

Wczesna odpowiedź molekularna jako kryterium optymalnej odpowiedzi na leczenie przewlekłej białaczki szpikowej inhibitorami kinaz tyrozynowych

Early molecular response as a criterion of optimal response to chronic myeloid leukemia treatment with tyrosine kinase inhibitors

dr hab. n. med. Tomasz Sacha

*Katedra Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Aleksander B. Skotnicki*



STRESZCZENIE

Obecnym celem leczenia przewlekłej białaczki szpikowej jest maksymalna redukcja liczby komórek białaczkowych z genem *BCR/ABL* i umożliwienie jak największej liczbie chorych osiągnięcia długotrwałej, głębokiej odpowiedzi molekularnej stwarzającej szansę uzyskania i utrzymania długotrwałego przeżycia wolnego od terapii. Od wielu lat trwa poszukiwanie czynników rokowniczych użytecznych w codziennej praktyce klinicznej. Szybka i głęboka odpowiedź na leczenie oceniana po pierwszych 3 miesiącach terapii TKI koreluje z lepszymi wynikami dalszej terapii. Redukcja poziomu *BCR/ABL* w badaniu RQ-PCR do $\leq 10\%$ po 3 miesiącach leczenia TKI zwiększa szansę na uzyskanie głębokiej remisji molekularnej (MR^{4,5}), odsetka 3-letniego przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego oraz zmniejsza ryzyko transformacji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej niezależnie od użytego leku. Osiągnięcie CCyR lub PCyR w 3. miesiącu terapii także poprawia odsetek uzyskiwanych przeżyć wolnych od progresji. Większą szansę na osiągnięcie znacznej redukcji ($\leq 10\%$) poziomu *BCR/ABL* w pierwszych 3 miesiącach terapii mają pacjenci otrzymujący inhibitory 2. generacji w leczeniu pierwszego rzutu. Zapobiegają one transformacji choroby i zgonom lepiej niż imatynib. Dane z omówionych w artykule badań wspierają użycie wyniku badania RQ-PCR $\leq 10\%$ po pierwszych 3 miesiącach terapii TKI jako czynnika rokowniczego identyfikującego grupę chorych wysokiego ryzyka o gorszym rokowaniu i stały się powodem uznania go za kryterium niepowodzenia leczenia w najnowszych zaleceniach PALG dotyczących leczenia CML.

SŁOWA KLUCZOWE: przewlekła białaczka szpikowa, wczesna odpowiedź na leczenie TKI

ABSTRACT

Maximal reduction of leukemic BCR/ABL-positive cells and achievement of persistent deep molecular response with the chance for sustained treatment-free survival in possibly all patients is a current goal of chronic myeloid leukemia therapy. The prognostic factors that could be useful in current clinical practice are investigated since many years now. Fast and deep response to TKI therapy assessed at 3 months from the onset were correlated with improved outcome of further treatment. BCR/ABL level $\leq 10\%$ at 3 months predict improved 3-year MR^{4.5}, PFS, OS, and lower risk of transformation to accelerated phase or blast crisis regardless of the TKI that has been used. CCyR/PCyR achieved at 3 months predict improved 3-year PFS as well. Patients receiving second generation TKIs achieved the BCR/ABL level $\leq 10\%$ at 3 months more frequently with fewer transformations and deaths occurred than patients treated with imatinib. These results support 3-month cutoffs of $> 10\%$ BCR/ABL for identifying high-risk patients with worse prognosis. A RQ-PCR result of BCR/ABL $> 10\%$ at 3 months should be considered as a treatment failure as indicated in current PALG recommendations for CML therapy.

KEY WORDS: chronic myeloid leukemia, early response to therapy with TKIs

WSTĘP

Nowoczesne leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukemia*) przy użyciu inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) doprowadza do znacznej redukcji liczby komórek białaczkowych zawierających gen *BCR/ABL* u większości chorych. Liczba komórek białaczkowych krążących w organizmie człowieka chorego na CML w chwili diagnozy oceniana jest na ok. 10^{12} – 10^{13} , co, wzięwszy pod uwagę objętość komórek białaczkowych ulegających proliferacji, można sobie wyobrazić jako kulę/guz lity o średnicy ok. 15 cm. Uzyskanie głębokiej odpowiedzi molekularnej (MR^{4.5}) jest jednoznaczne z redukcją liczby komórek białaczkowych do wartości odpowiadającej objętością łebkowi od szpilki. Osiągnięcie takiej odpowiedzi stwarza wielu pacjentom szansę na uzyskanie trwałej remisji wolnej od stosowania leczenia. Utrzymująca się u części chorych długotrwała głęboka odpowiedź molekularna mimo odstawienia imatynibu wskazuje na możliwość całkowitego wyleczenia CML [1]. Celem stawianym przed współczesnym leczeniem jest zapewnienie takiej możliwości jak największej liczbie chorych. Od wielu lat trwają wysiłki nad wyodrębnieniem cech mogących stanowić czynniki rokownicze użyteczne w praktyce klinicznej, które pozwalałyby na dostosowanie intensywności leczenia do kategorii ryzyka charakteryzującego poszczególnych pacjentów i na osiągnięcie zamierzonego celu terapii. Pierwsza ze skal prognostycznych (Sokala) została opracowana w 1966 r. na podstawie analizy wyników leczenia chorych na CML konwencjonalną chemioterapią [2] i używana jest do dzisiaj. Model prognostyczny oparty na analizie wyników leczenia interferonem α zaproponowano w 1998 r. (wskaźnik Hasforda/EURO) [3], a wskaźnik rokowniczy EUTOS opracowany na podstawie analizy chorych leczonych

TKI opublikowano w 2001 r. [4]. Powyższe skale prognostyczne, mimo że charakteryzują je wzrastająca zdolność predykcyjna i walory naukowe służące opracowaniom statystycznym, mają ograniczone zastosowanie w praktyce klinicznej. W koordynowanym przez European Leukemia Net (ELN) randomizowanym badaniu, oceniającym skuteczność leczenia chorych na CML w fazie przewlekłej o wysokim ryzyku niepomysłnego przebiegu choroby według Sokala imatynibem stosowanym w dawce 400 mg/24 h lub 800 mg/24 h, odnotowano porównywalne odsetki całkowitych odpowiedzi cytogenetycznych (CCyR, *complete cytogenetic response*) osiągniętych po 12 miesiącach terapii. Podobnie, odsetki odpowiedzi cytogenetycznych i molekularnych po 3 i 6 miesiącach leczenia nie różniły się istotnie między obiema badanymi grupami [5]. Powszechnie wiadomo, że w chwili rozpoznania najistotniejszym czynnikiem rokowniczym CML jest faza choroby, natomiast w trakcie rozpoczętego już leczenia – odpowiedź na terapię. W przebiegu wielu badań klinicznych zaobserwowano, że dla zapewnienia optymalnego wyniku leczenia TKI istotne znaczenie ma nie tylko stopień redukcji liczby komórek białaczkowych, wyrażający się osiągnięciem poszczególnych kategorii odpowiedzi, takich jak: całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR, *complete hematologic response*), cytogenetyczna (CCyR) lub większa odpowiedź molekularna (MMR, *major molecular response*), ale także dynamika tej redukcji oraz szybkość osiągnięcia powyższych odpowiedzi [6]. Odsetek 5-letniego przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) i przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) w grupie chorych, którzy uzyskali CCyR do 12. miesiąca leczenia imatynibem, był istotnie większy niż u pacjentów bez takiej odpowiedzi w tym punkcie czasowym. Osiągnięcie MMR do 18. miesiąca leczenia imatyni-

bem skutkuje wyższym odsetkiem 8-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń niepożądanych (EFS, *event-free survival*), obserwowanym w przebiegu badania IRIS [6]. Do niepowodzenia leczenia imatynibem dochodzi najczęściej w pierwszych 2–3 latach leczenia [7], dlatego odpowiednio wczesne zapobieganie powstawaniu oporności i niepowodzeniu terapii jest ważnym celem leczenia i dlatego tak istotne jest, aby odpowiednio wcześniej wyodrębnić grupę chorych wymagających modyfikacji lub intensyfikacji leczenia.

ZNACZENIE WCZESNEJ ODPOWIEDZI NA LECZENIE

Ocena stopnia redukcji liczby komórek białaczkowych wyrażającego się poziomem BCR/ABL w ilościowym badaniu polimerazowej reakcji łańcuchowej w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*) po 12 miesiącach terapii imatynibem wskazuje, że 7-letnie przeżycie całkowite było najrzadsze wśród pacjentów, którzy nie uzyskali redukcji poziomu BCR/ABL do < 1% (IS) [8]. Osiągnięcie CCyR zarówno po 12, jak i po 6 miesiącach leczenia także znacznie wpływało na możliwość uzyskania długotrwałego EFS i OS [9]. Duże znaczenie dla osiągnięcia znacznej redukcji poziomu BCR/ABL w pierwszych 3 miesiącach leczenia imatynibem odnotowano już w 2006 r. [10]. Wszyscy chorzy, u których poziom BCR/ABL w 3. miesiącu leczenia imatynibem spadł do < 1%, uzyskiwali MMR w toku dalszego leczenia. Szanse na taką odpowiedź malały w miarę wzrostu poziomu BCR/ABL w tym punkcie czasowym. W kolejnych badaniach obserwowano wpływ znacznej redukcji liczby komórek z genem *BCR/ABL* w pierwszych 3 miesiącach leczenia już nie tylko na surogaty odpowiedzi klinicznej, ale także na parametry dotyczące przeżycia. Pacjenci osiągający znaczną redukcję liczby transkryptu *bcr/abl* (do $\leq 10\%$ po pierwszych 3 miesiącach i do $\leq 1\%$ po pierwszych 6 miesiącach leczenia imatynibem) mają nie tylko istotnie większe szanse uzyskania CCyR oraz MMR, ale także w znamienne większym odsetku osiągają 8-letnie EFS, PFS i OS [11]. W omawianym badaniu obliczono także optymalny poziom BCR/ABL po 3 miesiącach leczenia, dający szansę uzyskania długotrwałych EFS, PFS – wyniósł on 9,54–9,84% po 3 miesiącach i 1,67–1,73% po 6 miesiącach leczenia. W badaniu grupy niemieckiej (CML Study IV) odsetek 5-letniego PFS i OS u pacjentów leczonych imatynibem był istotnie statystycznie większy wśród chorych, którzy po 3 miesiącach osiągnęli przynajmniej częściową odpowiedź cytogenetyczną (PCyR, *partial cytogenetic response*), odpowiadającą liczbie transkryptu *bcr/abl* ok. 10%, i CCyR po 6 miesiącach, co odpowiada w przybliżeniu liczbie transkryptu 1% (różnice były istotne statystycznie) [12]. Wśród pacjentów, u których po 3 pierwszych miesiącach leczenia daza-

ty nibem w ramach badania SPIRIT II uzyskano redukcję liczby transkryptu *bcr/abl* do $\leq 10\%$, osiągnięto istotnie większe skumulowane odsetki CCyR, MMR i MR^{4.5} oceniane po 2 dalszych latach terapii [13]. W badaniu DASISION porównującym skuteczność dazatyribu i imatynibu w leczeniu pierwszego wyboru CML redukcję poziomu BCR/ABL do $\leq 10\%$ po 3 miesiącach terapii uzyskano u znamiennej większej liczby chorych leczonych dazatyribem (84%) niż otrzymujących imatynib (64%). Jeszcze większe różnice między powyższymi grupami chorych zanotowano w odsetku uzyskiwanej redukcji poziomu BCR/ABL do $\leq 1\%$. Osiągnięto ją 48% leczonych dazatyribem i tylko 13% otrzymujących imatynib. Różnice istotne statystycznie wykryto w zakresie możliwości osiągnięcia głębokiej odpowiedzi molekularnej (MR^{4.5}) po 3 latach terapii dazatyribem w zależności od poziomu BCR/ABL w 3. miesiącu leczenia. Skumulowane odsetki MR^{4.5} osiągnięte po 3 latach leczenia wynosiły odpowiednio 37,5%, 14% i 2,7% w grupach z poziomem BCR/ABL w 3. miesiącu terapii $\leq 1\%$, od $> 1\%$ do $\leq 10\%$ i $> 10\%$. Podobną zależność zaobserwowano wśród chorych leczonych imatynibem (odsetki wynosiły odpowiednio 43,8%, 11,5% i 2,4%), jednak liczba pacjentów, którzy osiągnęli MR^{4.5}, była znacznie mniejsza w tej grupie osób niż wśród pacjentów otrzymujących dazatyrib [14]. Stopień redukcji poziomu BCR/ABL w 3. miesiącu od rozpoczęcia leczenia miał istotny wpływ na odsetki PFS i OS uzyskiwane w toku 3-letniej obserwacji. Odsetki przeżycia wolnego od progresji po 3 latach leczenia dazatyribem wynosiły odpowiednio 94% i 68,2% u chorych z redukcją poziomu BCR/ABL do $\leq 10\%$ oraz u chorych z redukcją $> 10\%$ w 3. miesiącu terapii. Odsetki przeżycia całkowitego wynosiły w tych grupach odpowiednio 96,5% i 85,9% (różnice istotne statystycznie). W grupie leczonych imatynibem zależność była taka sama: znamienne większe odsetki 3-letnich PFS i OS zanotowano u chorych z redukcją poziomu BCR/ABL do $\leq 10\%$ po 3 miesiącach terapii. Rezultaty analizy oceniającej wpływ stopnia redukcji poziomu BCR/ABL po 6 miesiącach leczenia dazatyribem lub imatynibem na 3-letnie odsetki PFS i OS były bardzo podobne. Istotnie większe odsetki PFS i OS po 3 latach obserwacji w badaniu uzyskiwano wśród chorych z redukcją liczby transkryptu do $\leq 10\%$ niż wśród chorych z mniejszą redukcją (do $> 10\%$). W grupie leczonych dazatyribem odsetek 3-letniego PFS wynosił odpowiednio 90,7% i 66,2%, a odsetek OS – 97,8% i 84% dla chorych z redukcją poziomu BCR/ABL do $\leq 10\%$ i $> 10\%$. Zaobserwowano ponadto, że pacjenci, u których nie doszło do redukcji poziomu BCR/ABL po pierwszych 3 miesiącach leczenia do $\leq 10\%$, mają większe ryzyko progresji choroby. Do transformacji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej doszło w tej grupie u 13,5% otrzymujących dazatyrib i 12,9% leczonych imatynibem, podczas gdy u chorych osiągających redukcję liczby transkryptu

do $\leq 10\%$ odsetek transformacji był istotnie statystycznie mniejszy i wynosił odpowiednio 3,0% i 2,6%. Analiza częstości transformacji CML do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej w zależności od stopnia redukcji poziomu BCR/ABL po pierwszych 6 miesiącach leczenia przyniosła podobne rezultaty. Dużą istotność powyższych informacji podkreśla fakt, że odsetek przeżycia całkowitego po transformacji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej po 3 latach obserwacji w tym badaniu był niewielki i wynosił 13–18% [14]. Opisane powyżej zależności obserwowano także w przebiegu badania ENESTnd, porównującego pod względem skuteczności imatynib z nilotynibem – drugim inhibitorem kinaz tyrozynowych 2. generacji w leczeniu pierwszego rzutu CML. W badaniu tym redukcję liczby transkryptu do $\leq 10\%$ po 3 miesiącach terapii uzyskało 90,7% leczonych nilotynibem i 66,7% otrzymujących imatynib (różnica istotna statystycznie). Redukcję do $\leq 1\%$ w powyższej grupie chorych obserwowano u 56,2% leczonych nilotynibem i zaledwie u 16,3% leczonych imatynibem. Skumulowane odsetki MMR uzyskanej po 2 latach obserwacji wynosiły odpowiednio 89%, 67% i 29% u pacjentów z redukcją poziomu BCR/ABL do $\leq 1\%$, od $> 1\%$ do $\leq 10\%$ i $> 10\%$ po pierwszych 3 miesiącach terapii nilotynibem (różnice były istotne statystycznie). Szansa na uzyskanie głębokiej odpowiedzi molekularnej (MR^{4.5}) po 4 latach obserwacji była niewielka u chorych, u których poziom BCR/ABL po 3 miesiącach leczenia osiągał $> 10\%$, i wynosiła 4% wśród leczonych nilotynibem i 5% u osób otrzymujących imatynib. U pacjentów uzyskujących redukcję do $\leq 1\%$ lub od $> 1\%$ do $\leq 10\%$ po pierwszych 3 miesiącach leczenia nilotynibem częstość odpowiedzi MR^{4.5} była istotnie większa i wynosiła odpowiednio 58% i 28% [15]. Podobnie jak w przypadku badania DASISION, także w badaniu ENESTnd obserwowano zależność częstości progresji CML od poziomu redukcji BCR/ABL po 3 miesiącach leczenia. Odsetek PFS po 4 latach leczenia nilotynibem wynosił odpowiednio 95,2% i 82,9%, a przeżycia całkowitego – 96,7% i 86,7% w grupie z redukcją poziomu BCR/ABL do $\leq 10\%$ i w grupie z redukcją $> 10\%$ po 3 miesiącach leczenia nilotynibem (różnice były istotne statystycznie). Warto podkreślić, że w grupie pacjentów, którzy nie uzyskali redukcji poziomu BCR/ABL do $\leq 10\%$ po pierwszych 3 miesiącach leczenia, istotnie większą szansę na zmniejszenie liczby transkryptu poniżej tego poziomu po dalszych 3 miesiącach terapii (po 6 miesiącach leczenia) mieli chorzy otrzymujący nilotynib (79,2%) niż imatynib (54,5%). Progresję do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej w grupie osób z poziomem BCR/ABL $> 10\%$ po 3 miesiącach terapii odnotowano częściej wśród pacjentów otrzymujących imatynib

(15,9%) niż nilotynib (8,3%). Bardzo istotna jest informacja o ograniczonej możliwości poprawienia wyników stosowanego leczenia przez kolejne 3 miesiące w przypadku jego kontynuacji; w tym czasie pojawiła się połowa z wszystkich progresji. Dotyczyła ona 2 z 9 (22,2%) chorych leczonych nilotynibem i 14 spośród 19 (73,7%) pacjentów otrzymujących imatynib [16].

PODSUMOWANIE

Przeprowadzone w ramach kilku badań klinicznych analizy wskazują, że szybka i głęboka odpowiedź na leczenie oceniana po pierwszych 3 miesiącach terapii TKI koreluje z lepszymi wynikami dalszej terapii [6, 9–16]. Redukcja poziomu BCR/ABL do $\leq 10\%$ po 3 miesiącach zwiększa szansę na uzyskanie głębokiej remisji molekularnej (MR^{4.5}), większego odsetka 3-letniego przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego oraz zmniejsza ryzyko transformacji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej niezależnie od użytego leku. Osiągnięcie CCyR lub PCyR w 3. miesiącu terapii także poprawia odsetek uzyskiwanych przeżyć wolnych od progresji. Większą szansę na osiągnięcie znacznej redukcji ($\leq 10\%$) poziomu BCR/ABL w pierwszych 3 miesiącach terapii mają pacjenci otrzymujący inhibitory 2. generacji w leczeniu pierwszego rzutu. Zapobiegają one progresji choroby i zgonom lepiej niż imatynib, choć należy podkreślić, że jedynie nilotynib spowodował istotną statystycznie redukcję wskaźnika progresji w porównaniu z imatynibem w leczeniu pierwszego rzutu. Pacjenci uzyskujący redukcję poziomu BCR/ABL do $\leq 1\%$ stanowią grupę o największej szansie osiągnięcia głębokiej odpowiedzi molekularnej (MR^{4.5}), która stanowi kluczowe kryterium kwalifikacji do badań nad możliwością odstawienia leczenia. Powyższe dane wskazują, że wczesna ocena redukcji poziomu BCR/ABL dokonana po pierwszych 3 miesiącach leczenia TKI przy pomocy badania RQ-PCR lub ocena odpowiedzi cytogenetycznej przeprowadzona w tym samym czasie przy użyciu konwencjonalnej cytogenetyki może dostarczyć niezwykle cennych informacji o wrażliwości choroby na leczenie TKI i stanowić czynnik rokowniczy o dużym praktycznym znaczeniu klinicznym. Nieuzyskanie redukcji poziomu BCR/ABL po pierwszych 3 miesiącach leczenia do $\leq 10\%$ identyfikuje grupę chorych wysokiego ryzyka i wobec niekorzystnego rokowania u tych pacjentów uznawane jest w najnowszych zaleceniach PALG dotyczących leczenia CML za niepowodzenie terapii. Uzyskanie takiego wyniku badania RQ-PCR powinno skutkować wykonaniem badania w kierunku mutacji domeny kinazy ABL i być powodem modyfikacji leczenia [17].

Piśmiennictwo

1. Mahon F.X., Réa D., Guilhot J. et al.: Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre stop imatinib (sTiM) trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 1029-1035.
2. Sokal J.E., Cox E.B., Baccarani M. et al.: Prognostic discrimination in 'good-risk' chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63: 789-799.
3. Hasford J., Pffirmann M., Hehlmann R. et al.: A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alpha. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90: 850-858.
4. Hasford J., Baccarani M., Hoffmann V. et al.: Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011; 118: 686-692.
5. Baccarani M., Rosti G., Castagnetti F.: Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: a European LeukemiaNet Study. *Blood* 2009; 113: 4497-504.
6. Hughes T.P., Hochhaus A., Branford S.: Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 2010; 116(19): 3758-65.
7. Deininger M., O'Brien S.G., Guilhot F. et al.: International randomized study of interferon vs 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 (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2009; 114(ASH Annual Meeting Abstract): 1126.
8. Hehlmann R., Laussek M., Jung-Munkwitz S. et al.: Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- α in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(12): 1634-42.
9. Jabbour E., Kantarjian H., O'Brien S. et al.: Predictive factors for outcome and response in patients treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure. *Blood* 2011; 117: 1822-1827.
10. Hughes T., Branford S.: Molecular monitoring of BCR-ABL as a guide to clinical management in chronic myeloid leukaemia. *Blood Rev.* 2006; 20(1): 29-41.
11. Marin D., Hedgley C., Clark R.E. et al.: Predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with first-line dasatinib. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(3): 232-238.
12. Hanfstein B., Mueller M.C., Hehlmann R. et al.: Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 2012; 26: 2096-2102.
13. Marin D., Hedgley C., Clark R.E. et al.: Brief report. Predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with first-line dasatinib. *Blood* 2012; 120: 291-294.
14. Saglio G., Kantarjian H.M., Shah N. et al.: Early Response (Molecular and Cytogenetic) and Long-term Outcomes in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): Exploratory Analysis of DASISION 3-Year Data. *Blood.* 2012; 120(21): [streszczenie 1675].
15. Hochhaus A., Boque C., Garelik M.B. et al.: Molecular response kinetics and bcr-abl reductions in Patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in Chronic phase (cml-cp) receiving dasatinib vs imatinib: DASISION 3-year follow-up. *Haematologica* 2012; 97(s1): abstract 0192.
16. Hochhaus A., Hughes T.P., Saglio G. et al.: Outcome of Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Based On Early Molecular Response and Factors Associated with Early Response: 4-Year Follow-up Data From Enestnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials Newly Diagnosed Patients). *Blood* 2012; 120(21): [streszczenie 0167].
17. Sacha T., Lewandowski K., Hellmann A. et al.: Rekomendacje PALG dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w 2013 r. *Acta Haematol. Pol.* 2013 (w druku).

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Tomasz Sacha
Katedra Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński
31-501 Kraków, ul. Kopernika 17
tel.: (12) 424-76-00
fax: (12) 424-74-26
e-mail: sachatom@gmail.com