

# LIJEČENJE KRONIČNE MIJELOIČNE LEUKEMIJE U UZNAPREDOVALOJ FAZI BOLESTI IMATINIBOM

## TREATMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN ACCELERATED PHASE AND BLASTIC CRISIS WITH IMATINIB

JOŠKO BULUM, BORIS LABAR, MIRTA MIKULIĆ, VINKO BOGDANIĆ, DUBRAVKA SERTIĆ,  
DAMIR NEMET, VELKA KREČAK-GVERIĆ, JASNA KOVAČEVIĆ, RANKA SERVENTI-SEIWERTH,  
SANJA MRSIĆ-DAVIDOVIĆ, RENATA ZADRO, DUBRAVKA BOBAN\*

**Deskriptori:** Kronična mijeloična leukemija – farmakoterapija; Mijeloična leukemija, Philadelphia pozitivna – farmakoterapija; Piperazini – terapijska upotreba; Pirimidini – terapijska upotreba; Antineoplastici – terapijska upotreba; Inhibitori enzima – terapijska upotreba; Blastna kriza

**Sažetak.** Kronična mijeloična leukemija (Ph+ KML) pozitivna na Philadelphia kromosom u uznapredovaloj fazi bolesti rezistentna je na uobičajeno citostatsko liječenje. Imatinib mesilat pokazao se vrlo djelotvornim u tih bolesnika. U radu su prikazani naši preliminarni rezultati. Tijekom 9 mjeseci imatinib mesilatom liječeno je 15 bolesnika, 9 u ubrzanom fazi bolesti i 6 u blastičnoj krizi. Terapijski učinak određen je hematološkim i citogenetičkim odgovorom. Kompletan hematološki remisija postignuta je u 12 bolesnika (80%). Citogenetički odgovor utvrđen je u 8 bolesnika (53%) od čega u 6 bolesnika (40%) vrlo dobar. Tijekom 9 mjeseci liječenja u 9 bolesnika (60%) došlo je do progresije bolesti zbog čega su 4 bolesnika umrli. Najčešće nuspojave liječenja su edemi, mučnina, neutropenija i trombocitopenija. Liječenjem imatinib mesilatom postignut je dobar, ali kratkotrajan, učinak u ubrzanom fazi i blastičnoj krizi Ph+ KML.

**Descriptors:** Leukemia, myeloid, chronic – drug therapy; Leukemia, myeloid, Philadelphia-positive – drug therapy; Piperazines – therapeutic use; Pyrimidines – therapeutic use; Antineoplastic agents – therapeutic use; Enzyme inhibitors – therapeutic use; Blast crisis

**Summary.** Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML), in advanced stage of disease, is resistant to standard chemotherapy. Imatinib was found to be effective in these patients. This paper shows our preliminary results. Imatinib mesylate was given to 15 patients during a 9-month period. Nine of them were in accelerated phase and 6 in blastic crisis of Ph+ CML. Patients were evaluated for hematologic and cytogenetic responses. Imatinib mesylate induced complete haematologic response in 12 patients (80% and cytogenetic response in 8 patients (53%). Six patients (40%) had a major cytogenetic response. After a 9-month follow up Ph+ CML progressed in 9 patients (60%) and 4 of them died. The most frequent adverse effects were edema, nausea, neutropenia and thrombocytopenia. Imatinib mesylate has a substantial, but short term activity in the accelerated phase and blastic crisis of the Ph+ CML.

Liječ Vjesn 2003;125:176–179

Kronična mijeloična leukemija (KML) kronična je mijeloproliferativna bolest koju karakterizira zloćudna klonaska preobrazba pluripotentne krvotvorne matične stanice, s ubrzanom proliferacijom i nakupljanjem stanica granulocitne loze u svim stadijima diferencijacije i sazrijevanja.<sup>1</sup> Za KML je karakteristična specifična citogenetička promjena, Philadelphia (Ph) kromosom, koja nastaje recipročnom translokacijom različite količine genskog materijala između dugog kraka kromosoma 9 i kromosoma 22 i prisutna je u oko 95% bolesnika s KML-om. Translokacija rezultira stvaranjem kimeričnog gena BCR-ABL koji kodira sintezu fuzijske bjelancevine BCR-ABL, sastojka enzima tirozin kinaze koji pokazuje pojačanu aktivnost. Ovaj enzim potiče nekontroliranu diobu stanica mijeloidne loze.<sup>2,3</sup> KML nakon inicijalne kronične faze bolesti, u prosjeku nakon 3 do 4 godine prelazi u blastičnu krizu (akutnu leukemiju). U 60–80% bolesnika blastičnoj krizi prethodi ubrzana faza bolesti. Tijekom kronične faze bolesnik obično dobro reagira na standardnu terapiju koja uključuje hidroksiureju, busulfan i interferon- $\alpha$  sam ili u kombinaciji s citozin-arabinozidom, dok u blastičnoj krizi bolest pokazuje rezistenciju na uobičajeno citostatsko liječenje pa bolesnik umire u prosjeku za 3–6 mjeseci.<sup>4,5</sup>

Imatinib (Glivec, Novartis, Basel, Švicarska), poznat kao STI571 (*signal-transduction inhibitor*), specifični je inhibitor proteinske BCR-ABL tirozin kinaze, receptora faktora rasta trombocitnog podrijetla (PDGFR) i c-Kit (CD117), receptora faktora matičnih stanica. Lijek se kompetitivno veže na vezno mjesto za ATP na proteinu BCR-ABL, čime onemogućava fos-

forilaciju supstrata i daljnji prijenos signala u stanici, bez djelovanja na normalne stanice.<sup>6</sup> Smatra se da tim mehanizmom imatinib dovodi do zastoja u rastu i do apoptoze u hematopoetskim stanicama koje izražavaju BCR/ABL.<sup>7</sup> Biovaljanost imatiniba je 98%. Lijek se metabolizira u jetri preko enzimskog sustava P450 (uglavnom preko CYP3A4) i izlučuje se fecesom. Poluvrijeme eliminacije je 18 sati, a maksimalna koncentracija postiže se 2 do 4 sata nakon primjene.<sup>8</sup>

Lijek je ušao u kliničke studije u lipnju 1998. godine.<sup>9</sup> Rezultati 2. faze ispitivanja u 532 bolesnika u kasnoj kroničnoj fazi Ph+ KML-rezistentnih na interferon pokazali su odličnu djelotvornost (95% bolesnika postiglo je kompletan hematološki odgovor, 60% dobar citogenetički odgovor od čega 41% kompletan) uz 95%-tno preživljenje u 18-mjesečnom intervalu, od čega je 89% bolesnika ostalo u kroničnoj fazi. Samo je 2% bolesnika prekinulo liječenje zbog nuspojava.<sup>10</sup> Rezultati 1. faze ispitivanja u 58 bolesnika s blastičnom krizom Ph+ KML

\* **Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar, Zagreb** (Joško Bulum, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Labar, dr. med.; Mirta Mikulić, dr. med.; prim. dr. Vinko Bogdanić, dr. med.; Dubravka Sertić, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Nemet, dr. med.; dr. Jasna Kovačević, dr. med.; Ranka Serventi-Seiwerth, dr. med.), **Interni odjel, Opća bolnica Šibenik** (dr. Velka Krečak-Gverić, dr. med.), **Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar, Zagreb** (dr. sc. Sanja Mrsić-Davidović, dr. med.; dr. sc. Renata Zadro, dipl. ing. med. biokem.; prim. Dubravka Boban, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. B. Labar, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za unutrašnje bolesti, Zavod za hematologiju, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 17. srpnja 2002., prihvaćeno 22. svibnja 2003.

pokazuju da ih polovica povoljno reagira na liječenje, dok je u otprilike četvrtine bolesnika postignuta kompletna remisija.<sup>11</sup>

Cilj ovog ispitivanja je provjeriti učinkovitost i toksičnost imatinib mesilata u liječenju Ph<sup>+</sup> ili BCR-ABL<sup>+</sup> KML u ubrzanoj fazi bolesti i blastičnoj krizi.

### Bolesnici i metode

#### Bolesnici

Od lipnja 2001. do svibnja 2002. u ispitivanje je uključeno 15 bolesnika starijih od 18 godina u ubrzanoj fazi ili blastičnoj krizi Ph<sup>+</sup> ili BCR-ABL<sup>+</sup> KML. Značajke bolesnika prikazuje tablica 1. Ispitivanje je odobrilo etičko povjerenstvo Kliničkoga

Tablica 1. Karakteristike 15 bolesnika  
Table 1. Characteristics of the 15 patients

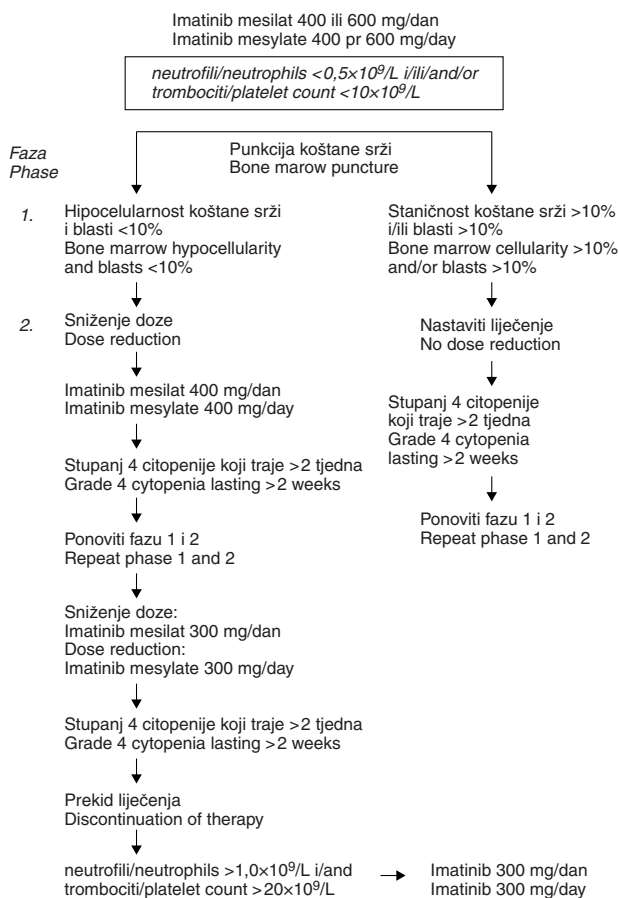
| Karakteristika<br>Characteristic  | Vrijednost<br>Value |
|---|---------------------|
| Spol M/Ž / Sex M/F  | 5/10                |
| Dob – godine/Age – years  |                     |
| medijan/median  | 58                  |
| raspon/range  | 22–71               |
| Faza Ph <sup>+</sup> KML – broj (%) / Phase of Ph <sup>+</sup> CML – N° (%) |                     |
| ubrzana faza Ph(+) KML / Accelerated phase of Ph(+) CML                     | 9 (60%)             |
| blastična kriza Ph(+) KML / Blastic crisis Ph(+) of CML                     | 6 (40%)             |
| Trajanje bolesti – mjeseci / Time since diagnosis – months                  |                     |
| medijan/median  | 54                  |
| raspon/range  | 3–153               |
| Leukociti prije početka th. – ×10 <sup>9</sup> /l                           |                     |
| White blood count before th. – ×10 <sup>9</sup> /l                          |                     |
| medijan/median  | 24,1                |
| raspon/range  | 1,4–101             |
| Trombociti prije početka th. – ×10 <sup>9</sup> /l                          |                     |
| Platelet count before th. – ×10 <sup>9</sup> /l                             |                     |
| medijan/median  | 391,6               |
| raspon/range  | 35–1400             |
| Blasti u perifernoj krvi prije th. – %                                      |                     |
| Blasts in peripheral blood before th. – %                                   |                     |
| medijan/median  | 5,8                 |
| raspon/range  | 0–32                |
| Blasti u koštanoj srži prije th. – %  |                     |
| Blasts in bone marrow before th. – %  |                     |
| medijan/median  | 12,7                |
| raspon/range  | 0–40                |

bolničkog centra Zagreb, a svi bolesnici su prije uključivanja u ispitivanje bili detaljno upoznati o načinu liječenja te su potpisali informirani pristanak u skladu s Helsinškom deklaracijom.

#### Metode

Liječenje imatinibom i laboratorijsko praćenje terapijskog odgovora

Bolesnici su liječeni imatinibom u dozi od 600 mg na dan (13 bolesnika) i 400 mg na dan (2 bolesnika). Postupnik primjene i promjene doze ovisno o nuspojavama prikazuje slika 1. Laboratorijsko praćenje učinka i objektivizacija nuspojava tijekom razdoblja od 9 mjeseci uključivali su određivanje kompletne krvne slike, ukupni bilirubin, ureju, kreatinin, uričnu kiselinu, alkalnu fosfatazu, transferaze AST i ALT te LDH, i to svakih 7 dana prvih pet tjedana, a zatim svakih mjesec dana. Pretrage koštane srži s citološkom analizom razmaza koštane srži, citogenetikom koštane srži i molekularnom analizom (PCR) prijepisa fuzijskog onkogeno BCR-ABL određivane su prije početka liječenja i zatim svaka 3 mjeseca. Od citogene-



Slika 1. Postupak promjene doze imatiniba kod pojave stupnja 4 neutropenije ili stupnja 4 trombocitopenije koja se ne kontrolira transfuzijama trombocita, a javlja se nakon 28 dana liječenja i traje najmanje 14 dana  
Figure 1. Algorithm for dose modification in the case of neutropenia grade 4 and thrombocytopenia grade 4 unresponsive to platelet transfusion, occurring > 28 days of treatment with imatinib and lasting for at least 14 days

tičkih metoda u ovom se ispitivanju rabila klasična tehnika G-pruganja<sup>12</sup> i metoda fluorescentne hibridizacije *in situ* (FISH).<sup>13</sup>

Kriteriji koji određuju uznapređovalu bolest i procjenu terapijskog učinka

Ubrzana faza KML-a određena je prisutnošću više od 15% blasta, više od 30% blasta i promijelocita ili više od 20% bazofila u perifernoj krvi ili koštanoj srži, ili brojem trombocita ispod  $100 \times 10^9/l$ .

Blastična kriza KML-a određena je prisutnošću više od 30% blasta u perifernoj krvi ili koštanoj srži, ili nalazom ekstramedularne bolesti s prisutnošću blasta.

Terapijski je učinak procijenjen kriterijima kompletne hematološke remisije i citogenetičkim odgovorom,<sup>11</sup> tj. smanjenjem broja Ph<sup>+</sup> metafaza u koštanoj srži.

Kompletna hematološka remisija KML-a određena je nestankom blasta iz periferne krvi, postotkom blasta u koštanoj srži manjim od 5%, brojem neutrofilnih granulocita većim od  $1,0 \times 10^9/l$  i brojem trombocita većim od  $100 \times 10^9/l$ .

Citogenetički odgovor određen je postotkom Ph<sup>+</sup> metafaza u koštanoj srži: dobar citogenetički odgovor uključuje potpun (0% Ph<sup>+</sup> metafaza) i djelomičan odgovor (1–35% Ph<sup>+</sup> metafaza), srednji citogenetički odgovor (36–65% Ph<sup>+</sup> metafaza), slab odgovor (66–95% Ph<sup>+</sup> metafaza) i bez odgovora (96–100% Ph<sup>+</sup> metafaza).

## Nuspojave liječenja

Nuspojave su određene i stupnjevane prema kriterijima NCI – CTC.<sup>14</sup> U slučaju pojave neutropenije i/ili trombocitopenije 4. stupnja doza lijeka je reducirana prema shemi prikazanoj na slici 1.

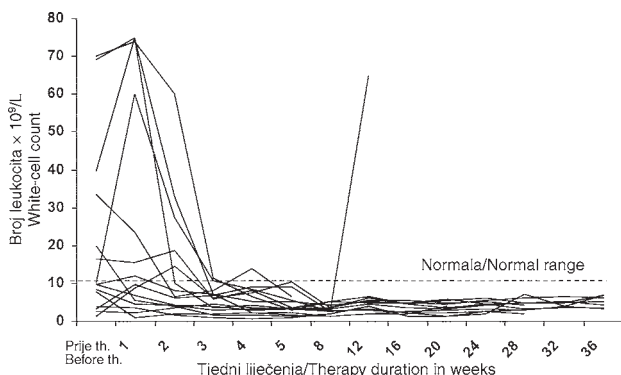
### Statistička obrada

Podaci su obrađeni deskriptivnom statističkom metodom.<sup>15</sup>

## Rezultati

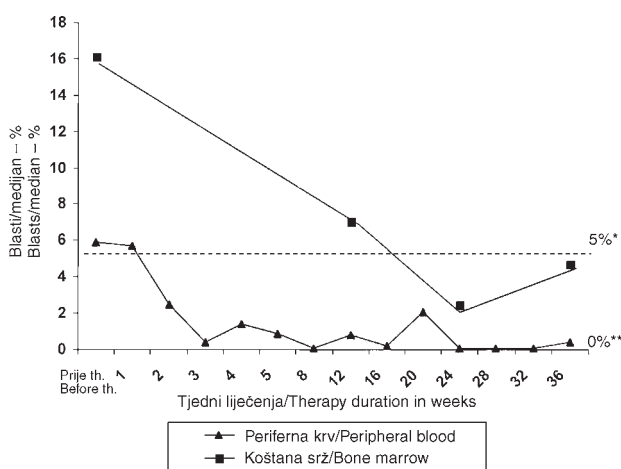
### Terapijski odgovor

U svih 15 bolesnika postignut je odličan hematološki odgovor na terapiju imatinibom. Slike 2. i 3. prikazuju terapijski odgovor objektiviziran brojem leukocita u perifernoj krvi (slika 2) i brojem blasta u perifernoj krvi i koštanoj srži (slika 3). Kompletna hematološka remisija dokazana je u 12 bolesnika (80%), u prosjeku nakon 5 tjedana liječenja, dok je kod preostala 3 bolesnika broj trombocita bio trajno snižen pa nisu zadovoljavali kriterije kompletne remisije. U 8 bolesnika (53%) utvrđen je citogenetički odgovor. Nakon 5 mjeseci liječenja u



Slika 2. Broj leukocita u perifernoj krvi tijekom liječenja imatinib mesilatom tijekom 9 mjeseci

Figure 2. White blood cell count during the nine-month period of treatment with imatinib mesylate



\* Normalni postotak blasta u koštanoj srži  
Normal percentage of blasts in bone marrow  
\*\* Normalni postotak blasta u perifernoj krvi  
Normal percentage of blasts in peripheral blood

Slika 3. Medijan postotka blasta u perifernoj krvi i koštanoj srži tijekom liječenja imatinib mesilatom tijekom devet mjeseci

Figure 3. Median of blast percentage in peripheral blood and bone marrow during the nine-month period of treatment with imatinib mesylate

6 bolesnika (40%) utvrđen je dobar, a u preostala 2 bolesnika slab citogenetički odgovor. Tijekom 9 mjeseci koliko su bolesnici bili praćeni u 9 (60%) došlo je do progresije bolesti u prosjeku nakon 21 tjedna liječenja, a 4 su bolesnika (27%) zbog toga umrli. Preostalih je 6 bolesnika (40%) i nakon 9 mjeseci liječenja u kompletnoj hematološkoj remisiji i svi imaju manje od 35% Ph+ metafaza u koštanoj srži (dobar citogenetički odgovor). Ni jedan bolesnik nije postigao molekularnu remisiju, tj. u svih je bolesnika tijekom praćenja stalno prisutan prijelaz BCR-ABL.

### Toksičnost imatiniba

Nuspojave 9-mjesečnog liječenja prikazuje tablica 2. Najčešće nuspojave bile su edemi (60% bolesnika), mučnina (33%) i osip (20%). Nuspojave su bile uglavnom blaga do umjerena

Tablica 2. Nuspojave tijekom liječenja imatinibom  
Table 2. Imatinib related adverse effects

| Nehematološke nuspojave<br>Nonhematologic adverse events | Stupanj 1/2<br>Grade 1/2 | Stupanj 3/4<br>Grade 3/4 |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Edemi/Edema  | 7/15 (47%)               | 2/15 (13%)               |
| Mučnina/Nausea   | 5/15 (33%)               |                          |
| Dermatitis – Osip/Rash                                   | 3/15 (20%)               |                          |
| Proljev/Diarrhea   | 2/15 (13%)               |                          |
| Mišićni grčevi/Muscle cramps                             | 2/15 (13%)               |                          |
| Meteorizam/Meteorism                                     | 2/15 (13%)               |                          |
| Bol u trbuhu/Abdominal pain                              | 2/15 (13%)               |                          |
| Glavobolja/Headache                                      | 1/15 (7%)                |                          |
| Artralgijske/Arthralgia                                  | 1/15 (7%)                | 1/15 (7%)                |
| Bol u prsima/Chest pain                                  |                          | 1/15 (7%)                |
| Ascites  |                          | 1/15 (7%)                |
| Hematološke nuspojave<br>Hematologic adverse events      | Stupanj 3<br>Grade 3     | Stupanj 4<br>Grade 4     |
| Neutropenija/Neutropenia                                 | 2/15 (13%)               | 5/15 (33%)               |
| Trombocitopenija/Thrombocytopenia                        | 2/15 (13%)               | 4/15 (27%)               |

stupnja (stupanj 1 i 2). Od hematoloških nuspojava neutropenija 4. stupnja opisana je u 5 bolesnika (33%), a trombocitopenija 4. stupnja u 4 bolesnika (27%). U 11 bolesnika (73%) doza lijeka je morala biti snižena ili je liječenje privremeno prekinuto zbog hematološke toksičnosti, dok je kod jednog bolesnika liječenje prekinuto zbog pojave ascitesa 3. stupnja. Četiri bolesnika su umrli zbog progresije bolesti; ni jedan smrtni slučaj nije povezan s uzimanjem imatiniba.

## Rasprava

Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da je imatinib relativno siguran lijek koji pokazuje dobru djelotvornost u ubrzanju fazi i blastičnoj krizi Ph+ KML. U 80% bolesnika postignuta je kompletna hematološka remisija, a u 53% bolesnika citogenetički odgovor, od čega kod 40% dobar citogenetički odgovor s manje od 35% Ph+ metafaza u koštanoj srži. Nehematološke nuspojave, od koji su najčešće bile edemi i mučnina, u većini slučajeva nisu zahtijevale dugotrajnije sniženje doze lijeka ili prekid liječenja. Samo je u jednom slučaju zbog ascitesa liječenje moralo biti prekinuto. Značajno češća pojava 4. stupnja neutropenije (33%) i 4. stupnja trombocitopenije (27%) u odnosu na rezultate liječenja bolesnika u kroničnoj fazi Ph+ KML (8,1% i 0,9%)<sup>9</sup> vjerojatno je rezultat izrazite slabosti funkcije koštane srži u uznapredovaloj fazi bolesti, kao i primjene više doze lijeka.

Usprkos odličnom početnom učinku imatinib mesilata, vidljivo je da je kod 60% bolesnika tijekom 9 mjeseci liječenja

došlo do progresije bolesti, a 27% bolesnika je umrlo. Kratkotrajn učinak imatiniba može se dijelom objasniti pojavom rezistencije na lijek. Rezistencija na imatinib može nastati zbog supstitucije aminokiselina u molekuli BCR-ABL što ima za posljedicu promjenu konformacije mjesta na koje se veže ATP<sup>16,17</sup> zbog pojave novih, dodatnih kromosomskih promjena na koje lijek ne djeluje<sup>18</sup> te zbog pojačane ekspresije gena odgovornih za višestruku rezistenciju na lijekove (MDR).<sup>19,20</sup>

Stoga povoljan ali privremeni učinak imatiniba u uznapredovaloj fazi Ph+ KML zahtijeva dodatno liječenje, tj. ovaj lijek treba kombinirati s terapijskim postupkom koji može dati trajniji antitumorski učinak. Mlađim bolesnicima imatinib mesilat može »kupiti vrijeme«. Dok se lijekom kontrolira bolest, u tom se razdoblju pretraživanjem svjetskih registara dobrovoljnih davatelja krvotvornih matičnih stanica može pronaći HLA-podudarni davatelj za liječenje alogenom transplantacijom.<sup>21</sup>

Najnoviji pokazatelji primjene imatiniba u kroničnoj fazi Ph+ KML veoma ohrabruju, posebice za bolesnike koji ne mogu biti liječeni alogenom transplantacijom.<sup>22</sup> Bolesnici refraktorni na liječenje interferonom ili bolesnici s teškim nuspojavama na terapiju interferonom pokazuju također odličan početni odgovor.<sup>23</sup> Sve to upućuje na to da će imatinib mesilat postati prva linija terapije novodijagnosticirane Ph+ KML.

U zaključku treba reći da imatinib mesilat ima dobar početni učinak uz podnošljive nuspojave kod ubrzane faze i blastične krize Ph+ KML. No njegova primjena u ovoj fazi bolesti pokazuje ograničen učinak. U liječenju tih bolesnika imatinib mesilat bi se trebao primjenivati u kombinaciji s drugim oblicima liječenja.

U studiju su uključili bolesnike klinički odjeli i liječnici:

1. Interna klinika, KBC Zagreb, prim. dr. Vinko Bogdanić, dr. Jasna Kovačević, prof. dr. Damir Nemet,
2. Interna klinika, KB Dubrava, Zagreb, dr. Radmila Ajduković,
3. Interna klinika, KB Merkur, prof. dr. Branimir Jakšić,
4. Interna klinika, OB Sveti Duh, dr. sc. Nada Lang,
5. Interni odjel, Opće bolnice Dubrovnik, dr. Elizabeta Čorović,
6. Interni odjel, OB Šibenik, dr. Velka Krečak-Gverić,
7. Interni odjel OB Pula, dr. Marija Čačković.

*Zahvala:* Autori zahvaljuju svim hematološkom odjelima i liječnicima koji su kontrolirali bolesnike tijekom liječenja imatinibom.

#### LITERATURA

1. Verfaillie CM. Biology of chronic myelogenous leukemia. U: McGlave P, Verfaillie CM, ur. Hematology/Oncology Clin North Am. Philadelphia: Saunders Company 1998;12:1–29.
2. Lugo TG, Pendegast AM, Muller AJ, Witte ON. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. Science 1990; 247:1079–82.
3. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. Blood 2000;96:3343–56.
4. Larson RS, Wolf SN. Chronic myeloid leukemia. U: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskeras F, Greer JP, Rodgers GM, ur. Wintrobe's clinical hematology. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999:2342–74.
5. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1999;340:1330–40.
6. Deininger MV, Goldman MJ, Lyndon N, Melo JV. The tyrosine kinase inhibitor CGP57148B selectively inhibits the growth of BCR-ABL positive cells. Blood 1997;90:3691–8.
7. Gambacorti-Passerini C, le Coutre P, Mogni L i sur. Inhibition of the ABL kinase activity blocks the proliferation of BCR/ABL+ leukemic cells and induces apoptosis. Blood Cells Mol Dis 1997;23:380–94.
8. Tsao AS, Kantarjian H, Talpaz M. STI-571 in Chronic Myelogenous Leukemia. Br J Haematol 2002;119:15.
9. Goldman J. STI571 for chronic myeloid leukemia. Knjiga sažetaka, Seminar: New Trends in the Treatment of Acute Leukemia. Dubrovnik 2001.
10. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A i sur. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med. 2002;346:645–652.
11. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H i sur. 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.
12. Clare N, Hansen K. Cytogenetics in the diagnosis of hematologic malignancies. Hematology – Oncology Clin North Am 1994;8(4):785–807.
13. Amare PS, Baisane C, Saikia T, Nair R, Gawade H, Advani S. Fluorescence in situ hybridization: a highly efficient technique of molecular diagnosis and predication for disease course in patient with myeloid leukemias. Cancer Genetics & Cytogenetics. 2001;131(2):125–34.
14. Cancer Therapy Evaluation Program. Common toxicity criteria, version 2.0. Bethesda, Md.: National Cancer Institute, March 1998.
15. SPSS-X. Statistical package for the social sciences (Release 3). McGraw-Hill:New York, 1986.
16. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. Science 2001;293:876–83.
17. Branford S, Rudzki Z, Walsh S et al. High frequency of point mutations clustered within the adenosine triphosphate-binding region of BCR/ABL in patients with chronic myeloid leukemia or Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who develop imatinib (STI571) resistance. Blood 2002; 99:3472–79.
18. Kreil S, Muller MC, Lahaye T et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance in CML patients after STI571 (Glivec) therapy [abstract]. Blood 2001;98:435a.
19. Giles FJ, Kantarjian HM, Cortes J i sur. Multidrug resistance protein expression in chronic myeloid leukemia: associations and significance. Cancer 1999;86:805–13.
20. Weisberg E, Griffin JD. Mechanism of resistance to the ABL tyrosine kinase inhibitor STI571 in BCR/ABL-transformed hematopoietic cell lines. Blood 2000;95:3498–505.
21. Visani G, Rosti G, Bandini G i sur. Second chronic phase before transplantation is crucial for improving survival of blastic phase chronic myeloid leukemia. Br J Haematol 2000;109(4):722–28.
22. Savage DG and Antman KH. Drug Therapy: Imatinib mesylate – A new oral targeted therapy. N Engl J Med. 2002;346:683–93.
23. Kantarjian HM, Cortes JE, O'Brien S et al. Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses. Blood 2003;101:97–104.