

Strokovni prispevek/Professional article

NAŠE IZKUŠNJE PRI ZDRAVLJENJU KRONIČNE MIELOIČNE LEVKEMIJE Z IMATINIB MESILATOM

OUR EXPERIENCE IN TREATMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA WITH IMATINIB MESYLATE

Marjana Glaser, Tatjana Grmek-Zemljič, Peter Borin

Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo, Klinični oddelek za interno medicino, Učna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prispelo 2003-08-04, sprejeto 2003-12-01; ZDRAV VESTN 2004; 73: 207-10

Ključne besede: kronična mieloična levkemija; tirozin kinaza; imatinib mesilat; Glivec®

Izvleček – Izhodišča. Kronična mieloična levkemija je klonška krvna rakava bolezen, ki poteka skozi tri obdobja, v katerih postajajo levkemične celice vse bolj odporne na zdravljenje, zato bolniki umrejo s sliko akutne levkemije. Za bolezen značilno se pojavi kromosom Philadelphia, ki je posledica translokacije dolgih krakov kromosomov 9 in 22. Molekulna posledica translokacije je nastanek fuzijskega proteina BCR-ABL, ki ima lastnosti encima tirozin kinaze in povzroči maligno preobrazbo v levkemijo. Imatinib mesilat (Glivec®) je prvo sintetizirano zdravilo, ki ustavi delovanje tega encima.

Bolniki in rezultati. Prikazanih je 9 bolnikov s kronično mieloično levkemijo, ki so bili zdravljeni z imatinibom od leta 2000 do sedaj. Trije bolniki so bili v kronični fazi, dva v pospešeni in štirje v blastni preobrazbi. Povprečna starost bolnikov je bila 59 let, povprečni čas trajanja od ugotovitve do zdravljenja z imatinibom pa 57,75 meseca. Vsi bolniki so bili prej zdravljeni z interferonom in/ali hidroksiureo. Začetni odmerek imatiniba je bil 600 mg. Bolniki so bili zdravljeni od 2,5 do 28 mesecev. Pri treh v kronični fazi smo ugotovili popoln citogenetski odgovor, pri dveh v blastni preobrazbi delni citogenetski odgovor, pri vseh pa hematološki odgovor. Štirje bolniki v blastni preobrazbi so v času zdravljenja umrli. Sedem bolnikov je imelo blage stranske učinke zdravljenja.

Zaključki. Imatinib se veže na vezavno mesto za ATP na BCR-ABL fuzijskem proteinu. Na ta način prepreči fosforilacijo substrata in zaustavi maligno transformacijo celic. Zdravilo deluje v vseh treh fazah bolezni, ni pa specifično. Blokira tudi delovanje c-KIT in iz trombocitov izhajajoči rastni faktor, ne pa drugih kinaz. Imatinib je sredstvo izbire pri vseh bolnikih z novo ugotovljeno kronično obliko bolezni, v kliničnem testiranju pa je tudi njegova uporaba pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic. Bolniki zdravljeni na splošno dobro prenašajo, pojavijo se blagi stranski učinki, lahko pa se pojavi tudi neodzivnost na zdravilo.

Key words: chronic myeloid leukemia; tyrosine kinase; imatinib mesylate; Glivec®

Abstract – Background. Chronic myeloid leukemia is a clonal disease of hematopoietic stem cell which progresses through three phases. During progression, leukemic cells become therapy resistant and patients die of acute leukemia. Disease specific is the presence of Philadelphia chromosome, the result of reciprocal translocation between the chromosomes 9 and 22. The molecular consequence of this translocation is the BCR-ABL fusion protein with tyrosine kinase activity which induces malignant transformation to leukemia. Imatinib mesylate (Glivec®) is the first sintetised drug with tyrosine kinase blocking activity.

Patients and results. We represent 9 patients with chronic myeloid leukemia who were treated with imatinib from 2000 till now. Three of them were in chronic phase, two in accelerated phase and four in blast crisis. The average age was 59 years while the average time from the disease onset till imatinib treatment was 57.77 months. All of them were previously treated with interferon and/or hydroxyurea. The initial dose of imatinib was 600 mg. The patients were treated from the period ranging from 2.5 till 28 months. Three of them in chronic phase showed complete cytogenetic, two in blastic phase partial cytogenetic remission and all of them showed complete hematologic remission. Four patients in blastic crisis died during the therapy. Seven of them showed mild side effects.

Conclusions. Imatinib binds to the ATP binding site on BCR-ABL fusion protein and inhibits the phosphorylation of substrate and subsequent by inhibits malignant cell transformation. The drug is active in all three phases of the disease. In addition, it inhibits also platelet derived growth factor and c-KIT. However it is inactive against other tyrosine kinases. Imatinib is now treatment of choice in all patients in chronic phase of the disease and is in clinical testing in patients in transplantation programme. It is well tolerated although in most cases mild dose dependent side effects can be seen and drug resistance can develop.

Uvod

Kronična mieloična levkemija (KML) je klonska mieloproliferativna bolezen, ki izvira iz ene same maligno spremenjene matične celice (1). Potomke matične celice proliferirajo mesece in leta, bolezen pa ugotovimo po navadi ob pregledu krvne slike, kjer ugotovimo zvečano število levkocitov z značilnimi spremembami v diferencialni krvni sliki (1).

Za KML je značilen potek v treh obdobjih, v katerih postanejo levkemične celice vse bolj odporne na zdravljenje. Bolezen se konča v blastni preobrazbi, ki se kaže s sliko akutne levkemije (1). Pri večini bolnikov ugotovimo bolezen v »stabilnem« ali kroničnem obdobju, ki traja okoli 4 do 5 let. V tem obdobju bolniki nimajo posebnih težav, razen da hujšajo ali si otipljejo povečano vranico. Mieloične celice imajo še normalno sposobnost diferenciacije (1). V drugem obdobju pospešenega poteka - metamorfoze, ki traja do enega leta, se pojavlja vse več blastnih celic v kostnem mozgu in v krvi. Zadnje obdobje je blastna preobrazba, ki poteka kot akutna levkemija. Blastne celice izgubijo sposobnost diferenciacije in bolniki po 3 do 6 mesecih umrejo (1).

KML je danes tudi klinični model za citogenetsko in molekularno spremljanje in zdravljenje malignih bolezni, saj je bila to prva levkemija, pri kateri so pri 90% bolnikov leta 1960 dokazali aberacijo kromosoma Philadelphia (Ph). Nastanek tega kromosoma je povezan z recipročno translokacijo dolgih krakov kromosomov 9 in 22 (t(9;22)(q34;q11), zaradi česar nastane dva himerna gena: BCR-ABL na kromosomu 22 in ABL-BCR na kromosomu 9. Posledica združitve BCR-ABL je nastanek onkoproteina teže 210kD, ki ima lastnosti encima tirozin kinaze. Pri 60% bolnikov pa najdemo tudi ABL-BCR, čeprav njegova vloga do danes še ni razjasnjena (2). Tirozin kinaza fosforilira substratne proteine, ki sprožijo aktivacijo številnih znotrajceličnih signalnih poti, ki v kronični fazi vodijo do rakaste preobrazbe celic (spremenjena proliferacija, adhezija in nesmrtnost levkemičnih celic) (3, 4). Bolniki s Ph-negativno KML imajo sicer normalen kromosom 22, vendar je pri večini prisotna translokacija BCR-ABL (Ph-negativna/BCR-ABL pozitivna KML) (5).

Cilj zdravljenja bolnikov s KML je doseči remisijo - zmanjšati število rakastih celic s posledično odsotnostjo znakov bolezni. Odgovor na zdravljenje ocenimo na treh ravneh. O hematološki remisiji govorimo, kadar najdemo normalno krvno sliko in vranico, o citogenetski, če je odsoten kromosom Ph, o molekularni pa, če ne moremo dokazati fuzijskega proteina BCR/ABL (1).

Zaenkrat je edini možni način trajne ozdravitve alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic, ki pa pride v poštev pri približno tretjini bolnikov. Ostale bolnike zdravimo s citostatiki (hidroksiurea - HU) ali interferonom alfa (IFN α). Leta 1998 so v klinično uporabo vključili novo zdravilo z delovanjem na molekularni ravni - inhibitor tirozin kinaze imatinib mesilat (sprva STI 571, sedaj registriran kot Glivec®) (6), s katerim smo na Oddelku za hematologijo v Mariboru pričeli zdraviti bolnike s KML leta 2000.

Naši bolniki

Od leta 2000 smo na Oddelku za hematologijo zdravili z imatinibom 9 bolnikov (4 moški in 5 žensk) s KML. Starost bolnikov je bila od 30 do 78 let (povprečno 59 let), povprečni čas trajanja bolezni od ugotovitve do zdravljenja z imatinibom pa 57,75 meseca (2,5-142 mesecev). Vsi bolniki so bili pred tem zdravljeni z IFN in/ali HU, pri mlajših od 55 let smo tudi iskali ustreznega dajalca krvotvornih matičnih celic.

Glede na obdobje bolezni smo pri treh bolnikih ugotavljali kronično obliko bolezni, pri dveh pospešeno fazo in pri štirih blastno preobrazbo. Od februarja 2000 do aprila 2002 smo štiri bolnike v blastni preobrazbi zdravili v sodelovanju s he-

matologiji Univerzitetne hematološke klinike v Gradcu in enega bolnika v kronični fazi na Univerzitetni hematološki kliniki v Baslu v okviru kliničnega testiranja zdravila. Od aprila 2002, ko je bilo zdravilo registrirano pri nas, zdravimo bolnike na našem oddelku.

Pred pričetkom zdravljenja smo bolnikom pregledali krvno sliko z razmazom, določili laktat dehidrogenazo (LDH), jetrne in ledvične teste, pregledali kostni mozeg in določili odstotek celic s Ph-kromosomom po metodi FISH. Krvne preiskave smo ponavljali prvi mesec enkrat tedensko, nato vsaka dva tedna, kasneje enkrat mesečno. Po treh, šestih mesecih in po enem letu smo ponovno pregledali kostni mozeg in ponovili citogenetsko preiskavo.

Začetni odmerek imatiniba je bil pri vseh bolnikih 600 mg dnevno, ki smo ga kasneje prilagajali glede na stabilnost bolezni in na stranske učinke.

Rezultati

Kot popolni hematološki odgovor smo ocenili normalizacijo števila levkocitov brez prisotnosti nezrelih celic v razmazu periferne krvi ter odsotnost kliničnih simptomov in znakov bolezni. Citogenetski odgovor je bil definiran z odstotkom celic Ph+ pri standardni citogenetski preiskavi. Pri popolni citogenetski remisiji nismo našli celic Ph+, pri delni pa od 1-35% celic Ph+ pri najmanj 20 prešteti metafaznih celicah kostnega mozga.

Pri štirih bolnikih (trije blastna preobrazba, eden pospešena oblika) smo dosegli samo hematološki odgovor, pri dveh (oba blastna preobrazba) delni citogenetski odgovor, pri treh bolnikih (vsi v kroničnem obdobju) pa popolni citogenetski odgovor.

Bolniki so zdravilo, ki so ga morali zaužiti v enkratnem odmerku, dobro prenašali, čeprav je bila večina prej zdravljena z IFN in je imela hude stranske učinke. Noben bolnik ni tožil zaradi prebavnih težav.

Vsi, razen dveh s kronično obliko bolezni, so imeli neželene učinke, ki smo jih omilili s prilagoditvijo odmerka. Med temi smo pri višjih odmerkih ugotavljali predvsem oteklino obraza, anemijo, trombocitopenijo, kožne spremembe in prehoden dvig aktivnosti jetrnih encimov brez znakov jetrne bolezni.

Štirje bolniki, zdravljeni v blastni preobrazbi, so umrli. Pri prvi in tretji bolnici smo ugotavljali delni citogenetski odgovor s preživetjem 25 oziroma 22 mesecev, pri bolnici 7 pa hematološki odgovor, ki je trajal 7 mesecev. Pri vseh treh smo opazovali postopen pojav mieloblastnih celic v kostnem mozgu in krvnem razmazu. Poleg imatiniba smo jih zdravili (neuspešno) s citozin arabinozidom. Umrli so 2 (bolnica 3 in 7) oziroma 3 (bolnica 1) mesece po pojavu blastnih celic s polno razvito sliko akutne levkemije. Bolnik 6, pri katerem smo ugotavljali hematološki odgovor, je umrl zaradi pljučnice. Pri bolniku 9, pri katerem smo dosegli popolni citogenetski odgovor, smo opravili uspešno presaditev krvotvornih matičnih celic.

Značilnosti bolnikov in uspeh zdravljenja so prikazani v razpredelnici 1.

Razpravljanje

KML lahko zdravimo na različne načine, med katerimi je edini način, ki vodi do trajne ozdravitve, alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic. Ta je možna le pri mlajših ljudeh, ki imajo HLA skladnega sorodnega ali nesorodnega dajalca kostnega mozga, žal pa je še vedno povezana z visoko smrtnostjo (7). Kljub uspešni presaditvi se pri 10% pojavi v prvih treh letih po presaditvi ponovitev (relaps) bolezni (8).

Pri zdravljenju z inhibitorjem ribonukleotid reduktaze HU (Litalir®) dosežemo le hematološko remisijo brez podaljšanega preživetja bolnikov (9). IFN α podaljša preživetje bolnikov za

Razpr. 1. Značilnosti bolnikov, zdravljenih z imatinibom.

Table 1. Main characteristics of the patients treated with imatinib.

Bolnik	Starost/ leta	Spol	Trajanje do IM/mes.	Stopnja bolezni	% Ph + pred IM	Zdravljenje pred IM	Odmerek IM	Uspeh	Neželeni učinki	Preživetje po IM/meseci	Skupno trajanje KML/mes.	Vzrok smrti
Patient	Age/ years	Gender	Duration till imatinib treat.	Phase	% Ph + prior to IM	Treatment prior to IM	Dose of IM	Success	Side effects	Survival after IM months	CML duration/ months	Death cause
I	49	Ž	52	BP	98	HU	600	DCO	++++	25	77	AL, rezistenca AL, resistance
II	62	Ž	65	BP	82	IFN	500	HO	++++	28	93	
III	59	Ž	119	BP	100	IFN	600	DCO	++	22	141	AL, rezistenca AL, resistance
IV	62	M	3	KB	98	IFN	400	PCO	0	31	44	
V	78	M	142	PB	83	HU	200	HO	++	23	165	
VI	72	M	65	BP	98	HU + IFN	400	HO	+	3	71	pljučnica pneumonia
VII	68	Ž	4	BP	100	IFN	600	HO	+	7	11	AL, rezistenca AL, resistance
VIII	30	M	12	KB	28	HU + IFN	600	PCO	+	4 TKM	16	
IX	57	Ž	9	KB	60	IFN	300	PCO	0	9	18	

BP - blastna preobrazba, KB - kronična oblika bolezni, PB - pospešena oblika bolezni, HU - hidroksiurea, IFN - interferon, DCO - delni citogenetski odgovor, PCO - popolni citogenetski odgovor, HO - hematološki odgovor, neželeni učinki: + prisoten neželen učinek, TKM - presaditev krvotvornih matičnih celic, AL - akutna levkemija.

eno do dve leti. Poleg hematološke pa lahko dosežemo pri bolnikih citogenetsko remisijo (10). Zdravljenje z IFN spremljajo stranski, za bolnika večinoma neprijetni učinki, kot so slabost, vročina, bolečine v sklepih, izguba telesne teže, ob tem pa si morajo zdravilo dajati podkožno, zaradi česar do 18% bolnikov preneha z zdravljenjem. Do sedaj pri nobenem od teh načinov zdravljenja ni bilo možno doseči molekularne remisije, poleg tega v blastni preobrazbi noben od omenjenih načinov zdravljenja nima posebnega učinka (7).

Imatinib mesilat, od leta 2001 registriran v Evropi pod imenom Glivec®, je prvi sintetizirani inhibitor tirozin kinaze. Njegovo delovanje ni povsem specifično, saj zavira tudi delovanje receptorja faktorja matičnih celic (stem cell factor), c-KIT kinazo (11) in iz trombocitov izhajajočega rastnega faktorja (PDGRF - platelet derived growth factor) (12), ne deluje pa na številne druge kinaze (13). Deluje tako, da zasede mesta vezave ATP na molekularnih tirozin kinazah in prepreči fosforilacijo substratov, vpletenih v uravnavanje celične delitve, kar ima za posledico blokado maligne transformacije (13-15).

Spoznanje o njegovi specifični aktivnosti na BCR-ABL onkoproteinu je vodilo v prve klinične raziskave. Leta 1998 so z imatinibom pričeli zdraviti bolnike s kronično obliko bolezni, neodzivne na zdravljenje z IFN, zaradi ohrabrujočih rezultatov pa kasneje še bolnike v blastni preobrazbi. Pri bolnikih s kronično obliko so hematološko remisijo ugotovili v 100%, citogenetsko v 50% (12), pri bolnikih v blastni preobrazbi pa hematološko remisijo v 22%, citogenetsko pa celo v 16% (16).

Pri naših bolnikih, ki so bili vključeni v klinično testiranje, smo izčrpali vse druge načine zdravljenja. Presaditev krvotvornih matičnih celic smo opravili le pri najmlajšem bolniku, medtem ko pri ostalih nismo našli primerne darovalca ali pa so bili bolniki prestari. Z imatinibom smo dosegli pri vseh hematološki odgovor, popolni citogenetski odgovor pa je bil dosežen pri treh bolnikih v kronični obliki bolezni. Pri treh bolnicah, zdravljenih v blastni preobrazbi, se je razvila neodzivnost na zdravilo. Zdravili smo jih s citozin arabinosidom, vendar so umrle. Tudi v literaturi opisujejo, da pri zdravljenju z imatinibom v primerjavi s kombinacijo IFN in citozin arabinosida dosežemo v večjem odstotku pri novo odkritih KML citogenetski odgovor in upočasnimo napredovanje bolezni (17), molekularna remisija pa nastopi le v nizkem odstotku (18).

Pri sedmih bolnikih smo pri dvigu odmerka imatiniba opazovali različne stranske učinke, med katerimi sta bili v ospredju anemija, ki smo jo zdravili s transfuzijami eritrocitov, in trombocitopenija. Začetni odmerek imatiniba je bil pri naših bolnikih 600 mg/dan, vendar ga lahko spreminjamo in na ta način tudi omilimo stranske učinke. Pri pojavu hujših oteklina dodamo diuretik. Predvsem bolniki, ki so se prej zdravili z IFN, učinke ocenjujejo kot nemoteče. Bolniki zaužijejo zdravilo v enkratnem odmerku, potrebno pa jim je razložiti, da ga zaužijejo vsak dan.

Še vedno ostaja odprto vprašanje, kdaj in koga zdraviti z imatinibom. Menijo, da naj bi zdravili z imatinibom vse bolnike z začetno obliko KML, ki nimajo ustreznega dajalca krvotvornih matičnih celic ali pa so za presaditev prestari (19), prav tako se imatinib vse bolj uveljavlja pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

Opisan pa je tudi pojav neodzivnosti na zdravilo. Verjetni vzroki so trije: pojav različnih mutacij BCR-ABL kinaze, ki se pojavijo pri bolnikih z relapsom bolezni, redkeje pa amplifikacija BCR-ABL in klonska evolucija bolezni (5).

Nove možnosti uporabe imatiniba (namesto zaključka)

BCR/ABL fuzijski protein je idealna tarča, saj ga najdemo pri 95% bolnikov s KML. Je specifičen za bolezen in enako aktiven v vseh celicah KML. Glede na to je uporaba imatiniba temeljito spremenila doseganje zdravljenja bolnikov s KML, predvsem v kronični fazi bolezni, in podaljšala življenje bolnikom v napredovanih fazah bolezni. Kljub temu četrtnina bolnikov nikoli ne doseže citogenetske in le nekaj molekularne remisije. Trenutno že potekajo raziskave kombiniranega zdravljenja z imatinibom in drugimi zdravili (citozin arabinosid, IFN) ter raziskave novih zdravil, ki imajo podobno delovanje kot imatinib. Poteka celo že nekaj predkliničnih raziskav s citotoksičnimi zdravili (homoharingtonin, decitabin, troksacitabin, klofarabin in arzen), drugimi kinazami in inhibitorji (PD184352, PS 341, TRAIL, inhibitorji farnesil transferaze), degradatorji BCR-ABL (heat shock protein 90), inhibitorji proteazomov in zdravili, ki delujejo na imunosti (leukemia-specific targets, leukemia associated targets) (20).

Poleg tega je spoznanje o delovanju imatiniba na c-KIT in PDGRF spodbudilo tudi zanimanje, da bi se uporabil za zdrav-

ljenje bolezni, ki imajo te encime. V kliničnem testiranju ga uporabljajo za zdravljenje c-KIT pozitivne akutne mieloične levkemije, hipereozinofilnega sindroma, kronične mielomonocitne levkemije ter idiopatske mielofibroze (21).

Literatura

1. Kalidas M, Kantarjian HM, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia. *JAMA* 2001; 286: 895-8.
2. Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 1996; 10: 751-6.
3. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med* 1999; 131: 207-19.
4. Schtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Canaani E. Fused transcript of ABL and BCR genes in chronic myelogenous leukaemia. *Nature* 1985; 315: 550-4.
5. Hochhaus A. Molecular response and resistance to imatinib (Glivec®). *Hematology J* 2003; 4: 15-20.
6. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R et al. An evidence based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia. *Blood* 1999; 94: 1517-36.
7. O'Dwyer ME, Druker BJ. Chronic myelogenous leukaemia - new therapeutic principles. *J Int Med* 2001; 250: 3-9.
8. Hughes TP, Morgan GJ, Martiat P, Oldman JM. Detection of residual leukemia after bone marrow transplant for chronic myeloid leukemia. *Blood* 1991; 77: 874-8.
9. Hehlman R, Heimpel H, Hasford J et al. Randomized comparison of interferon alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1994; 84: 4064-77.
10. Kantarjian HM, Smith TL, O'Brian S et al. Prolonged survival following achievement of cytogenetic response with alpha interferon therapy in chronic myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 1995; 122: 254-61.
11. Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 2000; 105: 3-7.
12. Talpaz M, Silver RT, Druker B et al. A phase II study of STI 571 in adult patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood* 2000; 96: 469a-9a.
13. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996; 2: 561-6.
14. Schindler T, Bornmann W, Pellicina P et al. Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase. *Science* 2000; 289: 1938-42.
15. Peggs K, Mackinnon S. Imatinib mesylate - the new gold standard for treatment of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 1048-50.
16. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H et al. Activity of a specific inhibitor of the Bcr-Abl tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001; 344: 1038-42.
17. 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: 994-1004.
18. Branford S, Walsh S, Rudzki Z et al. Imatinib produces significantly superior molecular responses compared to interferon plus low dose Ara C in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood* 2002; 100: 96a-6a.
19. Goldman J. Implications of imatinib mesylate for hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Hematol* 2001; 38: 28-34.
20. Goldman J. Novel treatment approaches. *Haematol J* 2003; 4: 21-4.
21. Fischer T. Beyond CML - new horizons for imatinib. 8th EHA Congress, Lyon, June 12-15, 2003. Lyon: European Haematologic Association, 2003.