) cuando han transcurrido menos de doce meses desde el diagnóstico y no ha recibido tratamiento con la excepción de hidroxiurea.

El riesgo relativo (RR) para progresión y muerte durante la FCT se calcula según las formulas de Sokal o Hasford¹⁵. Este riesgo se puede estimar rápidamente ingresando a www.roc.se/Sokal.asp.

La valoración del riesgo para el trasplante alogénico de médula ósea (TALMO) se realiza según la fórmula validada en 2004 por el Centro Internacional para la Investigación en Trasplante de Médula Ósea¹⁵.

Las evaluaciones pronósticas y las recomendaciones terapéuticas se basaron en estimaciones de supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia libre de eventos (SLE), considerando eventos a la pérdida de respuesta, la progresión a FA o a la fase blástica (FB) y la muerte.

TABLA 1.- Definiciones de respuesta hematológica, citogenética y molecular

Respuesta por tipo	Definiciones
Hematológica	
Completa (RHC)	Leucocitos <10x10 ⁹ /L Basófilos <5% Ausencia de mielocitos, promielocitos y mieloblastos en la fórmula leucocitaria. Plaquetas <450 x 10 ⁹ /L Bazo no palpable
Citogenética	
Completa (RCC)	Ausencia de metafases Ph +
Parcial (RCP)	1% a 35% metafases Ph +
Menor (RCm)	36% a 65% metafases Ph +
Mínima (RCmin)	66% a 95% metafases Ph +
Sin RC	>95% metafases Ph +
Molecular	
Completa (RMC)	Transcriptos BCR-ABL indetectables por RT-q-PCR y/o PCR anidada, en dos muestras consecutivas de sangre (sensibilidad >10 ⁴).
Mayor (RMM)	Proporción de BCR-ABL a ABL (u otros genes de referencia) ≤ 0.1% en la escala internacional.

Baccarani M, Cortes J, Pane F, y col.¹⁵

Las recomendaciones terapéuticas fueron basadas en las respuestas hematológicas (RH), citogenéticas (RC) y moleculares (RM) que se definen en la tabla 1, ya que todas ellas son expresión de la masa tumoral y predictoras de la posibilidad de progresión.

INHIBIDORES DE TIROSINA-KINASA

- *Imatinib*. Imatinib mesilato es el primer ITK utilizado con éxito en la práctica clínica. Aunque fue diseñado originariamente con la finalidad de inhibir la actividad de BCR-ABL1, su acción afecta también a otras kinasas. Esta característica explica no sólo el espectro de sus efectos adversos, sino que fundamenta la posibilidad de utilizarlo en otras patologías. Alineamientos internos en las secuencias de las distintas kinasas e informaciones derivadas de la estructura cristalográfica del complejo STI-571/kinasa, revelan que algunos residuos de aminoácidos pueden ser cruciales para la actividad y selectividad de imatinib²⁴.

El estudio IRIS³ ha posicionado al imatinib como el tratamiento estándar para los enfermos con LMC en FCT, aunque algunos aspectos vinculados con su utilización aguardan todavía respuestas más categóricas y definitivas (dosis inicial recomendada, beneficio de su combinación con otros agentes, interrupción de su aplicación en enfermos con respuestas completas duraderas, mecanismos de resistencia, etc.).

Algunos factores, como el riesgo alto (Sokal) o la presencia de alteraciones cromosómicas clonales en la población Ph positiva (ACC/Ph+) al momento del diagnóstico, predicen para SG y SLE más cortas luego de la utilización de imatinib. No lograr los objetivos terapéuticos (RHC y RCC), perder dichas respuestas, o detectar mutaciones con sensibilidad disminuida al imatinib, también tiene significado pronóstico adverso.

El valor pronóstico exacto de la obtención de la RMM es más dificultoso de asegurar, y lo mismo sucede con la aparición de alteraciones cromosómicas clonales en la población Ph negativa (ACC/Ph-)¹⁵.

- *ITK de segunda generación*. Dasatinib es un potente inhibidor de BCR-ABL1 (325 veces más activo que imatinib) y de otras kinasas. También inhibe muchas mutaciones del dominio kinasa de BCR-ABL1, excepto a la T315I. La eficacia clínica de dasatinib después del fallo a imatinib ha sido probada en una serie de estudios, tanto durante la FC como en las fases avanzadas de la LMC, y sus efectos adversos más notables son mielosupresión, diarrea y derrame pleural^{4, 5, 23}.

Nilotinib fue diseñado sobre la base de la estructura cristalográfica del imatinib en complejo con la kinasa ABL. Tiene una potencia 30 veces mayor que el imatinib y actividad contra las mutaciones clínicamente relevantes excepto la T315I^{6, 7}, y está aprobado para su uso en las FC y FA de la enfermedad. Los efectos adversos más significativos son mielosupresión, elevación de bilirrubina y lipasa séricas, y prolongación del segmento QT.

En las tablas 2, 3 y 4 se muestran las características más importantes y comparativas entre los ITK de 2ª generación disponibles actualmente para uso clínico.

En enfermos con resistencia al imatinib que presentan mutaciones o evolución clonal, la probabilidad de responder al dasatinib o al nilotinib está reducida.

TABLA 2.- Características de inhibidores de tirosina-quinasa de segunda generación

Parámetro	Dasatinib	Nilotinib
Potencia (vs imatinib)	325	30
Objetivo	Src& Abl dual	ABL
Sitio de unión a BCR-ABL	Activo + inactivo	Inactivo
Mutaciones resistentes	T315I	T315I, E255V
Mutaciones con sensibilidad intermedia	E255K/V, V299L, F317L	E255K/V, Y253F/H, Q252H, F359V
Dosis estándar	100 mg.x día	400 mg. 2 veces x día

Modificada de Cortes J.²³

TABLA 3.- Características de inhibidores de tirosina-quinasa de segunda generación

Parámetro	Dasatinib	Nilotinib
Neutropenia y trombocitopenia (Grado 3-4)	33%/22%	31%/33%
Otras toxicidades	Derrame pleural, hemorragia	Aumento de bilirrubina y lipasa
Inhibición C-kit (vs imatinib)	Aumentada	similar
Inhibiciones PDGFR (vs imatinib)	Aumentada	similar

Modificada de Cortes J.²³

TABLA 4.– Respuesta a dasatinib y nilotinib, luego de resistencia a imatinib en FC

Respuesta	Porcentaje de respuesta	
	Dasatinib (N=387) ⁴	Nilotinib (N=321) ⁶
Mediana seguimiento (meses)	15	19
Respuesta hematológica completa	91	76
Respuesta citogenética completa	49	44
% sobrevida (meses)	96 (15)	88 (24)

Modificado de Cortes J.²³

En general, los factores pronósticos relacionados a la obtención de respuestas que fueron descritos para imatinib pueden aplicarse también para los ITK de 2^a generación, pero no debe olvidarse que la velocidad de respuesta es mayor con estos últimos.

MONITOREO DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La elección terapéutica se basa en el diagnóstico correcto de la enfermedad y en la definición de su fase evolutiva y la categoría de riesgo. Estas características se determinan inicialmente con la realización del examen clínico, un hemograma completo y un estudio de médula ósea para análisis citogenético por bandeado cromosómico (CBC) en por lo menos 20 metafases celulares¹⁷.

En esta etapa inicial, el estudio citogenético de interfases por fluorescencia e hibridación *in situ* (I-FISH)

o el estudio molecular *cualitativo de baja sensibilidad* para BCR-ABL1 por PCR se recomiendan solamente en los casos clínicamente sospechosos de LMC pero Ph-negativos o cuando la técnica del CBC fue insatisfactoria, ya que en otro escenario no aportan información pronóstica relevante y además no detectan la existencia de alteraciones cromosómicas adicionales.

Es importante aclarar que no se recomienda la utilización de estudios moleculares *cualitativos de alta sensibilidad* para la detección de BCR-ABL1, ya que la presencia de bajos niveles de positividad puede indicar la existencia de subclonas Ph-positivas en síndromes mieloproliferativos Ph-negativos, en los que no existe ninguna evidencia que el imatinib tenga utilidad terapéutica, con la excepción de los raros casos de neoplasias mieloides con eosinofilia y alteraciones moleculares a nivel de los receptores para el factor de crecimiento derivado de plaquetas.

Por otra parte, un examen molecular *cuantitativo en tiempo real* por PCR (RT-q-PCR) para evaluar el nivel de transcritos BCR-ABL1 antes de comenzar el tratamiento, no tiene valor pronóstico ni aporta información clínica significativa. Sin embargo, algunos autores sugieren su utilización opcional al momento del diagnóstico, para determinar el tipo de isoforma de los transcritos BCR-ABL1¹⁷.

Finalmente, y ya que no existen datos de intervenciónistas disponibles, el monitoreo de los niveles plasmáticos del imatinib no forma parte actualmente del manejo rutinario, pero puede ser de utilidad en casos de intolerancia extrema o resistencia.

En la tabla 5 se describen las características del monitoreo basado en estos conceptos, que también

TABLA 5.– Monitoreo de la respuesta al imatinib

Examen	Inicial	Durante el seguimiento	Otras situaciones
Hemograma completo	Al diagnóstico	- Cada 2 sem.hasta RHC - (Luego c/3 meses)	- Sospecha de falla o progresión
Citogenético por bandeado cromosómico (CBC) en > 20 metafases	Al diagnóstico	- A los 3 y 6 meses - Luego c/6 meses hasta RCC - Luego c/12 meses si no es posible el seguimiento molecular regular	- Sospecha de falla, progresión o displasia
Molecular por RT-q-PCR	-	- Cuando se consigue RCC - Luego c/6 meses hasta RMM - Luego c/6-12 meses	-
Estudio de mutaciones	-	-	- Sospecha de falla o progresión - Antes de cambiar a otras terapias
I-FISH en > 200 núcleos	-	-	- Siempre que existan problemas técnicos con el CBC - Diagnóstico dudoso
Molecular cualitativo (de baja sensibilidad) por PCR	-	-	- Siempre que existan problemas técnicos con el CBC - Diagnóstico dudoso

Modificada de Baccarani M, Cortes J, Pane F y col.¹⁵

TABLA 6.- Evaluación de las respuestas globales a imatinib durante la fase crónica temprana

Período de evaluación (meses)	Respuesta			
	Óptima	Sub-óptima	Falla	Alertas
Al diagnóstico	-	-	-	- Alto riesgo(Sokal); - ACC/Ph+
3	- RHC y al menos RCm (Ph+ ≤65%)	- Sin RC (Ph+ >95%)	- Menos que RHC	-
6	- Por lo menos RCP (Ph+ ≤35%)	- Menos de RCP (Ph+ >35%)	- Sin RC (Ph+ >95%)	-
12	- RCC	- RCP (Ph+1% a 35%)	- Menos que RCP (Ph+ >35%)	- Menos que RMM
18	- RMM	- Menos que RMM	- Menos que RCC	-
En cualquier momento	- ≥RMM -	- Pérdida de RMM Mutaciones	- Pérdida de RHC, - Pérdida de RCC, - Mutaciones - ACC/Ph+	- Incremento en niveles de transcritos; - ACC/Ph-

Baccarani M, Cortes J, Pane F y col.¹⁵

TABLA 7.- Recomendaciones de tratamiento

Tipo de enfermedad	Recomendación
Fase crónica	
<i>Primera línea</i>	
Todos los pacientes	400 mg diarios de imatinib
<i>Segunda línea</i>	
Intolerancia a imatinib	Dasatinib o nilotinib
Respuesta sub-óptima a imatinib	Continuar con la misma dosis de imatinib, o aumentar dosis de imatinib, o rotar a dasatinib o nilotinib
Falla a imatinib	Dasatinib o nilotinib; TALMO en pacientes que experimentaron progresión a FA/FB o pacientes que tienen la mutación T3151
<i>Tercera línea</i>	
Respuesta sub-óptima a dasatinib o nilotinib	Continuar con dasatinib o nilotinib, con opción de TALMO en pacientes con signos de alarma (por ej., previa resistencia hematológica a imatinib, mutaciones) y en pacientes con una puntuación de riesgo para TALMO ≤2
Falla a dasatinib o nilotinib	TALMO
Fases acelerada o blástica	
<i>Primera línea</i>	
Pacientes que no han recibido ITK previamente	TALMO, precedido de 600 u 800 mg de imatinib, o dasatinib/ nilotinib en casos de mutaciones poco sensibles a imatinib
<i>Segunda línea</i>	
Pacientes previamente tratados con imatinib	TALMO, precedido por dasatinib o nilotinib

Modificado de Baccarani M, Cortes J, Pane F y col.¹⁵.

se aplican durante la utilización de otros ITK en uso clínico actual. Se aconseja además la evaluación periódica de la función hepática, para detectar posible toxicidad del imatinib a ese nivel¹⁵⁻²¹.

EVALUACIÓN DE LAS RESPUESTAS

Dependiendo del grado de la respuesta y del momento en que se la consigue luego de iniciado el

tratamiento con imatinib, se la define como óptima, subóptima o fallo (tabla 6).

Óptima significa que no existen motivos ni evidencias para realizar un cambio en la terapéutica, mientras que fallo significa que el paciente debe recibir un tratamiento alternativo tan pronto como sea posible. La categoría de respuesta subóptima tiene un significado más ambiguo y es naturalmente transitoria: los respondedores subóptimos

TABLA 8.– Propuesta de selección de nilotinib o dasatinib según estado mutacional del BCR-ABL1

	Dasatinib	Nilotinib
Sin mutación	SI	SI
T315I	NO	NO
F317L/I/V	NO	SI
T315A	NO	SI
Y253H-E255K/V-F359 V/C	SI	NO
V299L	NO	SI
G250E-Q252H-Otras	SI	SI

Modificado de Hughes TP, Branford S¹⁶

son aquellos que potencialmente se beneficiarían con un cambio terapéutico.

Para las tres categorías existen una serie de advertencias o alertas clínicas y biológicas, que indican la necesidad de realizar controles más estrictos y cuidadosos durante la evolución de la enfermedad.

Como consecuencia de la introducción de otros ITK en la práctica clínica, actualmente existe la recomendación de evaluar la respuesta citogenética al tercer mes, lo que significa una anticipación y un cambio con respecto a recomendaciones previas¹⁴.

Contrariamente a esto, el monitoreo y evaluación de las respuestas moleculares no ha sido modificado en las recomendaciones internacionales publicadas más recientemente, ya que aún no existen evidencias claras sobre el significado de las fluctuaciones de los transcritos de BCR-ABL1 cuando se mantiene la RCC¹⁵. Por estas razones, y atendiendo a la necesidad de adaptar el manejo de la LMC a las posibilidades reales de la práctica clínica en nuestro país, hemos

disminuido la frecuencia de los controles moleculares cuantitativos luego de obtenida la RCC.

Últimamente se han definido también los tipos de respuesta durante las terapias de segunda línea con dasatinib y nilotinib: estas definiciones, aunque muy necesarias, tienen un carácter provisorio¹⁵.

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

Las guías para el tratamiento en todas las fases de la enfermedad, las referiremos a la utilización del TALMO y de los tres ITK registrados hasta ahora (Tabla 7).

Hidroxiurea puede utilizarse durante un breve período si no se dispone en forma inmediata del ITK, o cuando éste no es aconsejado. IFN α es una opción en caso de embarazo o cuando imatinib no se recomienda debido a comorbilidades o al uso simultáneo de otros fármacos.

El TALMO se recomienda en enfermos que se presentan inicialmente en FA o FB y en aquellos que evolucionan a FA o FB bajo tratamiento con imatinib. En ambas circunstancias se aconseja que se utilicen ITK antes del trasplante (imatinib o ITK de segunda generación, respectivamente).

El TALMO es también recomendado en los casos con mutación T315I o en los que fallan al tratamiento con ITK de 2^a generación durante la FC, o cuyas respuestas son subóptimas o presentan signos de alarma en esa situación.

Cuando sea necesario decidir la utilización de uno de los ITK de 2^a generación actualmente registrados (dasatinib o nilotinib), la selección puede apoyarse en el perfil de seguridad del agente, o en su actividad sobre las mutaciones más frecuentes del BCR-ABL1 (Tablas 2, 3, 4 y 8)¹⁶.

Declaración de conflictos de interés

Autor	Empleo o cargos ejecutivos	Consejo de asesoramiento	Financiación de proyectos de investigación/docencia	Panel de expertos	Otros
Dardo Riveros		Laboratorios Raffo	Laboratorios Raffo	Bristol Myer Squibb Argentina	Programa de Fármaco-vigilancia IVAX
		Roche Argentina	Roche Argentina	Novartis	
Beatriz Moiraghi		Bristol Myers Squibb Argentina		BMS Novartis	
Alicia Enrico		Bristol Myers Squibb Argentina			
Jorge Milone		Roche Argentina	Bristol Myers Squibb Argentina Novartis Wyeth	Bristol Myers Squibb Argentina Novartis	

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Brien SG, Guilhot F, Larson R y col.: Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med** 2003; 348: 994-1004.
2. Silver RT, Wolf SH, Hehlmann R, y col.: An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: Developed for the American Society of Hematology. **Blood** 1999; 94: 1517-1536.
3. O'Brien SG, Guilhot F, Goldman J, y col.: International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: Sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib (IM). **Blood** 2008; 112: 76 (abstr 186).
4. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, y col.: Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. **Leukemia** 2008; 22: 1200-1206.
5. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, y col.: 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; 26: 3204-3212.
6. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, y col.: Nilotinib (AMN107), 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 and intolerance. **Blood** 2008; 110: 3540-3546.
7. Deininger MW: Nilotinib. **Clin Cancer Res** 2008; 14: 4027-4031.
8. Goldman JM, FRCP, Melo JV: Chronic myeloid leukemia-Advances in biology and new approaches to treatment. **N Engl J Med** 2003; 349: 1451-1464.
9. Schiffer CA: BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. **N Engl J Med** 2007; 357: 258-265.
10. Goldman JM: How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. **Blood** 2007; 110: 2828-2837.
11. Druker BJ: Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. **Blood** 2008; 112: 4808-4815.
12. Quintás-Cardama A, Cortes J: Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. **Blood** 2009; 113: 1619-1630.
13. Ghilhot F, Druker B, Larson RA y col.: High rates of durable response are achieved with imatinib after treatment with interferon α plus cytarabine: results from the international randomized study of interferon and STI571 (IRIS) trial. **Haematologica** 2009; 94 (12): 1669-1675.
14. Baccarani M, Saglio G, Goldman J y col.: Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. **Blood** 2006; 108: 1809-1820.
15. Baccarani M, Cortes J, Pane F y col.: Chronic myeloid leukemia: An update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. **J Clin Oncol** 2009; 27 (35): 6041-6051.
16. Hughes TP, Branford S: Monitoring disease response to tyrosine kinase inhibitor therapy in CML. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program** 2009; 477-487.
17. Goldman JM: Initial treatment from patients with CML. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**. 2009; 453-460.
18. Kantarjian H, Schiffer C, Jones D y col.: Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. **Blood** 2008; 111: 1774-1780.
19. Baccarani M, Pane F, Saglio G: Monitoring treatment of chronic myeloid leukemia. **Haematologica** 2008; 93 (2): 161-166.
20. Jabbour E, Cortes JE, Kantarjian HM: Suboptimal response to or failure of Imatinib treatment for chronic myeloid leukemia: what is the optimal strategy?. **Mayo Clin Proc** 2009; 84 (2): 161-169.
21. Radich J: How I monitor residual disease in chronic myeloid leukemia. **Blood** 2009; 114: 3376-3380.
22. Bixby D, Talpaz M: Imatinib as frontline therapy for patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. **Am Soc Clin Oncol Educ Book** 2009; 395-401.
23. Cortes J: When imatinib fails, what else is there?. **Am Soc Clin Oncol Educ Book** 2009; 402-406.
24. Böhmer FD, Karagyzov L, Uecker A y col.: A single amino acid exchange inverts susceptibility of related receptor tyrosine kinases for the ATP site inhibitor STI-571. **J Biol Chem** 2003; 278: 5148-5155.
25. Steegmann JL, Michallet M, Morra E y col.: Imatinib use in chronic phase CML in clinical practice: The UNIC study. **Haematologica** 2008; 93: s1 (Abst.0126).