

Imatinib mesilat u liječenju relapsa kronične mijeloične leukemije nakon transplantacije alogenih krvotvornih matičnih stanica – prikaz bolesnika

Imatinib mesylat in the treatment of chronic myeloid leukemia relapse after allogeneic stem cell transplantation – case report

Marijo Vodanović^{1*}, Ranka Serventi-Seiwerth¹, Dubravka Sertić¹, Sanja Davidović², Renato Zadro², Vinko Bogdanić¹, Dražen Pulanić¹, Boris Labar¹

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

²Zavod za laboratorijsku dijagnostiku,
KBC Zagreb, Zagreb

Primljeno: 12. 9. 2011.

Prihvaćeno: 18. 11. 2011.

Adresa za dopisivanje:

***Marijo Vodanović, dr. med.**

Zavod za hematologiju,

Klinika za unutarnje bolesti,

KBC Zagreb

Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

e-mail: mvodanovic81@yahoo.com

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

Sažetak. Cilj: U radu je prikazan slučaj bolesnika s Philadelphia pozitivnom kroničnom mijeloičnom leukemijom koji je liječen imatinibom zbog relapsa nakon transplantacije alogenih krvotvornih matičnih stanica. **Prikaz slučaja:** Deset godina nakon alogene transplantacije u bolesnika s Philadelphia+ kroničnom mijeloičnom leukemijom utvrđen je relaps bolesti. U terapiju je uveden imatinib u dozi 400 mg/dan. Nakon 6 mjeseci liječenja postignuta je hematološka i citogenetička remisija bolesti, uz veliki molekularni odgovor. Ispitivanje kimerizma određivanjem spolnih kromosoma (davatelj sestra) nađen je samo ženski kariotip, što govori u prilog ponovnoj uspostavi funkcije davateljeve hematopoeze. **Rasprava i zaključak:** Inhibitori tirozin kinaze danas predstavljaju vrlo djelotvoran terapijski pristup u bolesnika s Philadelphia pozitivnom kroničnom mijeloičnom leukemijom. Liječenje je i učinkovito uz dobru kontrolu bolesti i odličnu kvalitetu života i u bolesnika u kojih transplantacijom alogenih krvotvornih matičnih stanica nije moguće dobro kontrolirati bolest.

Ključne riječi: alogena transplantacija, imatinib, Ph+ kronična mijeloična leukemija

Abstract. Aim: We present a case of a patient with a Philadelphia positive chronic myeloid leukemia treated with imatinib because of relapse after allogeneic stem cell transplantation.

Case report: Ten years after allogeneic stem cell transplantation in a patient with Philadelphia positive chronic myeloid leukemia relapse was documented. Therapy with imatinib in a dose of 400 mg/day was started. Hematologic and cytogenetic remission with a good molecular response was documented 6 months after therapy. Cytogenetic analysis was performed to evaluate chimerisms, however all cells had a normal female karyotype (the donor was the patient's sister). These findings confirm the restoration of donor hematopoiesis. **Discussion and conclusion:** Tyrosine kinase inhibitors are very effective drugs in controlling Philadelphia positive chronic myeloid leukemia. Therapy is also effective in controlling the disease in patients with disease relapse after allogeneic stem cell transplantation.

Key words: allogeneic stem cell transplantation, imatinib, Philadelphia positive chronic myeloid leukemia

UVOD

Inhibitori tirozin kinaze (TKI) prve (imatinib) i druge generacije (bosutinib, dasatinib i nilotinib) predstavljaju djelotvornu, standardnu terapiju Philadelphia pozitivne kronične mijeloične leukemije (KML)^{1,2}. Imatinib je danas prva linija terapije, dok se inhibitori druge generacije primjenjuju u slučaju nepodnošljivosti ili rezistencije na imatinib, te progresije bolesti u ubranu (akcelerirajuću) fazu ili blastičnu krizu KML-a². Inhibitori tirozin kinaze su djelotvorni i u bolesnika s relapsom KML-a nakon liječenja transplantacijom alogenih matičnih stanica (alo-HSCT), ponajprije u onih bolesnika koji ranije nisu primali TKI³. U ovom radu prikazan je bolesnik s KML-om liječen imatinibom zbog relapsa KML-a nakon alo-HSCT-a.

PRIKAZ BOLESNIKA

U travnju 1998. godine 17-godišnjem bolesniku G. M. postavljena je dijagnoza Philadelphia (Ph) pozitivnog KML-a. Nakon kratkotrajnog liječenja hidroksiurejom, u rujnu 1998. godine provedeno je liječenje alo-HSCT-om od srodnog podudarnog davatelja (sestra). Priprema za transplantaciju provedena je standardnim mijeloablativnim postupkom (busulfan 16 mg/kg + ciklofosamid 120 mg/kg)^{4,5}. Zbog velike ABO nepodudarnosti između primatelja i davatelja, prije same transfuzije matičnih stanica u primatelja je provedena izmjena plazme. Plazmaferozom se značajno umanjio titar protutijela na antigene transplantiranih eritrocita i time spriječila hemolitička reakcija nepo-

sredno nakon transplantacije. U ranom poslije-transplantacijskom tijeku nije opažena ni jedna ozbiljnija komplikacija. U bolesnika nije bilo ni kliničkih ni laboratorijskih znakova za akutnu ili kroničnu reakciju transplantata protiv primatelja (engl. *Graft-versus-host disease* – GvHD). Tri mjeseca nakon transplantacije bolesnik je bio u kompletnoj hematološkoj, citogenetičkoj i molekularnoj remisiji. Nalaz kimerizma spolnih hormona pokazuje da su hematopoetske stanice u bolesnika 100 % ženskog podrijetla (XX), tj. da su stanice

Kasni relaps Ph+ KML-a opisuje se u oko 5 % bolesnika koji su liječeni alogenom transplantacijom. U bolesnika s relapsom Ph+ KML-a nakon alogene transplantacije, inhibitori tirozin kinaze postižu vrlo djelotvoran terapijski učinak. U bolesnika s drugom kroničnom fazom primjenom inhibitora tirozin kinaze postiže se u pravilu velik molekularni odgovor.

sestre – davateljice. Bolesnik je redovito ambulantno praćen i nalazi su do prosinca 2008. godine pokazivali kompletnu hematološku remisiju bolesti. U veljači i ožujku 2009. (11 godina kasnije) pregled krvne slike ukazuje na relaps bolesti, tj. nalazi ukazuju na drugu kroničnu fazu KML-a (tablica 1). Nalaz fluorescentne *in situ* hibridizacije (FISH) pokazuje da je 94 % stanica pozitivno (slika 1) na prijepis bcr-abl (karakterističan za KML). Nije utvrđeno novih citogenetičkih promjena, a kvantitativni RT-PCR također je potvrdio prisustvo BCR/ABL prijepisa, koji je iznosio 36,9 %⁶. Odmah

Tablica 1. Laboratorijski pokazatelji krvne slike i trombocita

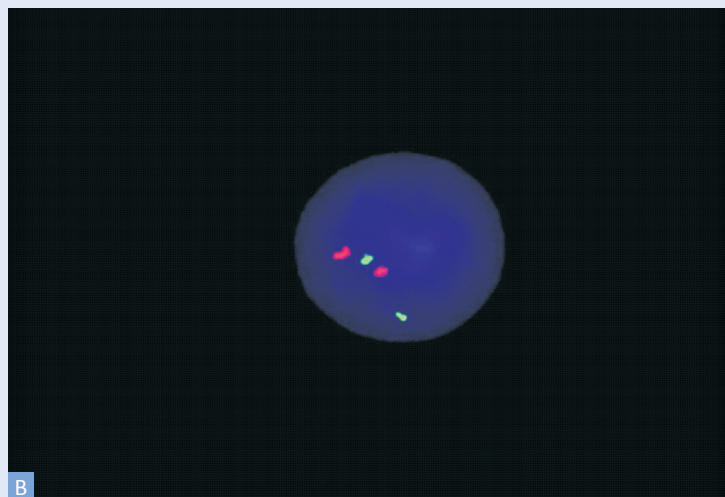
Table 1. Haematological response to imatinib treatment in the period from 03/2009 to 02/2011

	03/2009	04/2009	05/2009	06/2009	03/2010	02/2011
Hemoglobin (g/L)	117	131	112	120	124	144
Leukociti x 10 ⁹ /L	107.3	66.3	4.5	4.7	5.5	5.6
Granulociti (Nsg + sg) %	26+31	18+42	53	50	48.20	49
Limfociti %	5	9	38	40	41.70	39
Monociti %	2	4	9	10	10.10	12
Meta+mijelociti %	16	19	0	0	0	0
	18+2	9	0	0	0	0
Trombociti x10 ⁹ /L	250.000	293.000	182.000	243.000	230.000	233.000

Referentne vrijednosti: Leukociti 3.4 – 9.7 x 10⁹/L; granulociti nesegmentirani 0-2 %; granulociti segmentirani 44-72 %; limfociti 20-46 %; monociti 2-12 %; metamijelociti 0; mijelociti 0; trombociti 158 – 424 x 10⁹/L;

Slika 1. A) Philadelphia kromosom prisutan u nalazu FISH-a 11 godina nakon remisije (ožujak 2009.); B) Negativni FISH nalaz šest mjeseci kasnije (rujan 2009.).

Figure 1. A) Philadelphia chromosome positive FISH results eleven years after remission (March 2009); B) Negative FISH results six month later (September 2009).



se započne liječenje imatinibom u dnevnoj dozi od 400 mg. Nakon dva mjeseca liječenja postignut je kompletni hematološki odgovor (tablica 1), a nakon 3 mjeseca nalazi hemoglobina, broja leukocita i trombocita te diferencijalne bijele krvne slike bili su unutar referentnih vrijednosti (tablica 1). Daljnje ambulantno praćenje (03/2010 i 02/2011) također pokazuju uredan nalaz kompletne krvne slike. Nalaz FISH-a u rujnu 2009. nije ukazivao na prisustvo stanica s Ph kromosomom (slika 1).

Istodobno analiza kimerizma na temelju spolnog kariotipa pokazuje da 100 % hematopoetskih stanica sadrži dva XX kromosoma, tj. da su podrijetlom od davateljice (slika 2).

Godinu dana nakon početka liječenja imatinibom, kvantitativnim RT-PCR-om utvrđen je značajan pad prijepisa *bcr/abl* na vrijednosti od 0,0008 % IS. Prema kriterijima koji definiraju odgovor za liječenje KML-a⁷, u bolesnika je postignut veliki molekularni odgovor (slika 3). Kontrolni nalaz krvne slike i dalje je unutar referentnih vrijednosti (tablica 1).

RASPRAVA

Alogena transplantacija predstavlja i dalje jedinu metodu liječenja kojom se može postići izlječenje Ph(+) KML-a⁸. Iako vrlo učinkovita, transplantacija se, zbog visoke toksičnosti i smrtnosti, više ne koristi kao prva linija terapije. Ozbiljne komplikacije, ponajprije GvHD, te gljivične, virusne i bakterijske infekcije, praćene su visokim letalnim ishodom. Usto, kasne komplikacije transplantacije značajno mijenjaju kvalitetu života liječenih bolesnika⁹⁻¹¹. No i nakon alogene transplantacije dolazi do relapsa KML-a koji se opisuje u oko 10 – 20 % bolesnika. Za liječenje relapsa primjenjuje se transfuzija davateljevih imunokompetentnih stanica, koje posreduju imuni antileukemijski učinak nazvan graft-versus-leukemia (GvL) reakcija. Na početku se koristila mješavina stanica iz periferne krvi, tzv. *buffy coat*. Učinak imunokompetentnih stanica može se pojačati primjenom citokina interleukina-2 (IL2) koji aktivira T-limfocite. No, uvijek treba imati na umu i neželjeni učinak primjene imunokompetentnih stanica koje uz GvL posreduju i GvHD. Najbolji terapijski odgovor primjene nepročišćenih stanica periferne krvi postignut je u bolesnika s relativno malom leukemijskom masom, tj. u bolesnika s citogenetičkim relapsom¹²⁻¹⁵.

Dobar učinak i kontrolu bolesti u oko trećine bolesnika s relapsom KML-a nakon alogene transplantacije postiže se primjenom interferona alfa-2a (IFN- α). Primjena imunokompetentnih stanica s ili bez IFN- α nije tako uspješna u bolesnika s relapsom i kliničkim znakovima ubrzane faze ili blastične krize¹⁶⁻¹⁸, stoga se ovaj vid liječenja koristi u bolesnika u kroničnoj fazi KML-a, dok se za bolesnike u uznapredovanoj fazi predlaže druga transplantacija¹⁹⁻²⁰. U novije vrijeme umjesto nepročišćenih stanica periferne krvi primjenjuje se infuzija davateljevih limfocita (engl. *donor lymph*

hocyte infusion – DLI). U bolesnika s relapsom nakon alo-HSCT-a u kroničnoj fazi KML-a kompletna citogenetička remisija postiže se u oko 80 % slučajeva. Manipulacijom, tj. smanjenjem količine limfocita, mijenja se brzina terapijskog odgovora, no učestalost teškog oblika GvHD-a također je značajno manja^{21,22}.

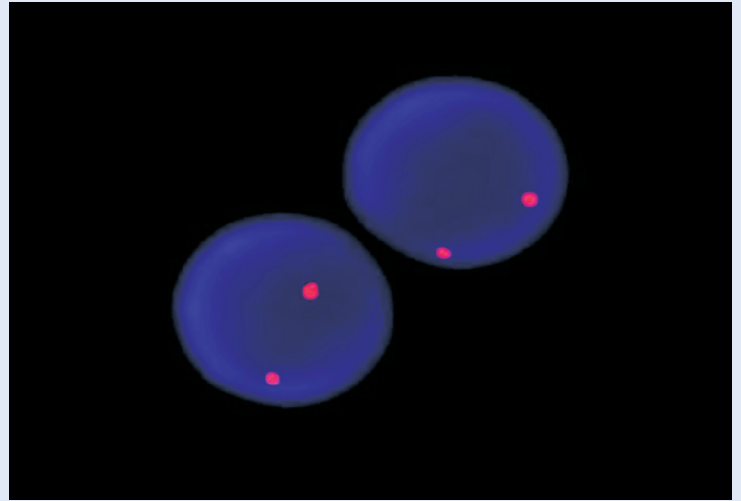
Primjena inhibitora tirozin kinaze značajno je promijenila strategiju liječenja KML-a. Tako je imatinib danas prva linija terapije bolesnika s KML-om u kroničnoj fazi^{2,23,24}. U bolesnika u kojih se razvije rezistencija na imatinib, ili se njegova primjena teško podnosi, primjenjuju se inhibitori 2. generacije, dasatinib i nilotinib²⁵⁻²⁸. U uznapredovanoj fazi bolesti, tj. ubrzanj fazi i blastičnoj krizi, inhibitori tirozin kinaze također su terapija izbora početne faze liječenja²⁹. Alogena transplantacija danas se primjenjuje isključivo u onih bolesnika koji razvijaju rezistenciju na liječenje inhibitorima tirozin kinaze (točkasta mutacija T315I BCR-ABL bje-lančevine) i u bolesnika s uznapredovanom fazom bolesti³⁰.

Malo je pokazatelja o načinu liječenja bolesnika s KML-om u relapsu nakon alogene transplantacije. Prije ere inhibitora tirozin kinaze, u ovog bolesnika provelo bi se liječenje infuzijom davateljevih limfocita. I sada je prijedlog liječenja pretpostavljao primjenu davateljevih limfocita. No, iako u kroničnoj fazi KML-a, broj leukocita, a time i tumorska masa, u bolesnika su bili značajno povećani. U takvoj situaciji infuzija davateljevih limfocita najčešće ne pokazuje dobar učinak. Stoga je u liječenje uveden imatinib u dozi od 400 mg/dan, uz pretpostavku da se nakon postignute kompletne hematološke remisije primjeni infuzija davateljevih limfocita. No, imatinibom je vrlo brzo postignut kompletan hematološki, kompletan citogenetički i veliki molekularni odgovor. Nalaz kimerizma ukazivao je na to da su stanice koštane srži 100 % davateljevog podrijetla. U toj situaciji primjena davateljevih limfocita, kako bi se kontrolirala bolest i uspostavio kompletan kimerizam, više nije bila potrebna. Sličan tijek i terapijski odgovor u bolesnika GM opisan je i u literaturi^{30,31}.

DLI pokazuje slabu učinkovitost u ubrzanj i blastičnoj krizi. Komplikacije primjene DLI-ja su GvHD, aplazija koštane srži i infekcije. Nadalje,

Slika 2. Određivanje spolnog kromatina FISH metodom (rujan 2009.) pokazao je postojanje samo ženskog kariotipa (46XX)

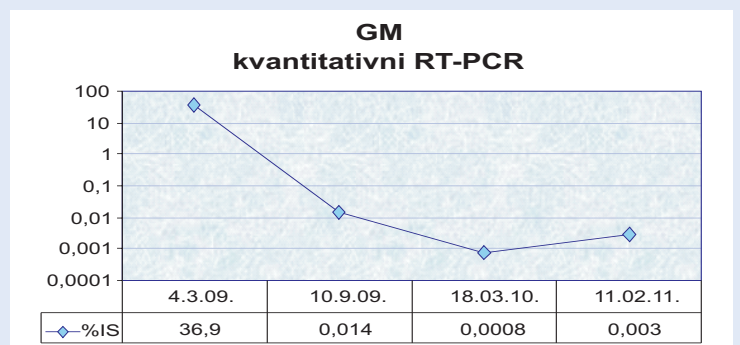
Figure 2. Donor chimerism (XX) 6 months after treatment with imatinib – FISH analysis



DLI je slabije djelotvoran u bolesnika koji su prethodno razvili GVHD, nakon alo-HSCT-a. U bolesnika u kroničnoj fazi, ubrzanj fazi i blastičnoj krizi, koji nisu prethodno postigli dobar terapijski odgovor na liječenje DLI ± IFNα-2a, pokušano je liječenje imatinibom. Rezultati su bili vrlo ohrabrujući, tj. sveukupni kompletni hematološki odgovor postignut je u preko 80 % bolesnika, od čega čak u 95 % njih u kroničnoj fazi. Kompletni citogenetički odgovor postignut je u 60 % bolesnika u kroničnoj fazi, a skoro polovina bolesnika u akceleri-rajućoj fazi (48 %) postiglo je također kompletan citogenetički odgovor uz 86 % dvogodišnje preživljenje. Liječenje imatinibom primjenjuje se kod bolesnika s kroničnim GvHD-om^{32,33}. Bolesnici liječeni kombinacijom DLI + TKI brže postižu molekularni odgovor.

Slika 3. Kvantitativni PCR ukazuje na velik molekularni odgovor, tj. redukciju leukemijske mase KML-a za više od 3 log-a (0,001)

Figure 3. Quantitative RT-PCR (real time polymerase chain reaction) in the period of monitoring the molecular response 03/2009 to 02/2011.



larnu remisiju, nego kada su liječeni pojedinačno s DLI ili TKI. Imatinib reducira ukupni volumen klonskih leukemičnih stanica, dok DLI posreduje učinak GvL-a, čija je djelotvornost veća, ako je tumorska masa manja. Isto tako imatinib može reducirati bolest do razine koju nije moguće dokazati molekularnim metodama³⁴.

Prognoza u bolesnika s kompletnim citogenetičkim i velikim molekularnim odgovorom je odlična i za očekivati je dugo preživljenje bez znakova bolesti ili njene progresije³⁵. Stoga u ovom trenutku treba nastaviti liječenje imatinibom. U slučaju nepodnošljivosti ili rezistencije na imatinib, te progresije bolesti, treba primijeniti drugu liniju TKI. U slučaju indikacije za ponovno liječenje alogenom transplantacijom (neuspjeh odgovora na drugu liniju inhibitora tirozin kinaze, ubrzana faza ili blastična kriza, rezistencija na TKI, prisustvo točkaste mutacije T315I), predlaže se liječenje matičnim stanicama od drugog davatelja, jer se između stanica sestre i bolesnika razvio fenomen imunološke tolerancije. U tom slučaju više ne postoji antileukemijski učinak davateljevih stanica. Tomu u prilog govori i ponovna pojava stanica davateljice nakon terapije imatinibom.

U daljnjem praćenju bolesnika cilj je procjenjivati veličinu ostatne bolesti molekularnim metodama, ponajprije kvantitativnim PCR-om. U slučaju porasta bcr-abl prijepisa potvrđeno nalazima u dva navrata unutar mjesec dana treba procijeniti mogućnost nastanka točkastih mutacija, a time i rezistenciju na imatinib, i primijeniti TKI 2. generacije. Na temelju odgovora na TKI 2. generacije, postavlja se pitanje treba li i kada provesti liječenje drugom transplantacijom.

ZAKLJUČAK

Inhibitori tirozin kinaze predstavljaju standardnu prvu liniju liječenja KML-a. Imatinib pokazuje dobru djelotvornost i učinkovitost u liječenju relapsa kronične faze KML-a nakon alo-HSCT-a. Primjenom imatiniba postignut je kompletan hematološki i citogenetički odgovor, te veliki molekularni odgovor. U primatelja je potvrđen 100 %-tni kimerizam stanica koštane srži, tj. ponovno je uspostavljen kimerizam davateljevog fenotipa stanica krvotvornog sustava. Bolesnik je imatinib dobro podnosio uz prihvatljivu toksičnost.

LITERATURA

1. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia – Advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003;349:1451-64.
2. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J et al. Chronic Myeloid leukemia: An Update of Concepts and management Recommendations of European Leukemia Net. *J Clin Oncol* 2009;27:6041-51.
3. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes JE, Giralto SA, Rios MB, Shan J et al. Imatinib mesylate therapy for relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2002;100:1590-5.
4. Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood* 1987;70:1382-8.
5. Santos GW. Busulfan and cyclophosphamide versus cyclophosphamide and total body irradiation for marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia—a review. *Leuk Lymphoma* 1993;(Suppl):201-4.
6. Cross NC, Feng L, Chase A, Bungey J, Huges TP, Goldman JM. Competitive polymerase chain reaction to the number of BCR-ABL transcripts in chronic myeloid leukemia patients after bone marrow transplantation. *Blood* 1993;82:1929-36.
7. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2006;108:1809-20.
8. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;340:1330-40.
9. Barrett AJ, Locatelli F, Treleaven JG, Gratwohl A, Szydlo R, Zwaan FE. Second transplants for leukemic relapse after bone marrow transplantation: High early mortality but favourable effect of chronic GVHD on continued remission. *Br J Haematol* 1991;79:567-74.
10. Arcese W, Goldman JM, D'Arcangelo E, Schattenberg A, Nardi A, Apperley JF et al. Outcome for patients who relapse after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: Chronic Leukemia Working Party: European Bone Marrow Transplantation Group. *Blood* 1993;82:3211-9.
11. Sanders JE, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, McGuffin R, Storb R et al. Second marrow transplants in patients with leukemia who relapse after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1988;3:11.
12. Kumar L. Chronic myeloid leukemia. Management of relapse after allogeneic bone marrow transplantation. *Leuk Lymphoma* 1993;10:165-71.
13. Tsuzuki M, Maruyama F, Kojima H, Ezaki K, Hirano M. Donor buffy coat infusions for a patient with myelodysplastic syndrome who relapsed allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:487-9.
14. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients: European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party Chronic Leukemia. *Blood* 1995;86:2041-50.
15. Collins RH, Shpilberg O, Drobyski WR, Porter DL, Giralto S, Champlin R et al. Donor leukocyte infusions in 140

- patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1997;15:433-44.
16. Pignaux A, Devergie A, Pochitaloff M, Rio B, Archimbaud E, Cahn JY et al. Recombinant alpha-interferon as treatment for chronic myelogenous leukemia in relapse after allogeneic bone marrow transplantation: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:819-24.
 17. Steegmann JL, Casado LF, Tomas JF, Sanz-Rodriguez C, Granados E, de la Camara R et al. Interferon alpha for chronic myeloid leukemia relapsing after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:483-8.
 18. Posthuma EF, Marijt EW, Barge RM, van Soest RA, Baas IO, Starrenburg CW et al. Alpha-interferon with very-low-dose donor lymphocyte infusion for hematologic or cytogenetic relapse of chronic myeloid leukemia induces rapid and durable complete remissions and is associated with acceptable graft-versus-host disease. *Bio Blood Marrow Transplant* 2004;10:204-11.
 19. Barrett AJ, Locatelli F, Treleaven JG, Gratwohl A, Szydlo R, Zwaan FE. Second transplants for leukemic relapse after bone marrow transplantation: High early mortality but favourable effect of chronic GVHD on continued remission. *Br J Haematol* 1991;79:567-74.
 20. Mrcic M, Horowitz MM, Atkinson K, Biggs JC, Champlin RE, Ehninger G et al. Second HLA identical sibling transplants for leukemia recurrence. *Bone Marrow Transplant* 1992;9:269-75.
 21. Michallet AS, Nicolini F, Fürst S, Le QH, Dubois V, Hayette S et al. Outcome and long-term follow-up of alloreactive donor lymphocyte infusions given for relapse after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantations (HSCT). *Bone Marrow Transplant* 2005;35:601-8.
 22. Goldman JM. Treatment strategies for CML. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22:303-13.
 23. Wassmann B, Klein SA, Scheuring U, Pfeifer H, Martin H, Gschaidmeier H et al. Haematologic and cytogenetic remission by STI571 (Gleevec) in a patient relapsing with accelerated phase CML after second allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:721-4.
 24. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, Apperley JF, Lipton JH, Goldberg SL et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008;22:1200-6.
 25. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimeina G, Palandri F et al. 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;110:3540-6.
 26. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C et al. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2251-9.
 27. 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 Eng J Med* 2010;362:2260-70.
 28. Kantarjian HM, Cortes J, O' Brien S, Giles FJ, Albitar M, Rios MB et al. Imatinib mesylat (STI571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase. *Blood* 2002;99:3547-53.
 29. Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, Breeden M, Garcia-Manero G, O'Brien S et al. Characteristics and outcome of patients with chronic myeloid leukemia and T3151 mutation following failure of imatinib mesylate therapy. *Blood* 2008;112:53-5.
 30. Olavarria E, Craddock C, Dazzi F, Marin D, Marktel S, Apperley JF et al. Imatinib mesylate (STI571) in the treatment of relapse of chronic myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002;99:3861-3.
 31. Olavarria E, Ottmann OG, Deininger M, Clark RE, Bandini G, Lipton J et al. For the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group of Bone and Marrow Transplantation (EBMT). Response to imatinib in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2003;17:1707-12.
 32. Savani BN, Montero A, Kurlander R, Childs R, Hensel N, Barrett AJ. Imatinib synergizes with donor lymphocyte infusions to achieve rapid molecular remission of CML relapsing after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2005;36:1009-15.
 33. Dazzi F, Szydlo RM, Craddock C, Cross NC, Kaeda J, Chasse A et al. Comparison of single-dose and escalating – dose regimens of donor lymphocyte infusion for relapse after allografting for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000;95:67-71.
 34. Apperley J. Managing the Patient with Chronic Myeloid Leukemia Through and After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:226-32.
 35. DeAngelo DJ, Hochberg EP, Alyea EP, Longtine J, Lee S, Galinsky I et al. Extended Follow-up of Patients Treated with Imatinib Mesylate (Gleevec) for Chronic Myelogenous Leukemia Relapse after Allogeneic Transplantation: Durable Cytogenetic Remission and Conversion to Complete Donor Chimerism without Graft-versus-Host Disease. *Clin Cancer Res* 2004;10:5065-71.