Współczesna Onkologia (2001) vol. 5; 4 (140–144)

Inhibitor kinazy tyrozynowej (STI-571) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej i ostrej białaczki limfoblastycznej Ph dodatniej

Tyrosine kinase inhibitor (STI-571) in the treatment of Ph positive chronic myelocytic leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia

Wiesław Wiktor Jędrzejczak

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie

Pochodna 2-fenyloaminopirymidyny, która okazała się wybiórczym inhibitorem niektórych kinaz tyrozynowych i jest znana pod skrótową nazwą STI-571, osiągnęła stadium praktyki klinicznej i zaczęła być stosowana w opornych na interferon przypadkach przewlekłej białaczki szpikowej, a także (choć z mniejszym powodzeniem w ostrych białaczkach z chromosomem Filadelfia – Ph). Interesujące jest także zastosowanie w mięsakach przewodu pokarmowego. Jest to pierwszy niecytostatyczny lek o swoistym działaniu przeciwnowotworowym. Obecnie jest on nową opcją terapeutyczną, zwłaszcza dla chorych, którzy przestali reagować na dotychczas stosowane leczenie. Trudno jest w chwili obecnej przewidzieć, jak zmieni on standard postępowania i rolę dotychczasowych metod. Wiadomo już, że podobnie jak na inne leki i na ten wytwarza się oporność. Nic nie wiadomo o skutkach odległych. Natomiast pojawiły się dane doświadczalne o korzystnych skojarzeniach STI-571 z cytostatykami, interferonami i innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych. Mogą tu być zupełnie nowe możliwości lecznicze.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, onkogeny, inhibitory onkogenów.

2-Phenylaminopyrimidine derivative, that was found to be a selective tyrosine kinase inhibitor and became known under abbreviated name STI-571 has reached the stage of clinical practice and began to be used in interferon-resistant cases of chronic myelocytic leukaemia, and (although with lesser success) in Philadelphia (Ph) chromosome positive acute leukaemias. Interesting is also its application in stromal gastrointestinal tumors. STI-571 is the first non-cytostatic drug with a specific antineoplastic activity. Currently, it is a novel therapeutic option for patients who ceased to respond to earlier treatment. It is difficult at present to predict, how all this will change the current treatment guidelines and the role of other methods. It is already known, that similarly to other drugs neoplastic cells develop resistance to STI-571. Virtually nothing is known about long range effects. On other hand, the initial reports on advantages of combination of STI-571 with cytostatics, interferons and other tyrosine kinase inhibitors were already published. They may open entirely new therapeutic opportunities.

Key words: chronic myelocytic leukaemia, oncogenes, oncogene inhibitors.

WSPÓŁCZESNA WIEDZA O PODŁOŻU CZĄSTECZKOWYM PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ

Przewlekła białaczka szpikowa była historycznie pierwszym nowotworem, którego rozwój powiązano dość jednoznacznie z charakterystyczną anomalią chromosomalną: chromosomem Filadelfia (Ph) [1]. Anegdotycznie praca poglądowa na ten temat była pierwszą publikacją w mojej karierze naukowej [2]. Kolejnym po odkryciu przełomem było wykazanie, że chromosom Filadelfia powstaje w wyniku wymiany części ramion długich chromosomów 9 i 22 i skutkuje powstaniem fuzyjnego genu BCR-ABL na chromosomie 22 i fuzyjnego genu ABL-BCR na chromosomie 9 [3]. Produktem genu BCR-ABL jest fuzyjne białko p210. Jak wykazał szereg badań, obecność tego białka ma zasadnicze znaczenie dla rozwoju przewlekłej białaczki szpikowej i wystarczy dla jej ujawnienia się [4]. Chociaż w komórkach białaczkowych powstaje również produkt odwrotny: produkt genu ABL-BCR to jego rola jest nieznana.

Białko fuzyjne p210 ma szereg domen, z których najważniejszą jest domena posiadająca aktywność kinazy tyrozynowej [5]. Warto jednak zaznaczyć, że już obecnie dostępne dane sugerują również rolę pozostałych domen (ryc. 1.), tj. domeny aktywującej kinazę tyrozynową, miejsca dokującego, do którego mogą się stabilnie zadokować (czyli przyłączyć) inne białka przewodzenia sygnału, kinazy serynowo-treoninowej oraz domeny wiążącej F-aktynę, która wpływa na własności adhezyjne komórek białaczkowych. Łącznie domeny te mogą aktywować różne geny w jądrze komórki co najmniej 3 różnymi drogami, tj. za pośrednictwem białek FAK, białek RAS oraz białek PI3 i Jak-STAT [2, 5]. Pobudzane w jądrze czynniki transkrypcyjne to przede wszystkim MYC, BCL-2 oraz cykliny. Prowadzi to do jednoczesnego pobudzenia proliferacji i zahamowania apoptozy i tym samym do nowotworowego zachowania się komórki. Dodatkowo zmiana własności adhezyjnych ułatwia niedojrzałym komórkom opuszczanie szpiku, co daje kliniczny obraz białaczki.

MOLEKULARNE PODSTAWY DZIAŁANIA STI-571 W PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZCE SZPIKOWEJ I INNYCH NOWOTWORACH

STI-571 jest jednym z pierwszych leków przeciwnowotworowych, które powstały *na zamówienie* [6, 7]. Po odkryciu, że dominującą rolę w rozwoju przewlekłej białaczki szpikowej odgrywa kinaza tyrozynowa będąca produktem onkogenu *c-Abl* zaczęto poszukiwać związków, które będą wykazywać *in vitro* aktywność hamującą te enzymy. Początkowo nie dawało to efektu, aż wreszcie wykryto, że słabymi inhibitorami kinazy białkowej C oraz kinazy tyrozynowej receptora dla płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) są związki z grupy 2-fenyloaminopirymidyn [8]. Zaczęto więc syntetyzować analogi związków pierwotnie wykorzystanych, aż wreszcie stwierdzono, że najlepszym inhibitorem *in vitro* zarówno PDGFR, jak i produktu mysiego onkogenu v-Abl jest związek o stosunkowo prostej budowie (ryc. 2.) o kryptonimie CGP

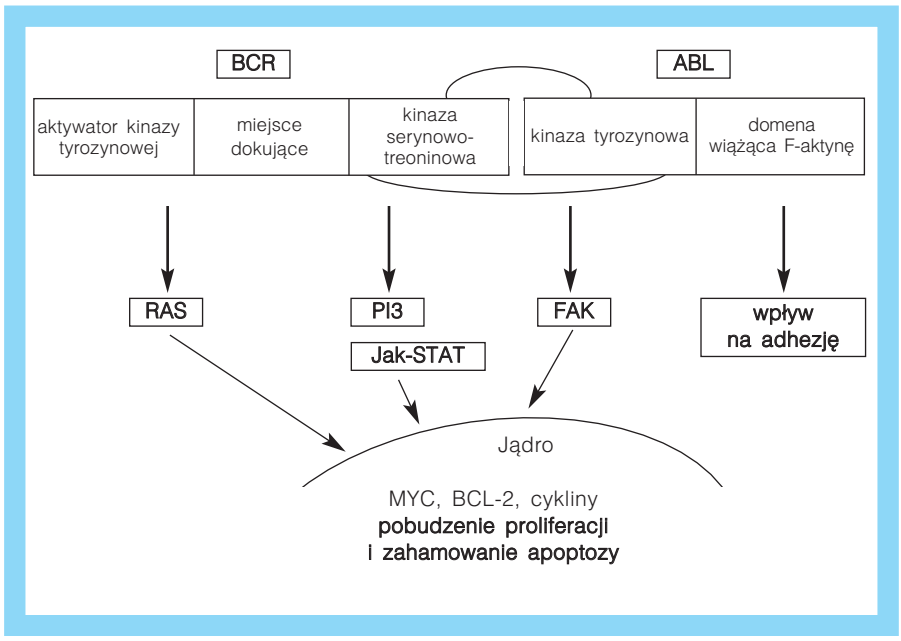
57148B, który następnie przemianowano na STI-571 [6].

STI-571 okazał się hamować *in vitro* nie tylko kinazę v-ABL, ale także wspomniany PDGFR oraz receptor czynnika Steel, czyli c-KIT. W innych badaniach stwierdzono też, że chociaż STI-571 nie jest całkowicie swoisty wobec kinazy BCR-ABL to spektrum hamowanych kinaz tyrozynowych jest stosunkowo niewielkie i nie obejmuje np. kinazy SRC [9]. Jest to o tyle istotne, że kinazy tyrozynowe pełnią zasadnicze funkcje fizjologiczne i ich pełne zablokowanie mogłoby spowodować skutki uboczne eliminujące nowy lek z dalszych badań. Badania krystalograficzne wykazały, że idealnie pasuje on kształtem do bruzdy w cząsteczce kinazy BCR-ABL, natomiast nie pasuje do bruzdy w kinazie SRC [9]. Molekularnie, mechanizm działania STI-571 (ryc. 3.) polega na blokowaniu miejsca w cząsteczce kinazy tyrozynowej, które odłącza aktywny fosfor od cząsteczki ATP i przyłącza go do tyrozyny białka substratowego, które w ten sposób ulega aktywacji. Działanie to obejmuje nie tylko kinazę tyrozynową białka BCR-ABL p210 (powstaje najczęściej w przewlekłej białaczce szpikowej), ale także kinazę tyrozynową białka BCR-ABL p185 (powstaje najczęściej w ostrej białaczce limfoblastycznej) oraz kinazę tyrozynową innego białka fuzyjnego, również wytwarzanego w oparciu o zmutowany gen *abl*: TEL-ABL [4].

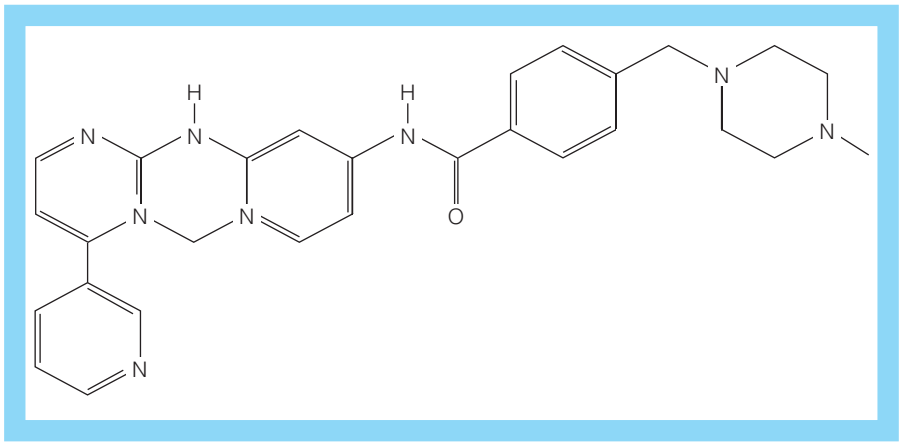
Najważniejszym pytaniem było, czy STI-571 jedynie blokuje kinazę tyrozynową, czy też w ten sposób indukuje apoptozę komórek. Gdyby STI-571 nie indukował apoptozy, to do jego wykorzystania leczniczego niezbędne byłoby długie stosowanie w dużych dawkach. Wszelkie wahania stężenia mogłyby powodować wypłukiwanie leku i wydostawanie się komórek spod jego działania. O ile zarówno badania *in vitro*, badania przedkliniczne i wstępne wyniki badań klinicznych sugerują, że STI-571 rzeczywiście indukuje apoptozę komórek białaczkowych [4, 10], to zagadnienia te będą wymagały jeszcze badań i ponownego rozpatrywania w trakcie stosowania STI-571 w skojarzeniu z innymi lekami.

PRZEDKLINICZNE DANE O DZIAŁANIU STI-571 W PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZCE SZPIKOWEJ I INNYCH NOWOTWORACH

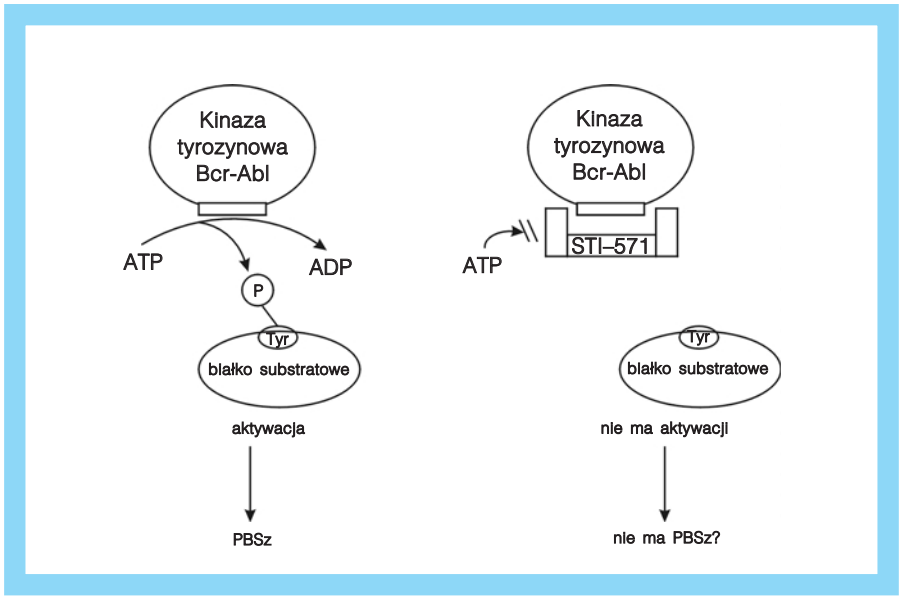
Już pierwsze badania farmakokinetyczne na zwierzętach wykazały, że związek jest łatwo wchłanialny po podaniu doustnym i mało toksyczny [4]. Następnie le Coutre i wsp. [11] wykazali podając STI-571 myszom nagim z przeszczepioną ludzką przewlekłą białaczką szpikową, że podając lek 3 razy dziennie dootrzewnowo przez 11 dni, można wyleczyć 87–100



Ryc. 1. Rola poszczególnych domen fuzyjnego genu Bcr-Abl w indukowaniu nowotworowego zachowania się komórek. RAS, PI3, Jak, STAT, FAK: białka przenoszenia sygnału. MYC, BCL-2, cykliny: białka jądrowe biorące udział w transkrypcji oraz duplikacji DNA



Ryc. 2. Budowa STI-571



Ryc. 3. Cząsteczkowy mechanizm działania STI-571

proc. zwierząt. Znakomita większość badań przedklinicznych była jednak wykonana na komórkach ustalonych linii komórkowych. Pierwsze z tych badań dotyczyły linii mysich komórek tucznych z czynnym receptorem płytkopochodnego czynnika wzrostowego oraz linii transformowanej onkogenem *v-Abl*, który koduje tę samą kinazę tyrozynową, co gen fuzyjny *bcr-abl*. Właśnie w oparciu o wykorzystanie tych linii wybrano STI-571 do dalszych badań. Wzrost komórek tych linii *in vitro* był całkowicie hamowany przez małe stężenia związku i to również w obecności cytokin pobudzających kinazy tyrozynowe tych komórek. Zależało od wybiórczego blokowania tychże kinaz. Podobnie wykazano, że STI-571 hamuje komórki z silnie wyrażonym receptorem c-kit i to również w obecności czynnika wzrostowego pobudzającego ten receptor, czyli czynnika Steel [12]. Wreszcie, STI-571 wykazał bezpośrednie działanie *in vitro* przeciwko komórkom białaczkowym pobranym bezpośrednio od chorych, ale tylko w odniesieniu do komórek posiadających gen *bcr-abl*, a nie inny onkogen [10].

DOTYCHCZASOWE DANE KLINICZNE O DZIAŁANIU STI-571 W NOWOTWORACH SPOWODOWANYCH MUTACJAMI GENÓW KINAZ TYROZYNOWYCH

STI-571 ulega szybkiej absorpcji z przewodu pokarmowego i ma dość długi (wynoszący 13–16 godz.) półokres utrzymywania w krążeniu. Podanie raz dziennie 400 mg STI-571 wystarczy, aby uzyskać stężenie w surowicy wynoszące 0,72 μg/ml, które jest śmiertelne dla komórek linii białaczkowych *in vitro*. Zwiększenie stężenia jest proporcjonalne do podanej dawki leku.

Dotychczasowe dane kliniczne dotyczą wykorzystania STI-571 w przewlekłej białaczce szpikowej, w ostrych białaczkach posiadających BCR-ABL oraz w mięsakach przewodu pokarmowego (nowotwór z ekspresją receptora c-kit). Wszystkie z tych danych są obiecujące, a dane dotyczące przewlekłej białaczki szpikowej oraz mięsaka przewodu pokarmowego bardzo obiecujące.

W badaniu obejmującym 83 chorych na przewlekłą białaczkę szpikową [13] odpowiedź hematologiczną uzyskano u wszystkich, którzy otrzymywali powyżej 140 mg/dobę. Spośród 53 chorych otrzymujących więcej niż 300 mg/dobę – 51 uzyskało całkowitą remisję. Dwudziestu dziewięciu spośród tych chorych miało odpowiedź cytogenetyczną, a 7 całkowitą remisję cytogenetyczną. Odpowiedzi utrzymują się długo i u większości leczonych nadal trwały w czasie publikacji pracy.

Wyniki dotyczące kryzy blastycznej przewlekłej białaczki szpikowej oraz ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia były gorsze, ale również znaczące. Spośród 38 chorych z kryzą mieloblastyczną na leczenie zareagowało 21, a 4 uzyskało remisję całkowitą. Spośród 20 chorych z kryzą limfoblastyczną lub ostrą białaczką limfoblastyczną zareagowało 14, a 4 uzyskało remisję całkowitą. Jednak remisje te udawało się dłużej utrzymywać jedynie u 7 chorych z kryzą mieloblastyczną [14].

Opisano również jeden przypadek mięsaka przewodu pokarmowego z przerzutami, który zareagował na leczenie STI-571 [15]. Tego typu nowotwory, wywodzące się z łącznotkankowego podścieliska przewodu pokarmowego, są najprawdopodobniej spowodowane mutacją genu receptora c-kit i wszystkie go wyrażają [15]. Chociaż jest to jeden w pełni udokumentowany przypadek, to w Internecie można znaleźć opisy następnych, a cała sprawa pokazuje, że STI-571 może okazać się lekiem nie tylko dla przewlekłej białaczki szpikowej, ale również dla niektórych guzów litych, u których podłoża też znajduje się aktywacja kinazy tyrozynowej.

DZIAŁANIA UBOCZNE I OPORNOŚĆ NA STI-571

STI-571 jest, ogólnie rzecz biorąc, dobrze znoszony przez chorych, ale oczywiście jest to zależne od przyjętej dawki leku. Najczęściej obserwowane objawy to nudności, wymioty, bóle mięśniowe, biegunka. W większych dawkach (600–1 000 mg/dobę) lek może powodować zarówno ciężką neutropenię, jak i ciężką małopłytkowość. Należy jednak pamiętać, że liczba leczonych jest ciągle niewielka i można sobie wyobrazić wystąpienie różnych i nieoczekiwanych objawów ubocznych. Lek jest inhibitorem niektórych kinaz tyrozynowych. Trzy spośród nich są zidentyfikowane, a działanie na dwie zostało już wykorzystane klinicznie. Rodzina kinaz tyrozynowych obejmuje jednak kilkadziesiąt białek i odgrywa bardzo istotne role biologiczne. Może się więc okazać, że lek hamuje jakąś kinazę w najmniej oczekiwanym miejscu.

Już w badaniach *in vitro* stwierdzono, że nie wszystkie komórki bcr-abl dodatnie podlegają działaniu STI-571 i wykonano pierwsze badania dotyczące mechanizmów tej oporności [16]. Najważniejszym takim mechanizmem, potwierdzonym w ostatnich badaniach na innych modelach [17] jest nadprodukcja białka BCR-ABL powodująca, że oporne komórki wytwarzają go więcej niż STI-571 może zablokować. Drugim mechanizmem jest nabywanie przez komórki białaczkowe dodatkowych mutacji, z których niektóre mogą bezpośrednio zaburzać wiązanie cząsteczki leku. Taką przykładową mutacją jest zastąpienie treoniny w bruździe kinazy tyrozynowej przez izoleucynę. Taka mutacja nie zmienia aktywności enzymatycznej, ale uniemożliwia wiązanie STI-571 [17]. Wreszcie STI-571 należy do leków, które mogą być eliminowane z komórek przez białko oporności wielolekowej Pgp. O ile można sobie stosunkowo łatwo wyobrazić przeciwdziałanie 2 pierwszym mechanizmom, to blokowanie Pgp jest zupełnie oddzielnym kierunkiem badań, który na razie nie odnosi większych sukcesów.

SKOJARZENIA Z INNYMI LEKAMI

Nie ma jeszcze dostępnych żadnych opublikowanych danych klinicznych o skojarzeniu STI-571 z innymi lekami, ale zostały opublikowane pierwsze dane doświadczalne. Pierwsza z tych prac [18] wykazała synergizm STI-571 z interferonami oraz efekt addytywny z hydroksykarbamidem, arabinozydem cytozyny, doksorubicyną i etopozydem. Druga z tych prac [19] wskazała na synergię STI-571 z innym inhibitorem kinaz tyrozynowych AG490. Jest to inhibitor preferencyjnie hamujący kinazę JAK2. Badania te jednocześnie potwierdziły, że w odniesieniu do kinazy ABL STI-571 jest lepszym inhibitorem niż AG490. Dane te (chociaż wstępne) są bardzo obiecujące i sugerują duże możliwości rozwoju metod leczenia opartych na STI-571.

PODSUMOWANIE

STI-571 jest prototypem nowej klasy środków przeciwnowotworowych, które nie są cytostatykami, a bezpośrednio hamują produkty onkogenów. Jego kliniczna skuteczność wydaje się obecnie niemal triumfem intelektu, gdyż jest to lek w pewnym sensie wymyślony i zrobiony na zamówienie pewnej koncepcji [20]. Oczywiście, sukces tego leku skłoni wielu naukowców do wykorzystania podobnej strategii do poszukiwania leków skutecznych w innych nowotworach. Jednak już obecnie zmienia on istotnie strategie leczenia w przewlekłej białaczce szpikowej. Dotychczas standardem było zaczynanie od interferonu alfa lub hydroksykarbamidu, a następnie poszukiwanie dawcy szpiku i przeszczepienie szpiku po znalezieniu dawcy [21, 22]. Dostępność STI-571 może spowodować ograniczenie wskazań do stosowania interferonu. Z drugiej strony, leki te działają w oparciu o odmienny mechanizm i mogą okazać się komplementarne, a nie konkurencyjne. Jednak już obecnie zostały mocno ograniczone badania nowych form interferonu *alfa* w przewlekłej białaczce szpikowej, zapewne dlatego, że producenci obawiają się ograniczenia stosowania interferonu i nakłady na badania nie zwrócą się. Podobnie STI może zmienić częstość wykonywania przeszczepień szpiku. Ta ostatnia metoda ma przewagę statystyczną (w sensie umożliwiania dłuższego przeżycia) zarówno nad interferonem, jak i hydroksykarbamidem. Czy jednak ją utrzyma także nad STI-571? Zależy to przede wszystkim od tego, czy STI-571 będzie przedłużał życie chorym na przewlekłą białaczkę szpikową. Odpowiedź na to pytanie jest obecnie najważniejszym zadaniem badań klinicznych.

KOMUNIKAT ● KOMUNIKAT

W dniach 12 i 13 X 2001 r.
w Łodzi,
podczas trwania
Targów Usług Medycznych TusMed
odbędzie się
Konferencja Lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej.

Gośćmi Konferencji będą przedstawiciele Ministerstwa Zdrowia, Akademii Medycznej z Warszawy, Łodzi i Lublina oraz Łódzkiej Regionalnej Kasy Chorych.

Konferencja adresowana jest do lekarzy POZ, lekarzy pierwszego kontaktu oraz lekarzy rodzinnych i odbywać się będzie pod hasłem:

Podstawowa opieka zdrowotna – współczesne wyzwania i sposoby realizacji

- Miejsce POZ w ewoluującym systemie opieki zdrowotnej — ze szczególnym uwzględnieniem sektora publicznego — referat programowy
- Zasady formalno-prawne działalności lekarza w ramach POZ

oraz indywidualnej, specjalistycznej i grupowej praktyki lekarskiej.

- Zasadność doboru metod i koszty leczenia w POZ.
- Programowe a realne możliwości lekarza POZ w zakresie profilaktyki.
- Znaczenie badań laboratoryjnych w praktyce lekarza POZ.
- Interakcje pomiędzy lekarstwami a żywnością.
- Rola lekarza POZ w przeciwdziałaniu występowania uzależnień.
- Uzależnienia lekowe.
- Informatyka w służbie lekarza POZ.
- Miejsce i rola pielęgniarki w POZ.
- Zintegrowany program prewencji, diagnostyki i terapii kardiologicznej.
- Propozycja zintegrowanego programu prewencji, diagnostyki i terapii udarów mózgu.

Informacje i zgłoszenia:
INTERSERVIS sp z o.o. Biuro Targów
90-456 Łódź
ul. Piotrkowska 249\251
tel. (042) 637 12 15, fax (042) 639 79 80
e-mail: biuro@interservis.pl

PIŚMIENNICTWO

1. Nowell P, Hungerford D. *A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia.* Science 1960; 132: 1497-8.
2. Jędrzejczak WW. *Diagnostyczna przydatność chromosomu Filadelfia.* Wiad Lek 1972; 25: 1865-7.
3. Deininger MWN, Goldman JM, Melo JV. *The molecular biology of chronic myeloid leukemia.* Blood 2000; 96: 3343-56.
4. Mauro MJ, Druker BJ. *Chronic myelogenous leukemia.* Curr Op Oncology 2001; 13: 3-7.
5. Jahagirdar BN, Miller JS, Shet A, Verfaillie CM. *Novel therapies for chronic myelogenous leukemia.* Exp Hematol 2001; 21: 543-56.
6. Druker BJ, Lydon NB. *Lessons learned from the development of an Abl kinase inhibitor fro chronic myelogenous leukemia.* J Clin Invest 2000; 105: 3-7.
7. Goldman JM, Melo JV. *Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia.* N Engl J Med 2001; 344: 1084-6.
8. Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H, Meyer T, Muller M, Druker BJ, Lydon NB. *Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative.* Cancer Res 1996; 56: 100-4.
9. Schindler T, Bornmann W, Pellicena P, Miller WT, Clarkson B, Kuriyan J. *Structural mechanism for STI-571 inhibition of Abelson tyrosine kinase.* Science 2000; 289: 1938-42.
10. Kawaguchi Y, Jinnai I, Nagai K, Yagasaki F, Yakata Y, Matsuo T, Kuriyama K, Tomonaga M. *Effect of a selective Abl tyrosine kinase inhibitor, STI571, on in vitro growth of BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia cells.* Leukemia 2001; 15: 590-4.
11. leCoutre P, Mologni L, Cleris L, et al. *In vivo eradication of human Bcr/Abl-positive leukemia cells with an Abl kinase inhibitor.* J Natl Cancer Inst 1999; 91: 163-8.
12. Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ, Wait CL, Ott KA, Zigler AJ. *Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI-571, a selective tyrosine kinase inhibitor.* Blood 2000; 96: 925-32.
13. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, Lydon NB, Kantarjian H, *Capdeville R, Ohno-Jones S, Sawyers CL. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosinase kinase in chronic myeloid leukemia.* N Engl J Med 2001; 344: 1031-7.
14. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, Capdeville R, Talpaz M. *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.
15. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Anderssion LC, Tervahartiala P, Tuveson D, Silberman SL, Capdeville R, Dimitrijevic S, Druker B, Demetri GD. *Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor.* N Engl J Med 2001; 344: 1052-6.
16. Mahon FX, Deininger MWN, Schultheis B, Chabrol J, Reiffers J, Goldman JM, Melo JV. *Selection and characterization of BCR-ABL positive cell lines with differential sensitivity to the tyrosine kinase inhibitor STI571: diverse mechanisms of resitance.* Blood 2000; 96: 1070-9.
17. Marx J. *Why some leukemia cells resist STI-571.* Science 2001; 292: 2231-2.
18. Kano Y, Akutsu M, Tsunoda S, Mano H, Sato Y, Honma Y, Furukawa Y. *In vitro cytotoxic effects of a tyrosine kinase inhibitor STI571 in combination with commonly used antileukemic agents.* Blood 2001; 97: 1999-2007.
19. Sun X, Layton JE, Elefanty A, Lieschke GJ. *U-ABL-expressing cells, demonstrating synergy between AG490 and STI571.* Blood 2001; 97: 2008-15.
20. Gibbs JB. *Anticancer drug targets: growth factors and growth factor signalling.* J Clin Invest 2000; 105: 9-13.
21. Hellman A. *Standard postępowania w przewlekłej białaczce szpikowej.* W Jędrzejczak WW, Podolak-Dawidziak M. (red). *Standardy w hematologii.* Volumed, Wrocław 2001; str. 113-16.
22. Lichtin AE, Woolf SH, Silver RT, Hehlmann R. *Chronic myeloid leukemia-ASH practice guideline and beyond.* W: Hematology 1998, ASH, Miami Beach, 1998; 435-53.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. **Wiesław W. Jędrzejczak**
Katedra i Klinika Hematologii,
Onkologii i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej
SP CSK
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa