

Desfecho e preditores de resposta aos inibidores de Tirosinoquinase de 2ª geração em pacientes com Leucemia Mielóide Crônica em fase crônica resistentes ao Imatinibe

Outcome and predictors of response to second generation tyrosine kinase inhibitors in patients with Chronic Myeloid Leukemia in chronic phase resistant to Imatinibe

Fernanda da Cunha Vieira¹, Debora Bonito¹, Davimar M. Borducchi¹, Auro del Giglio¹, Patrícia Weinschenker Bollmann^{1†}

Como citar: Vieira FC, Bonito D, Borducchi DM, Giglio A, Bollmann PW. Desfecho e preditores de resposta aos inibidores de Tirosinoquinase de 2ª geração em pacientes com Leucemia Mielóide Crônica em fase crônica resistentes ao Imatinibe. Clin Onc Let. 2018;3(1-2):45-52. <https://doi.org/10.4322/col.2018.005>

RESUMO

Objetivo: Avaliar o desfecho de pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) em fase crônica (FC) em uso de inibidor de tirosino-quinase (ITKs) de segunda geração após falha com imatinibe e validar o escore de Hammersmith como preditor de resposta da terapia de segunda linha neste grupo de pacientes. **Métodos:** Entre maio de 2009 e dezembro de 2013, 63 pacientes tratados no serviço de Hematologia do Hospital Mário Covas com LMC em uso de imatinibe foram acompanhados. Destes, 25 pacientes falharam ao imatinibe e receberam tratamento com inibidores de segunda linha. Avaliações periódicas foram realizadas para definição de resposta, incluindo exame clínico, hemograma, cariótipo de medula óssea e pesquisa da proteína BCR-ABL por técnica de *reverse transcriptase PCR*. Os critérios de resposta do Leukemia Net foram adotados. O escore prognóstico de Hammersmith foi aplicado nos pacientes que iniciaram terapia de segunda linha. **Resultados:** Com mediana de follow-up de 20,2 meses, 9 pacientes apresentaram resposta citogenética completa, sendo 8 com Resposta Molecular Maior. Onze pacientes apresentaram progressão. O tempo mediano de Sobrevida Livre de Progressão foi 9,5 meses (IC95% 0-23,9). Quando o escore de Hammersmith foi aplicado na nossa população de 20 pacientes, 2 deles eram de baixo risco, 10 de risco intermediário e 8 de alto risco. **Conclusão:** Metade dos pacientes puderam ser resgatados com ITK de segunda geração após falha com imatinibe. Quanto ao escore de Hammersmith, este não conseguiu prever a resposta à terapia na nossa coorte de pacientes, provavelmente pela amostra por ser pequena.

Palavras-chave: Leucemia Mielóide Crônica; Inibidor de Tirosinoquinase; Imatinibe

ABSTRACT

Objective: To evaluate the outcome of patients with Chronic Myeloid Leukaemia (CML) in chronic phase in use of a second generation tyrosine kinase inhibitor (TKIs) following imatinib failure and to validate the Hammersmith score as a predictor of therapy response of this second group of patients. **Methods:** Between May 2009 and December 2013, 63 patients treated at the hematology department of the Mário Covas Hospital with CML using imatinib were followed. Of these, 25 patients failed to imatinib and received treatment with second-line inhibitors. Periodic evaluations were performed to define response, including clinical examination, blood count, bone marrow karyotype and BCR-ABL protein by reverse transcriptase PCR. The Leukemia Net response criteria were adopted. The Hammersmith prognostic score was applied to patients who started second-line therapy. **Results:** With a median follow-up of 20.2 months, 9 patients presented complete cytogenetic response, 8 of which with Major Molecular Response. Eleven patients presented progression of disease. The median time to Progression Free Survival was 9.5 months (95% CI 0-23.9). When the Hammersmith score was applied in our population of 20 patients, 2 of them were classified as low risk, 10 as intermediate risk and 8 as high risk. **Conclusion:** Half of patients could be rescued with second generation TKI after imatinib failure. As

¹Hematologista. Faculdade de Medicina do ABC. Departamento de Oncologia e Hematologia – Santo André, SP, Brasil.

Financiamento: Não houve financiamento para o presente estudo.

Conflito de interesse: Não houve conflitos de interesse para o presente estudo.



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

for Hammersmith's score, it could not predict the response to therapy in our cohort of patients, probably because the sample was small.

Keywords: Chronic Myeloid Leukemia; Tyrosine kinase inhibitor; Imatinib

INTRODUÇÃO

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica associada a translocação entre os cromossomos 9 e 22, que justapõe o gene ABL com o gene BCR, formando o oncogene BCR-ABL. Este último, codifica uma tirosinoquinase constitucionalmente ativa, que aumenta a proliferação das células, afetando a diferenciação e inibindo a apoptose das mesmas¹

O desenvolvimento há mais de uma década do inibidor específico da tirosinoquinase BCR-ABL (ITK), imatinibe, revolucionou o tratamento da LMC. Através da ligação competitiva com o sítio de ligação com ATP, o imatinibe inibe a tirosinoquinase BCR ABL, restaurando a normalidade das vias de sinalização intracelular². Entretanto apesar dos excelentes resultados com uso do imatinibe, cerca de 1/3 dos pacientes eventualmente descontinuam a terapia, seja por toxicidade ou por resposta inadequada³. Os mecanismos mais comuns de resistência ao imatinib são: mutações no domínio tirosinoquinase do BCR/ABL, amplificação do BCR/ABL com expressão aumentada e evolução clonal com ativação de vias de transformação adicionais⁴.

Diversas abordagens são possíveis em pacientes com ausência de resposta ao imatinibe, como aumento da dose de imatinibe, troca para ITKs de segunda geração ou mesmo transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)⁵. Os ITK de segunda geração (2G-ITK) atualmente disponíveis no Brasil, dasatinibe e nilotinibe, são efetivos nos casos de falha com imatinibe, e cerca de 50% dos pacientes mantêm uma resposta citogenética completa⁶

Para pacientes virgens de tratamento em fase crônica, 3 escores prognósticos principais foram validados (Sokal, Hartsford e EUTOS) com o objetivo de estabelecer grupos de risco e prever resposta à terapia de primeira linha⁷⁻⁹. Entretanto, não existem variáveis prognósticas validadas para prever a resposta à terapia de segunda linha em pacientes que falharam ao imatinibe. Recentemente, Milojkovic *et al* propuseram um escore prognóstico para esta população baseado em 3 variáveis: (1) melhor resposta citogenética em vigência de imatinibe, (2) score de Sokal ao diagnóstico e (3) presença de neutropenia recorrente em vigência de imatinibe¹⁰.

Dessa forma, o presente estudo tem por objetivos avaliar o desfecho de pacientes com LMC em FC em uso de ITKs de segunda geração após falha com imatinibe, tratados no serviço de Hematologia do Hospital Mário Covas, da Faculdade de Medicina do ABC e validar o escore de Hammersmith como preditor de resposta em pacientes com LMC em FC em segunda linha de tratamento.

MÉTODOS

PACIENTES

Entre maio de 2009 e dezembro de 2013, 63 pacientes com LMC foram acompanhados no Hospital Estadual Mario Covas em uso de imatinibe. Destes 25 foram resistentes ao imatinibe e tratados com inibidores de segunda linha; 17 pacientes foram tratados com dasatinibe na dose de 100mg/d e 7 pacientes receberam nilotinibe na dose de 800mg/dia.

AValiação de Resposta

Para cada paciente, foram realizadas avaliações periódicas para definição de resposta. Esta avaliação incluiu exame clínico, hemograma, cariótipo de medula óssea, e a pesquisa da proteína BCR-ABL por técnica de *reverse transcriptase PCR* (rtPCR). Os critérios de resposta do Leukemia Net foram adotadas neste estudo:

Resposta hematológica completa (RHC), constituída pelo desaparecimento de sintomas relacionados a LMC, esplenomegalia e normalização dos valores hematimétricos no hemograma¹¹.

Resposta Citogenética Completa, definida como ausência de células com cromossoma Ph detectáveis;

Resposta molecular maior (RMM), definida como queda de 3 logs dos transcritos BCR/ABL¹² em relação ao valor padrão obtido pelo laboratório, multiplicado pelo fator de correção do laboratório.

Toxicidade:

Para o critério de toxicidade hematológica foram utilizados os Critérios Comuns de Toxicidade (Common Toxicity Criteria) desenvolvido pelo National Cancer Institute (NCI) norte americano. Neutropenia foi classificada entre grau I a IV, sendo: (1) maior ou igual a 1.500 neutrófilos e menor que 2000; (2) maior ou igual a 1.000 neutrófilos e menos que 1500; (3) maior ou igual a 500 neutrófilos e menor que 1.000; (4) menor que 500 neutrófilos¹³.

ESCORES PROGNÓSTICO

Aplicamos em nossos pacientes o escore prognóstico de Hammersmith, o qual se baseia em três fatores:

1. melhor resposta citogenética ao imatinibe: resposta citogenética completa (0 pontos); 1-94% metáfases Ph+ (1 ponto); 95% ou mais de metafases com Ph+ (3 pontos);
2. Escore de Sokal: baixo (0 pontos), intermediário ou alto (0.5 ponto);
3. neutropenia: ausência de neutropenia (0 pontos), episódios recorrentes de neutropenia grau III ou IV que necessitaram redução de dose durante o uso de imatinibe (1 ponto)¹⁰

Os pacientes foram divididos risco conforme o escore:

1. Alto: maior que 2,5;
2. Intermediário: entre 1,5 e 2,5;
3. baixo risco: menor que 1,5¹⁰.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O tempo de acompanhamento dos pacientes foi descrito por mediana, valores mínimo e máximo, além de 1º e 3º quartis. A sobrevida global e a livre de progressão foram avaliadas por gráficos de Kaplan-Meier. O tempo de sobrevida livre de progressão foi estimado pelo gráfico e acompanhado do intervalo de 95% de confiança. A relação entre a classificação Hammersmith e a sobrevida livre de progressão foi avaliada pelo teste de log-rank. A análise dos dados foi feita com o auxílio do programa estatístico SPSS (SPSS Inc. Released 2008. SPSS Statistics for Windows, Version 17.0. Chicago: SPSS Inc.). O nível de significância adotado foi 5%.

A sobrevida global (OS) foi definida como o tempo entre o diagnóstico e o óbito, e a sobrevida livre de progressão (SLP) foi definida como o tempo entre o início do ITK de segunda linha e a progressão ou troca de ITK

RESULTADOS

De 2009 a 2013, um total de 63 pacientes com LMC foram acompanhados no Serviço de Hematologia da FM-ABC. Todos os pacientes receberam, como primeira linha, imatinibe na dose de 400mg. Destes, 25 pacientes foram posteriormente tratados com inibidores de segunda linha, porém 5 foram excluídos da nossa análise por dados de prontuário incompletos, restando 20 pacientes para análise.

A mediana de idade destes pacientes foi de 40 anos (variação 23-68) sendo 14 pacientes do sexo masculino, e 6 pacientes do sexo feminino (relação 2,3:1). Dos 20 pacientes, 16 receberam segunda linha por refratariedade primária ao imatinibe, e 4 receberam por perda de resposta. Catorze pacientes receberam dasatinib como segunda linha de tratamento na dose de 100mg /dia e seis pacientes foram tratados com nilotinibe na dose de 800mg/dia. A escolha dos inibidores foi em função da disponibilidade dos mesmos ao se confirmar progressão/resistência, sem preferência. Apenas dois pacientes tiveram a escolha da segunda linha guiada por mutações detectadas.

Com uma mediana de follow-up de 20,2 meses, 9 pacientes apresentaram resposta citogenética completa, sendo 8 com RMM. Onze pacientes apresentaram progressão. O tempo mediano de SLP foi 9,5 meses (IC-95% 0-23,9) (Figura 1). Foram observados 5 óbitos, sendo 4 destes óbitos em pacientes refratários aos inibidores de 2ª linha (1 crise blástica e 3 por complicações pós TCTH). Um paciente faleceu 1 mês após o início do inibidor de segunda linha por choque séptico decorrente de uma broncopneumonia, não sendo avaliável sua resposta aos inibidores de segunda linha. O tempo mediano de sobrevida global não pôde ser estimado pois não se observou o mínimo de 50% de eventos (Figura 2).

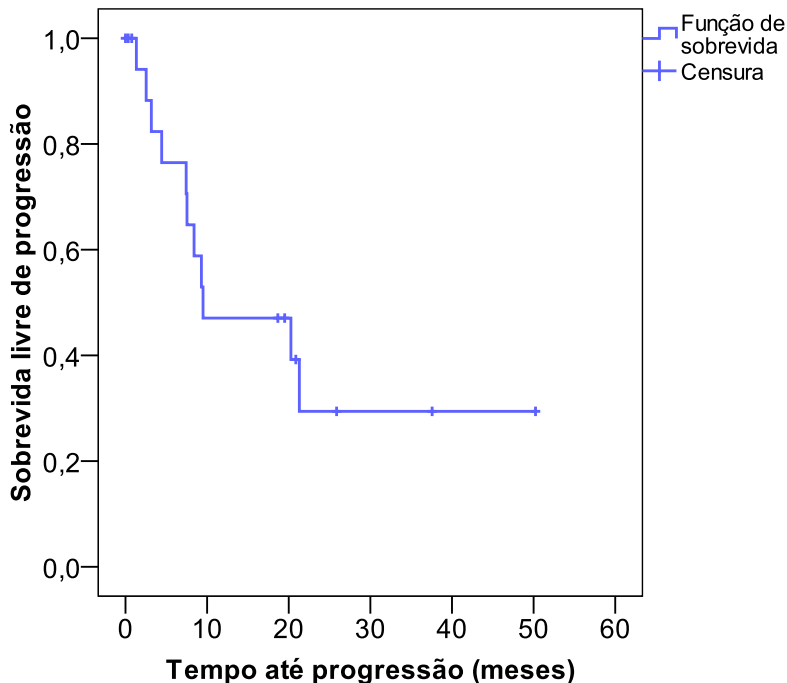


Figura 1. Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão

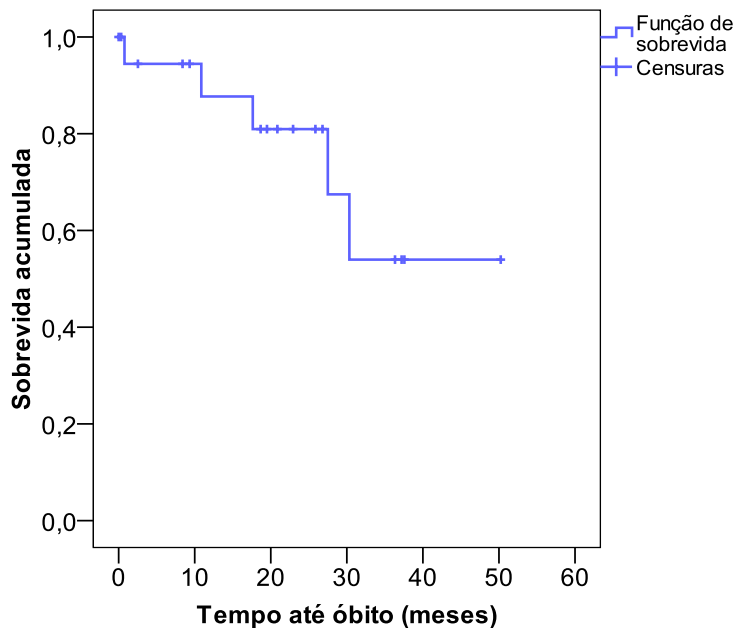


Figura 2. Kaplan-Meier de Sobrevida Global

Quando o escore de Hammersmith foi aplicado na nossa população de 20 pacientes, 2 deles (10%) eram de baixo risco, 10 deles eram (50%) de risco intermediário, e 8 (40%) de alto risco. Dos 11 pacientes não respondedores (55%), 9,0% eram de baixo risco, 54,4% risco intermediário, e 36,6% de alto risco. Dos 9 pacientes que responderam (45%) aos inibidores de segunda geração, 11,1% era de baixo risco, 44,4% de risco intermediário e 44,4% de risco alto (Figura 3).

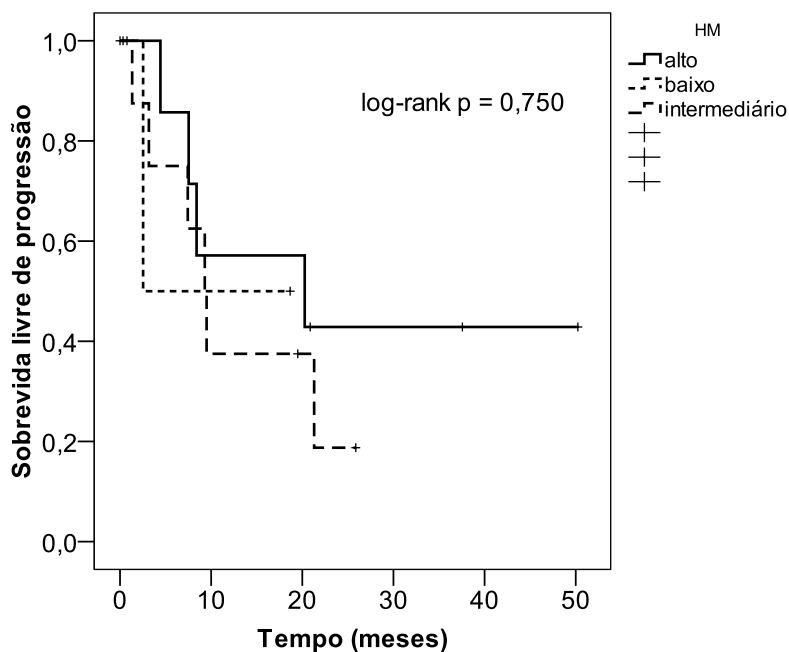


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão estratificada por risco.

Dos óbitos, 2 pacientes eram de risco intermediário e 3 de alto risco. Não houve diferença estatisticamente significativa no desfecho dos pacientes conforme o escore de Hammersmith.

O tempo até progressão variou de 0 a 50,2 meses, assim como o tempo até óbito ou último contato

DISCUSSÃO

A LMC é uma doença clonal de célula precursora pluripotente, caracterizada por proliferação mielóide e pela t(9;22) (cromossomo Ph), que resulta na fusão dos genes BCR e ABL com consequente ganho de função da oncoproteína tirosinoquinase^{2,14}. A introdução do imatinibe alterou o curso natural da doença, demonstrando resposta citogenética maior em 87% dos pacientes em seis anos de acompanhamento, 83% de sobrevida livre de eventos e 93% de sobrevida livre de transformação^{15,16}. A incidência cumulativa de RHC e RCC em cinco anos foi de 98% e 87%, respectivamente². Foi também observada RMM em 50% dos casos com RCC e isso se associou a sobrevida livre de progressão¹⁷.

Apesar das altas taxas de resposta ao tratamento com imatinibe, cerca de um terço dos pacientes descontinuam o tratamento ou por resposta inadequada ou por toxicidade. Em nossa população, cerca de 40% dos pacientes tratados com imatinibe em primeira linha apresentaram necessidade de um inibidor de tirosinoquinase de segunda geração, por falha e ou perda de resposta ao imatinibe. Dentre os fatores que possam justificar essa taxa de progressão mais alta em nossa população, destacam-se: a demora em iniciar o imatinibe e falta de aderência ao tratamento.

Recentemente, tem se dado maior atenção à falha aos inibidores de tirosinoquinase. Na última revisão do Leukemia net¹⁸, foram diminuídos o tempo de avaliação citogenética e o que antigamente era classificado como resposta subótima, é agora designado sinal de alerta, ou seja, requerendo monitoramento mais frequente, para permitir alterações precoces na terapia¹⁸.

Vários estudos avaliaram a taxa de resposta ao dasatinibe em pacientes que falharam o imatinibe (estudos START)¹⁹⁻²¹. De uma maneira geral, estes estudos confirmaram que o dasatinibe é altamente eficaz neste cenário, com taxas de RCC de 49% em pacientes em FC. No estudo START-R^{22,23} pacientes com falha ao imatinibe na dose de 400mg/dia foram randomizados para aumento da dose do imatinibe (800mg/dia) ou dasatinibe(22). As taxas de RCC foram de 44% para o dasatinibe e 18% para o imatinibe. Já para o nilotinibe, as taxas de resposta em pacientes em FC

que falharam ao imatinibe foram de 35% no estudo fase I⁽²⁴⁾ e 44% no estudo fase II²⁵⁻²⁸. Na nossa população, tivemos uma taxa de RCC de 45% e dos pacientes que progrediram, uma mediana de tempo de progressão de 9,5 meses.

Devido ao tempo relativamente curto de progressão aos ITK 2G, é importante tentar prever a resposta aos 2G ITK. Identificando pacientes com baixa chance de resposta, é possível prioriza-los quanto a necessidade de realizar terapias mais intensificadas, como TCTH. Para tentar prever essa resposta, Milojkovic et al.¹⁰ descreveram um escore baseado na melhor resposta citogenética ao imatinibe, o grupo de risco Sokal ao diagnóstico e a ocorrência de neutropenia recorrente durante o tratamento com imatinibe. No estudo original, pacientes de baixo risco tiveram 100% de resposta citogenética completa, enquanto os pacientes do grupo de risco intermediário e alto tiveram resposta citogenética completa de 52,2% e 13,8%, respectivamente¹⁰.

Em nossa população, não houve diferença entre taxa de resposta citogenética completa nos três grupos de risco (baixo: 50%, intermediário: 40%, alto 50%), não havendo também diferença entre os três grupos quanto à SLP. Um fator importante a ser considerado é o tamanho pequeno da amostra, e também a presença de apenas 10% (n=2) de pacientes no grupo considerado de baixo risco.

Na nossa amostra tivemos 5 óbitos (25%) nos pacientes com ITK 2G. A taxa de mortalidade reforça a importância de se ter um preditor aos inibidores de segunda geração. Devido ao número de eventos, não foi possível calcular a mediana de sobrevida global, e também não se observou diferença entre os grupos de risco conforme o escore de Hammersmith.

Desta maneira, segundo a literatura²²⁻²⁴ 50% dos pacientes com LMC FC resistentes ao imatinibe podem ser resgatados; esses dados puderam ser confirmados foram na nossa população. Em nosso estudo, provavelmente pela amostra ser pequena, o escore de Hammersmith não conseguiu prever a resposta a terapia. Possivelmente uma nova análise com maior número de pacientes seja necessária para validar este escore na nossa população.

CONCLUSÃO

Metade dos pacientes puderam ser resgatados com ITK de segunda geração após falha com imatinibe. Quanto ao escore de Hammersmith, este não conseguiu prever a resposta à terapia na nossa coorte de pacientes, provavelmente pela amostra por ser pequena.

REFERÊNCIAS

1. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med.* 1999;131(3):207-19. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-131-3-199908030-00008>. PMID:10428738.
2. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2408-17. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa062867>. PMID:17151364.
3. Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol.* 2008;26(20):3358-63. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.15.8154>. PMID:18519952.
4. Volpe G, Panuzzo C, Uliciani S, Cilloni D. Imatinib resistance in CML. *Cancer Lett.* 2009;274(1):1-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2008.06.003>. PMID:18653275.
5. Chauffaille MLLF. Leucemia mielóide crônica: tratamento baseado em evidências. *Diagn Tratamento.* 2009;14(2):62-5.
6. Tam CS, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Failure to achieve a major cytogenetic response by 12 months defines inadequate response in patients receiving nilotinib or dasatinib as second or subsequent line therapy for chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2008;112(3):516-8. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-02-141580>. PMID:18492956.
7. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood.* 1984;63(4):789-99. PMID:6584184.
8. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(11):850-8. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/90.11.850>. PMID:9625174.

9. 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(3):686-92. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-12-319038>. PMID:21536864.
10. Milojkovic D, Nicholson E, Apperley JF, et al. Early prediction of success or failure of treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2010;95(2):224-31. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2009.012781>. PMID:19833633.
11. Druker BJ, O'Brien SG, Cortes J, Radich J. Chronic myelogenous leukemia. *ASH Education Book*. Dec 2002;6(10):111-35.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myeloid Leukemia. 2009;2(1):1-11.
13. Saad ED, Hoff PM, Carnelós RP, Katz A, Novis YAS, Pietrocola M, et al. Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos. *Rev Bras Cancerol*. 2002;48(1):63-96.
14. Cortes JE, Egorin MJ, Guilhot F, Molimard M, Mahon FX. Pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation and blood-level testing in imatinib therapy for chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009;23(9):1537-44. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2009.88>. PMID:19404318.
15. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006;108(6):1809-20. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-02-005686>. PMID:16709930.
16. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(11):994-1004. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022457>. PMID:12637609.
17. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1423-32. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa030513>. PMID:14534335.
18. Baccarani M, Deininger M, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569>. PMID:23803709.
19. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia*. 2008;22(6):1200-6. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2008.84>. PMID:18401416.
20. Apperley JF, Cortes JE, Kim DW, et al. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: the START a trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(21):3472-9. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.14.3339>. PMID:19487385.
21. Cortes J, Kim DW, Raffoux E, et al. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. *Leukemia*. 2008;22(12):2176-83. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2008.221>. PMID:18754032.
22. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, 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;109(12):5143-50. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-11-056028>. PMID:17317857.
23. Kantarjian H, Pasquini R, Levy V, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer*. 2009;115(18):4136-47. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24504>. PMID:19536906.
24. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2542-51. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa055104>. PMID:16775235.

25. Giles FJ, Larson RA, Kantarjian HM, et al. Nilotinib in Patients (pts) with Philadelphia Chromosome-Positive (Ph+) Chronic Myelogenous Leukemia in Blast Crisis (CML-BC) Who Are Resistant or Intolerant to Imatinib. *Blood*. 2007;110(11):1025. [abstract].
26. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*. 2011;117(4):1141-5. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-03-277152>. PMID:21098399.
27. Coutre PD, Giles F, Hochhaus A, et al. Nilotinib in Chronic Myeloid Leukemia Patients in Accelerated Phase (CML-AP) with Imatinib Resistance or Intolerance: 2-Year Follow-up Results of a Phase 2 Study [abstract]. *Blood*. 2008;112(11):3229.
28. Ottmann OG, Larson RA, Kantarjian HM, et al. Nilotinib in Patients (pts) with Relapsed/ Refractory Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL) Who Are Resistant or Intolerant to Imatinib. *Blood*. 2007;110(11):2815. [abstract].

Autor correspondente:

Auro del Giglio
Avenida Lauro Gomes, 2000, Santo André - SP, 09060-870
Telefone: +55 11 4993-5491
E-mail: aurodelgiglio@gmail.com