

Dasatinib u liječenju Ph+ KML-a – zagrebačko iskustvo

Dasatinib in treatment of Ph+ CML – Zagreb experience

Dubravka Sertić^{1*}, Sanja Davidović², Renata Zadro², Igor Aurer¹, Boris Labar¹

¹Zavod za hematologiju,
Klinika za unutarnje bolesti,
KBC Zagreb, Zagreb

²Klinički zavod za laboratorijsku
dijagnostiku, KBC Zagreb, Zagreb

Primljeno: 23. 2. 2011.

Prihvaćeno: 11. 5. 2011.

Adresa za dopisivanje:

*Dubravka Sertić, dr. med.

Zavod za hematologiju,
Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
e-mail: dsertic@net.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

Sažetak. Cilj: U radu su prikazani rezultati liječenja dasatinibom u bolesnika s Philadelphia pozitivnom kroničnom mijeloidnom leukemijom koji su prethodno liječeni imatinibom ili su bili u uznapredovanoj fazi bolesti. **Metode:** Od 11 bolesnika s Ph+ KML-om, u 8 njih u kroničnoj fazi bolesti dasatinib je primijenjen u dozi od 100 mg/dan. Bolesnici u blastičnoj krizi (3 bolesnika) liječeni su dasatinibom u dozi od 140 mg/dan. **Rezultati:** U 8 bolesnika u kroničnoj fazi bolesti postignut je kompletan hematološki odgovor, u sedam kompletan citogenetički odgovor, a veliki molekularni odgovor dokazan je u 6 bolesnika. U tri bolesnika u blastičnoj transformaciji nakon privremenog povoljnog odgovora došlo je do ponovne pojave blastične krize (nakon 5, 7 i 8 mjeseci) i u svih je bolesnika u vrijeme progresije dokazana mutacija T315I. Liječenje dasatinibom dobro se podnosi. U jednog bolesnika razvio se pleuralni izljev stupnja 2, dok se zbog trajne trombocitopenije u jednog bolesnika primjenjuje niža doza dasatiniba. **Rasprava i zaključak:** Dasatinib je vrlo djelotvoran u liječenju bolesnika s KML-om nakon neuspjeha liječenja imatinibom. Nehematološke nuspojave u liječenih bolesnika bile su blage i nisu zahtijevale prekid liječenja. U bolesnika u blastičnoj transformaciji terapijski uspjeh je privremen, što omogućuje pretraživanje i pronalaženje podobnog davatelja koštane srži i liječenje alogenom transplantacijom.

Ključne riječi: dasatinib, druga linija terapije, Ph+ kronična mijeloidna leukemija

Abstract. Aim: We report the treatment outcome of dasatinib therapy for Philadelphia positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in patients who were previously treated with imatinib. **Methods:** Eight out of 11 patients with Ph+ KML in chronic phase received dasatinib 100 mg/day. For patients in blastic crisis (3 patients) the dose of dasatinib was 140 mg/day. **Results:** In 8 patients in chronic phase complete hematologic response was achieved; 7 of them showed complete cytogenetic response while major molecular response was documented in 6 patients. In 3 patients with blastic transformation, after a short clinical and hematological response, the signs of blastic crisis was proved after 5, 7 and 8 months. In all of them T315I mutation was documented. Dasatinib therapy was feasible. In one patient pleural effusion grade 2 developed, while in one patient because of lower number of platelet the dose of dasatinib had to be decreased. **Discussion and conclusion:** Dasatinib is very effective in the treatment of Ph+ CML after the imatinib treatment failure. Adverse events were not severe. Treatment was not stopped because of nonhematological adverse events. In patients with blastic transformation treatment control of CML is temporary which allows time to find a suitable bone marrow donor and treatment with allogeneic transplantation.

Ključne riječi: dasatinib, Ph+ chronic myeloid leukemia, second line therapy

UVOD

Dasatinib je inhibitor tirozin kinaze (TKI) koji sprječava vezanje energijom bogatog spoja na proteinski dio enzima tirozin kinaze, inhibirajući tako prijenos signala u jezgru, a time i diobu stanice. Ovaj mehanizam inhibicije izrazit je ponajprije za BCR-ABL tirozin kinazu koja ima ključnu ulogu u patogenezi Philadelphia pozitivne kronične mijeloidne leukemije (Ph + KML) i Philadelphia pozitivne akutne limfoblastične leukemije (Ph+ ALL). Dasatinib je prvi TKI koji je odobren u Europi i SAD-u za liječenje Ph+ KML-a u bilo kojoj fazi bolesti u bolesnika rezistentnih ili intolerantnih na imatinib, kao i u liječenju Ph+ ALL-a. Unatrag 6 mjeseci dasatinib je registrirala Američka agencija za lijekove (engl. *Food and drug administration*; FDA) i Europska medicinska agencija (engl. *European Medicines Agency*; EMA) za prvu liniju liječenja kronične faze Ph+ KML-a. Od lipnja 2010. dasatinib se nalazi na osnovnoj listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) i na popisu je posebno skupih lijekova koji se financiraju izvan bolničkog limita, a za liječenje Ph+ KML-a nakon neuspjeha liječenja imatinibom ili nepodnošenja imatiniba.

Dasatinib je tiazolkarboksimid (slika 1) koji pokazuje izrazitu aktivnost za BCR-ABL fuzijski protein i v-src sarkomski virusni homologni onkogen (SRC kinazu)¹⁻³. Dasatinib je također djelotvoran u inhibiciji aktivnosti drugih onkogenih kinaza, kao što su c-Kit, PDGFR i efrin-A receptor⁴⁻⁶. *In vitro* dasatinib pokazuje 325 puta veću aktivnost za inhibiciju BCR-ABL-a u usporedbi s onom imatiniba^{7,8}. Zato je dasatinib djelotvoran u onih bolesnika u kojih se razvije rezistencija na imatinib, rezistencija koje su posljedica mutacija abl proteina ili rezistencija koja ne ovisi o promjeni abl proteina. Zbog tako velikog antiinhibicijskog učinka na BCR-ABL, dasatinib pokazuje i aktivnost u onih bolesnika kod kojih je rezistencija na imatinib posljedica pojačane ekspresije. Dasatinib je također djelotvoran u svih poznatih mutacija abl proteina, osim u T315I, te pokazuje slabiju djelotvornost u F317L^{9,10}.

U radu su prikazana iskustva liječenja dasatinibom (Sprycel) u Zavodu za hematologiju KBC-a Zagreb.

ISPITANICI I METODE

Ispitanici

Od siječnja 2007. do prosinca 2010. u KBC-u Zagreb liječeno je ukupno 11 bolesnika s KML-om, 8 u kroničnoj fazi i 3 u blastičnoj transformaciji, svi nakon neuspjeha liječenja imatinibom. Svi su bolesnici potpisali informirani pristanak za liječenje dasatinibom. Kliničke značajke bolesnika prikazuje tablica 1.

Dasatinib, inhibitor tirozin kinaze druge generacije, vrlo je djelotvoran u liječenju Ph+ KML-a i danas se primjenjuje u prvoj liniji terapije kronične faze te u liječenju ubrzane faze i blastične transformacije.

Tablica 1. Značajke bolesnika s Ph+ KML-om koji su liječeni dasatinibom

Table 1. Characteristics of patients with Ph+ CML treated with dasatinib

Ukupno bolesnika	11
Spol M/Ž	6/5
Dob (god.) medijan (raspon)	51,5 (31-67)
Dob/Dg* medijan (raspon)	43,9 (23-59)
Faza bolesti (KF/BT)	8/3**
Trajanje Ph+KML-a (mj.) do terapije dasatinibom medijan (raspon)	80,8 (18-167)
Trajanje terapije imatinibom (mj.) medijan (raspon)	44,9 (6-90)
Terapija interferon +/- araC (N°)	5
Praćenje (mj.) medijan (raspon)	22 (5-44)

M = muški; Ž = ženski, KF = kronična faza; BT = blastična kriza
mj = mjeseci; araC = citarabin

*dob bolesnika pri dijagnozi Ph+ KML

**2 bolesnika u mijeloidnoj i 1 bolesnik u limfoidnoj blastičnoj krizi

Metode

Kriteriji za primjenu druge linije terapije

Primjena dasatiniba polazila je od kriterija terapijskog odgovora na prvu liniju terapije prema kriterijima Europske leukemijske grupe (ELN)¹¹ te prisustva uznapredovale faze bolesti. Kriteriji primjene dasatiniba bili su:

- rezistencija na liječenje imatinibom uz dokaze nepovoljnog citogenetičkog odgovora na temelju ELN kriterija¹¹;
- nepodnošljivost liječenja imatinibom, ponajprije razvoj nuspojava stupnja III/IV;

- uznapredovala faza bolesti, ubrzana faza ili blastična kriza u bolesnika koji su prethodno liječeni imatinibom.

Terapijska shema

Terapijska shema prikazana je na slici 2. U bolesnika s Ph+ KML-om prva linija terapije bila je imatinib u dozi od 400 mg/dan (kronična faza) ili 600 do 800 mg/dan (blastična transformacija). Na temelju kriterija neuspjeha liječenja ELN-a¹¹, u bolesnika u kroničnoj fazi liječenja primijenjena

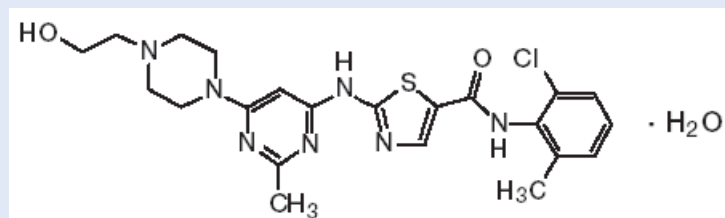
U prvoj liniji terapije doza dasatiniba iznosi 100 mg na dan, a za ubrzanu fazu ili blastičnu transformaciju iznosi 140 mg na dan.

je viša doza imatiniba (600 do 800 mg/dan) najmanje kroz tri mjeseca (slika 2).

Ako su i dalje postojali znaci nesuspjeha na liječenje, u terapiju je umjesto imatiniba uveden dasatinib. U bolesnika u blastičnoj transformaciji na prvi znak ponovne pojave bolesti (hematološki relaps) započeta je terapija dasatinibom.

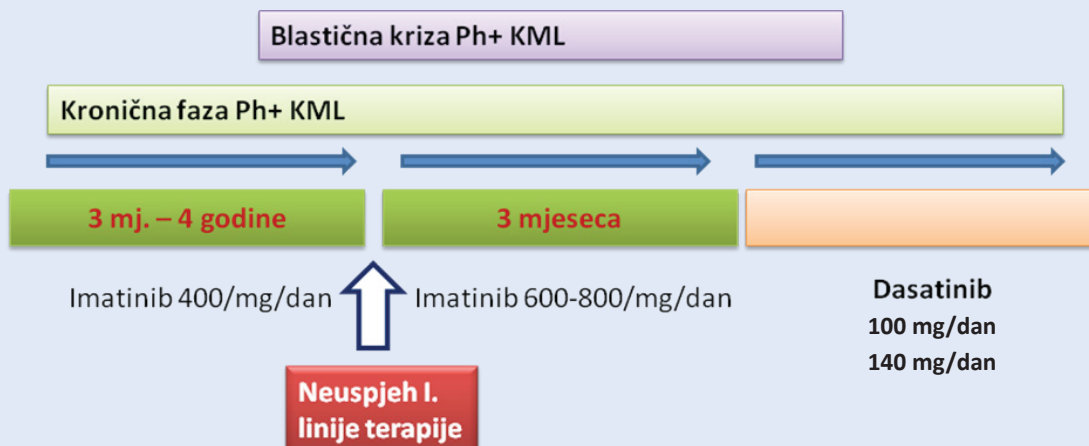
Slika 1. Kemijska struktura dasatiniba (tiazolkarboksimid)

Figure 1. Chemical structure of dasatinib



Slika 2. Terapijska shema u bolesnika koji su liječeni dasatinibom u drugoj liniji

Figure 2. Therapeutic approach in patients treated with dasatinib as a second choice



Doza dasatiniba

Bolesnici u kroničnoj fazi KML-a početno su bili liječeni dasatinibom u dozi od 140 mg/dan jednom dnevno. Na temelju pokazatelja o jednakoj djelotvornosti uz smanjenu toksičnost¹², doza dasatiniba smanjena je na 100 mg/dan. Bolesnici u blastičnoj krizi KML-a liječeni su većom dozom, tj. 140 mg/dan jednom dnevno.

Doza lijeka mogla se smanjiti ili privremeno prekinuti u slučaju toksičnosti i to: u bolesnika s kroničnom fazom KML-a ako su granulociti bili $< 0.5 \times 10^9/L$ ili trombociti $50 \times 10^9/L$ liječenje bi se prekinulo do porasta granulocita $\geq 1.0 \times 10^9/L$ i trombocita $\geq 50 \times 10^9/L$ uz primjenu početne doze liječenja. Ako su trombociti $< 25 \times 10^9/L$ ili se ponovno javi granulocitopenija (granulociti $< 0.5 \times 10^9/L$), liječenje se prekida do porasta granulocita $\geq 1.0 \times 10^9/L$ i trombocita $\geq 50 \times 10^9/L$. Dozu lijeka tada treba smanjiti na 80 mg/dan. U slučaju još jednog pada broja granulocita i/ili trombocita dozu lijeka nakon oporavka treba smanjiti na 50 mg jednom tjedno ili prekinuti liječenje. Primjena pune doze (100 mg/dan) ovisi o brzini oporavka krvotvornog sustava. U ubrzanoj i blastičnoj krizi KML-a, ako su granulociti niži od $0.5 \times 10^9/L$ ili trombociti niži od $10 \times 10^9/L$, a citopenija nije posljedica leukemije, liječenje se prekida dok granulociti nisu $\geq 1 \times 10^9/L$ i trombociti $\geq 20 \times 10^9/L$. U tom slučaju treba primijeniti početnu dozu liječenja. Ako se ponovno javi citopenija, postupa se na isti način kako je gore opisano, samo što nakon oporavka treba primijeniti manju dozu, tj.

100 mg/dan (nakon druge epizode) ili 80 mg/dan jednom dnevno (nakon treće epizode). Ako se radi o citopeniji zbog leukemije, predlaže se povećati dozu dasatiniba na 180 mg/dan. U slučaju nastanka toksičnosti stupnja > 2, predlaže se kratkotrajno prekinuti liječenje do nestanka znakova toksičnosti. U slučaju retencije tekućine i edema, uz prekid doze predlaže se liječenje diureticima i prednison 20 mg/dan kroz 3 dana.

Procjena terapijskog odgovora

Terapijski odgovor procijenjen je na temelju ELN kriterija za terapijski odgovor imatiniba¹¹.

Statistička obrada

Istraživanje je provedeno retrospektivno. U statističkoj obradi korištene su neparametrijske statističke metode. Za procjenu duljine života nakon postavljanja dijagnoze primijenjena je Kaplan-Meierova metoda, a preživljenje je prikazano Kaplan-Meierovom krivuljom^{13,14}. Preživljenje je izračunato kao vrijeme od uključivanja u studiju do smrti iz bilo kojeg razloga.

REZULTATI

Terapijski odgovor na imatinib

Terapijski odgovor na imatinib prikazuje tablica 2. Kompletan citogenetički odgovor, tj. optimalan terapijski odgovor postignut je u 3 bolesnika u kroničnoj fazi i u 2 bolesnika u blastičnoj krizi Ph+ KML-a. No u svih je bolesnika unutar 6 mjeseci došlo do značajnog porasta broja Ph+ stanica, a u bolesnika s blastičnom krizom javila se ponovno tipična klinička i laboratorijska slika blastične transformacije, ista kao i prije liječenja. U ostalih 6 bolesnika nije postignut optimalan terapijski odgovor (tablica 2).

Pet bolesnika u kroničnoj fazi imalo je dodatne kromosomske promjene u Ph+ stanicama. Mutacija abl proteina dokazana je u dva bolesnika; u jedne bolesnice u kroničnoj fazi prije terapije bila je prisutna mutacija Y258H, dok je u bolesnika u blastičnoj krizi nađena mutacija E255K.

Doza dasatiniba

Četiri bolesnika u kroničnoj fazi započelo je liječenje s 2x70 mg/dan (optimalna doza u vrijeme liječenja). Od 10/2007 nastavlja se liječenje u jed-

Nuspojave liječenja najčešće su vezane uz krvotvorni sustav, uglavnom blagog do umjerenog stupnja, a u nekih bolesnika kao komplikacije liječenja opisuju se i izljevi.

nodnevnoj dozi od 100 mg. Svi ostali bolesnici započeli su liječenje s dozom od 100 mg/dan. U 4 bolesnika nije se mijenjala početna doza, dok se u ostalih 7 doza smanjivala uz povremene prekinde zbog nuspojava. Od 7 bolesnika na terapiji u kroničnoj fazi Ph+ KML-a, njih šestoro liječi se dozom od 100 mg/dan, a jedna bolesnica prima 80 mg/dan dasatiniba. Doza dasatiniba za bolesnike u transformaciji KML-a bila je 140 mg jednom dnevno. Sva 3 bolesnika s blastičnom krizom zbog progresije su prekinula liječenje dasatinibom.

Terapijski odgovor na dasatinib

Medijan praćenja bolesnika koji su liječeni dasatinibom je 22 mjeseca, a raspon od 5 do 44 mjeseca. Svih 8 bolesnika u kroničnoj fazi bolesti postiglo je kompletan hematološki odgovor, te njih sedam kompletan citogenetički odgovor (slika 3). Veliki molekularni odgovor dokazan je u 6 bolesnika (QT-PCR na bcr-abl/abl (IS) < 0,1%), od kojih

Tablica 2. Terapijski odgovor na imatinib

Table 2. Imatinib therapeutic response

	Kronična faza	Blastična transformacija
Kompletan citogenetički odgovor - KCO	3	2
Djelomični citogenetički odgovor - PCO	2	0
Mali citogenetički odgovor - MCO	3	0
Bez citogenetičkog odgovora	0	1

je jedan bolesnik postigao kompletan molekularni odgovor (slika 3).

Kod jedne bolesnice s potpunim citogenetičkim i velikim molekularnim odgovorom (bcr-abl/abl < 0,1 %¹⁵) nađena je citogenetička promjena trisomija 8 (+8 kromosom) u Ph-negativnim stanicama. U bolesnika u kojeg nije postignut kompletan citogenetički odgovor, došlo je do progresije bolesti, te je liječenje prekinuto i nastavljeno hidroksiurejom. U ostalih 7 bolesnika na dasatinibu dobar terapijski odgovor održava se i prati od 2 do 4 godine.

Trajanje dobrog terapijskog odgovora s obzirom na fazu bolesti prikazuje slika 4, a preživljenje bolesnika prikazuje slika 5.

U tri bolesnika u blastičnoj transformaciji postignut je povoljan odgovor na liječenje (kompletan hematološki odgovor i neovisnost o transfuzijama trombocita i eritrocita uz dobru kvalitetu života). U jednog od njih citogenetičko praćenje pokazalo je postojanje djelomičnog citogenetskog odgovora (FISH nalaz pozitivnih stanica na Philadelphia kromosom < 35 %). No vrlo brzo u svih je bolesnika došlo do ponovne pojave blastične krize (nakon 5, 7 i 8 mjeseci) i u svih je bolesnika u vrijeme progresije dokazana mutacija T315I.

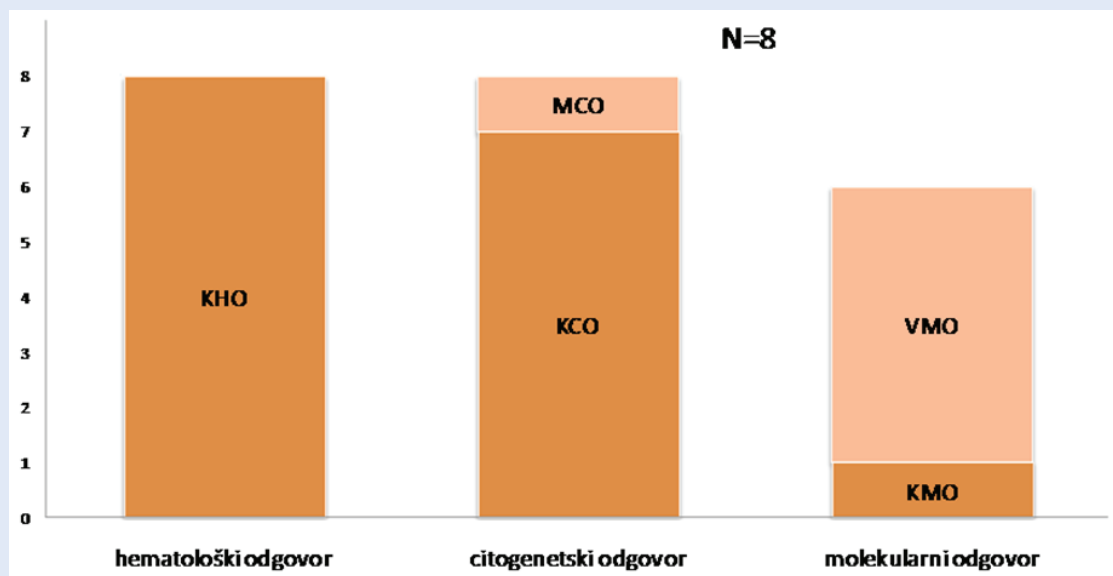
Podnošljivost i toksičnost dasatiniba

U svih bolesnika opažene su hematološke nuspojave, anemija, granulocitopenija i trombocitopenija, uglavnom stupnja I. i II. U dvoje bolesnika razvila se trombocitopenija stupnja III., zbog čega je doza dasatiniba privremeno smanjena. U jednog bolesnika doza dasatiniba još uvijek je niža (80 mg/dan), jer je broj trombocita, iako stabilan, snižen i kreće se u vrijednostima ~ 50x10⁹/L. Od nehematoloških nuspojava u jednog bolesnika u četvrtoj godini liječenja razvio se pleuralni izljev stupnja II. Drugih nuspojava nije zabilježeno.

RASPRAVA

Dasatinib je vrlo djelotvoran u liječenju bolesnika s Ph+ KML-om. Kao TKI druge generacije prvenstveno se koristi u liječenju bolesnika koji razviju rezistenciju na liječenje imatinibom ili koji ne podnose terapiju imatinibom. Klinička djelotvornost u drugoj liniji očituje se dobrim hematološkim i citogenetičkim odgovorom^{15,16}. Odgovor se ne razlikuje u bolesnika s mutacijom ili bez nje, osim za mutaciju T315I^{9,10,17}. Na temelju faze KML-a povoljan citogenetički odgovor postiže se u oko 60 % bolesnika u kroničnoj fazi bolesti, u 30

Slika 3. Terapijski odgovor na temelju kriterija ELN u bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi bolesti
Figure 3. Therapeutic response based on ELN criteria in patients with Ph+ CML in chronic phase



Legenda:

KHO = kompletni hematološki odgovor; MCO = parcijalni citogenetički odgovor; KCO = kompletni citogenetički odgovor; VMO = veliki molekularni odgovor; KMO = kompletni molekularni odgovor.

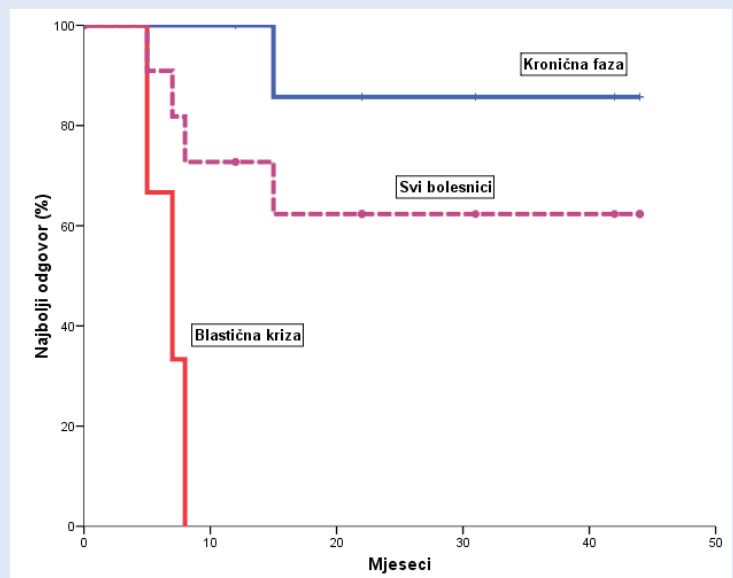
% bolesnika u ubrzanjanoj fazi i u 25 % bolesnika u blastičnoj krizi¹⁸⁻²². Dasatinib je učinkovit i u bolesnika koji nisu odgovorili na nilotinib i obrnuto, nilotinib je djelotvoran u bolesnika koji su liječeni dasatinibom, a nije postignut dobar citogenetički odgovor^{23,24}. Treba naglasiti da dasatinib i nilotinib pokazuju slabiji učinak na pojedine mutacije. Tako je nilotinib djelotvorniji od dasatiniba u bolesnika s F317L mutacijom, a dasatinib bolje djeluje kod mutacija P-petlje i F359V²⁵.

Učinak dasatiniba u uznapredovanoj fazi KML-a privremen je, pa se ne očituje boljim preživljavanjem. Zbog nestabilnosti genoma leukemijskog klonu u toj fazi česte su dodatne kromosomske promjene, što vrlo često dovodi do aktivacije drugog onkogenog signalnog puta na koji inhibitori tirozin kinaze ne djeluju. U bolesnika bez mutacija u ovoj fazi nakon primjene TKI-ja 2. generacije vrlo brzo se razvijaju nove mutacije. Izbor lijeka ne ovisi samo o mutacijama i mogućoj osjetljivosti, već i o profilu neželjenih reakcije i ponajprije pridruženim bolestima²⁶⁻²⁸.

Većina bolesnika na dasatinibu u nekom trenutku liječenja razvije nuspojave. Nuspojave su uglavnom bile blage do umjereno teške. Liječenje je bilo prekinuto zbog nuspojava u 14 % bolesnika u kroničnoj fazi KML-a, u 15 % bolesnika u fazi ubrzanja KML-a, u 15 % bolesnika u mijeloidnoj blastnoj krizi KML-a, u 8 % bolesnika u limfoidnoj blastnoj krizi KML-a i u 8 % bolesnika s Ph+ ALL-om^{29,30}. U ispitivanju optimizacije doze III. faze, stopa prekida liječenja zbog nuspojava u bolesnika u kroničnoj fazi KML-a bila je manja u onih koji su primali dozu od 100 mg jedanput dnevno (8 %), nego u onih koji su primali dozu od 70 mg dvaput dnevno (15 %). Manje se nuspojava opaža ako se lijek primjenjuje u jednoj dozi dnevno³¹. Za bolesnike u kroničnoj fazi bolesti optimalna doza je 100 mg/dan, jer je djelotvornost jednaka kao i za dozu od 140 mg, a učestalost i težina neželjenih reakcija je manja³². Takav pristup liječenju rezultirao je boljim podnošenjem dasatiniba, rjeđim privremenim prekidima ili smanjivanjima doze zbog nuspojava. Od nehematoloških nuspojava u jednog našeg bolesnika opisana je retencija tekućine, odnosno razvoj pleuralnih izljeva. Ostale nehematološke nuspojave, poput proljeva, glavobolja, mučnina, umora, mišićno-koštanog bola, infekcije, povraćanja,

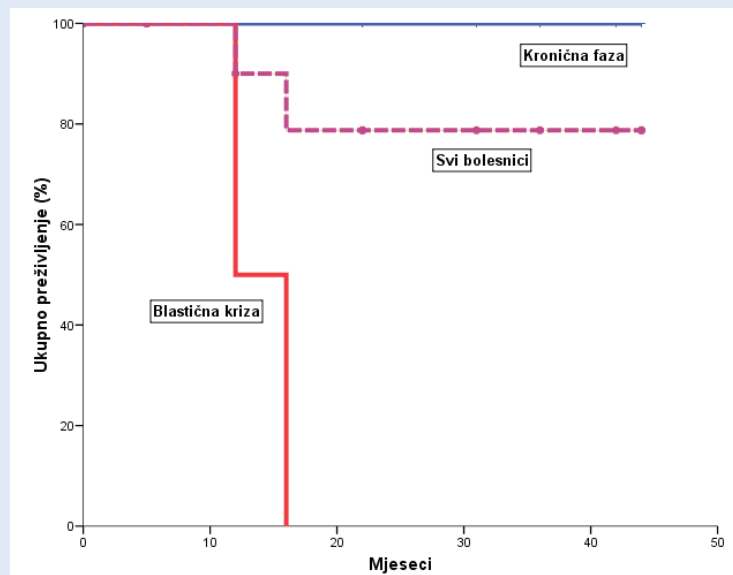
Slika 4. Trajanje terapijskog odgovora na temelju faze Ph+ KML-a. Dvogodišnje trajanje najboljeg odgovora: za kroničnu fazu 86%, za blastičnu transformaciju 0 %, za sve bolesnike 62 %.

Figure 4. Duration of therapeutic response based on Ph+ CML phase. The best response duration: chronic phase 86%, blastic transformation 0 %, for all patients 62 %.



Slika 5. Preživljenje bolesnika s Ph+ KML-om liječenih dasatinibom. Dvogodišnje preživljenje: za kroničnu fazu 100 %, za blastičnu transformaciju 0 %, za sve bolesnike 79 %.

Figure 5. Survival for patients treated with dasatinib. Two-year survival: chronic phase: 100 %; blastic transformation: 0 %; for all patients: 79 %.



nja, kašlja, bola u trbuhu i vrućica, nisu opažene ili su bile izrazito blage. Hematološke nuspojave bile su prisutne u gotovo svih bolesnika. Smanjenjem doze ili privremenim prekidom primjene dasatiniba došlo je da porasta vrijednosti trombocita i leu-

kocita. Samo u jednog bolesnika liječenje je nastavljano smanjenom dozom dasatiniba (80 mg/dan), zbog prisutne trombocitopenije.

Posljednjih se mjeseci dasatinib sve češće koristi u prvoj liniji terapije. U usporedbi s imatinibom, primjena dasatiniba pokazuje značajno veći i brži citogenetički i veliki molekularni odgovor³³. Za očekivati je da će se bolji odgovor očitovati i manjim brojem progresija bolesti u uznapredovanu fazu, a time i boljim preživljenjem.

ZAKLJUČAK

Dasatinib je vrlo djelotvoran u liječenju bolesnika s KML-om nakon neuspjeha liječenja imatinibom. Nehematološke nuspojave u liječenih bolesnika bile su blage i nisu zahtijevale prekid liječenja. Od hematoloških nuspojava najizraženija je bila trombocitopenija. U bolesnika u blastičnoj transformaciji uspjelo se privremeno stabilizirati bolest, odnosno postići hematološku i citološku remisiju, što omogućuje pretraživanje i pronalaženje podobnog davatelja krvotvornih matičnih stanica i liječenje alogenom transplantacijom.

LITERATURA

1. Bristol Myers Squibb Company. Dasatinib (BMS-354825) Oncologic Drug Advisory Committee (ODAC) Briefing Document NDA 21-986 Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/06/briefing/2006-4220-BI-01BristolMyersSquibb-Bacgground.pdf>. Accessed September 11th 2011.
2. Kamath AV, Wang J, Lee FY, Marathe PH. Preclinical pharmacokinetics and in vitro metabolism of dasatinib (BMS-354825): a potent oral multi-targeted kinase inhibitor against SRC and BCR-ABL. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;36:1357-64.
3. Gora-Tybor J, Robak T. Targeted drugs in chronic myeloid leukemia. *Curr Med Chem* 2008;15:3036-51.
4. Lierman E, Michaux L, Beullens E, Pierre P, Marynen P, Cools J et al. FIP1L1-PDGFRalpha D842V, a novel pan-resistant mutant, emerging after treatment of FIP1L1-PDGFRalpha T674I eosinophilic leukemia with single agent sorafenib. *Leukemia*.2009;23:845-51.
5. Sprycel. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb; 2007.
6. Lee F, Fandi A, Voi M. Overcoming kinase resistance in chronic myeloid leukemia. *Int J Biochem Cell Biol* 2008;40:334-43.
7. Okabe S, Tauchi T, Ohyashiki K. Characteristics of dasatinib- and imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia cells. *Clin Cancer Res* 2008;14:6181-6.
8. Verstovsek S. Preclinical and clinical experience with dasatinib in Philadelphia chromosome-negative leukemias and myeloid disorders. *Leuk Res* 2009;33:617-23.
9. Marin D, Milojkovic D, Bua M, de Levallade H, Andreasson C, Sauramba PR et al. The use of dasatinib in chronic myeloid leukemia: some practical considerations. *Clin Leuk* 2007;1:229-33.
10. Giles FJ. New directions in the treatment of imatinib failure and/or resistance. *Semin Hematol* 2009;46:S27-33.
11. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J et al. European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009;27:6041-51.
12. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, Réa D, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:3204-12.
13. Kaplan E, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-80.
14. Dawson B, Trapp RG (eds). *Basic & Clinical biostatistics*. Lange Medical Books/ McGraw-Hill, 2001;211-21.
15. Hochhaus A, Müller MC, Radich J, Branford S, Kantarjian HM, Hanfstein B et al. Dasatinib-associated major molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following imatinib failure: response dynamics and predictive value. *Leukemia* 2009;23:1628-33.
16. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, Rousselot P, Holowiecki J, Jootar S et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood* 2007;109:5143-50.
17. Soverini S, Iacobucci I, Baccarani M, Martinelli G. Targeted therapy and the T315I mutation in Philadelphia-positive leukemias. *Haematologica* 2007;92:437-9.
18. Guillhot F, Apperley J, Kim DW, Bullorsky EO, Baccarani M, Roboz GJ et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patient with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood* 2007;109:4143-50.
19. Cortes J, Rousselot P, Kim DW, Ritchie E, Hamerschlak N, Coutre S et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* 2007;109:3207-13.
20. Ramirez P, DiPersio JF. Therapy options in imatinib failures. *Oncologist* 2008;13:424-34.
21. Baccarani M. New directions in the treatment of patients with chronic myeloid leukemia: introduction. *Semin Hematol* 2009;(2 Suppl 3):1-4.
22. Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, Dorlhiac-Llacer P, Pasquini R, DiPersio J et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. *Blood* 2009;113:6322-9.
23. Agrawal M, Garg RJ, Kantarjian H, Cortes J. Chronic myeloid leukemia in the tyrosine kinase inhibitor era: what is the "best" therapy? *Curr Oncol Rep* 2010;12:302-13.
24. Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G, Kim DW, Bhatia R, Bosly A et al. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia* 2010;24:1299-301.

25. Cortes J, Jabbour E, Kantarjian H, Yin CC, Shan J, O'Brien S et al. Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia after sequential treatment with multiple tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2007;110:4005-11.
26. Quintás-Cardama A, Cortés JE, Kantarjian H. Practical management of toxicities associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;(Suppl 3):82-8.
27. Cony-Makhoul P, Bergeron A, Corm S, Dubruille V, Rea D, Rigal-Huguet F et al. Guidelines for the management of dasatinib (Sprycel)-induced side effects in chronic myelogenous leukemia and Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemias. *Bull Cancer* 2008;95:805-11.
28. Quintás-Cardama A, De Souza Santos FP, Kantarjian H, O'Brien S, Faderl S, Awais A et al. Dynamics and management of cytopenias associated with dasatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure. *Cancer* 2009;115:3935-43.
29. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006;354:2531-41.
30. Ottmann OG, Pfeifer H. First-line treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia in adults. *Curr Opin Oncol* 2009;(Suppl 1):43-6.
31. Wong SF. New dosing schedules of dasatinib for CML and adverse event management. *J Hemat Oncol* 2009;2:1-9.
32. Bryant G. A once-daily dasatinib dosing strategy for chronic myeloid leukemia. *Clin J Oncol Nurs* 2009;13:316-23.
33. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2260-70.