

## 血液内科の今～ GCSF がもたらしたものと、造血幹細胞移植、そして新規薬剤～

小杉 智

### Recent advances in hematology: granulocyte-colony stimulating factor, stem-cell transplantation, and new agents

Satoru KOSUGI

*Department of Internal Medicine (Hematology), Toyonaka municipal hospital, 4-14-1,  
Shibahara-cho, Toyonaka, Osaka, 565-8565, Japan*

(Received October 12, 2012; Accepted November 28, 2012)

During recent 25 years, prognosis of patients with hematologic malignancies has been markedly improved. That is due to several series of improvement in therapeutic applications: i.e., intensification of chemotherapy supported with granulocyte-colony stimulating factor (GCSF), introduction of hematologic stem-cell transplantation, and development of new ‘molecular-target’ agents (rituximab, proteasome-inhibitors, lenalidomide/thalidomide, tyrosine-kinase inhibitors, etc). In order to provide the best outcome to the patients, it is important to maintain the intensity of therapies by managing adverse events and keeping patients’ adherence. However, there are some challenges or dilemmas in several cases. Comprehensive care including doctors/pharmacists cooperation might be needed in the management.

**Key words** —advances in hematology, GCSF, new agents, stem-cell transplantation

#### 1. はじめに

血液内科が扱うのは、主に白血病・リンパ腫・骨髄腫といった疾患であり、これらはすべて悪性腫瘍である。しかし、その頻度は決して多くはなく、人口10万人当たりで見ると、リンパ腫で10人前後・白血病で5人前後・骨髄腫で2人程度、全部合わせても20人に満たない。男性でもっとも罹患率が高い胃癌の罹患率が10万人当たり80人であることに比べれば如何に少ないかがわかる<sup>1)</sup>。

ところが、昨今これらのほとんどが筆者の属する病院のような中核病院に集中するようになっていく。薬剤師にとっては、一般の病院においてはなかなか遭遇する機会が無くなる一方、これら中核病院における診療の外来へのシフトなどから、むしろ調剤薬局などで遭遇する機会が増えて行くことになるかもしれない。

#### 2. 血液内科の治療とは

##### ～急性骨髄性白血病を例に～

これら血液悪性疾患の治療は、抗癌剤化学療法が主体である。その治療コンセプトが典型的に表れるのが、急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia: AML) と言っているであろう。

AMLとは、芽球 (blast) と呼ばれる悪性細胞が骨髄中で無制限に増殖する疾患であり、正常造血の阻害から貧血・血小板減少・正常白血球の減少がocこり、出血や感染をきたして死に至る疾患である。筆者が卒前・卒後教育を受けた1980年代において、AMLの予後は(当時の教科書の記述を借りれば)「近年劇的に改善されて、かつて4-6週だったものが1年位に延びている」程度であり、まさに典型的な「死病」であった<sup>2)</sup>。しかし、現在の状況は異なる。

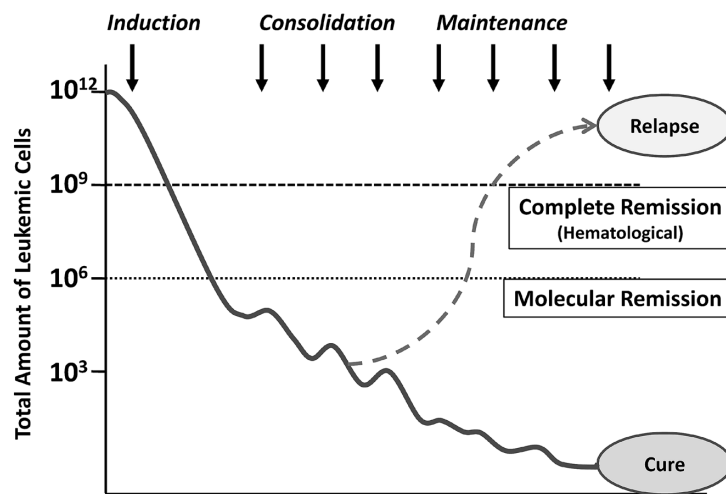


Fig. 1 The concept of “Total cell kill theory” for leukemia treatment

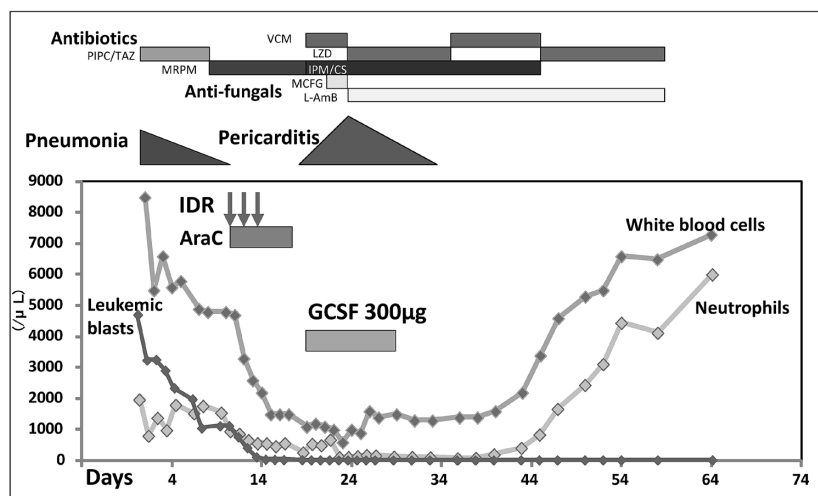
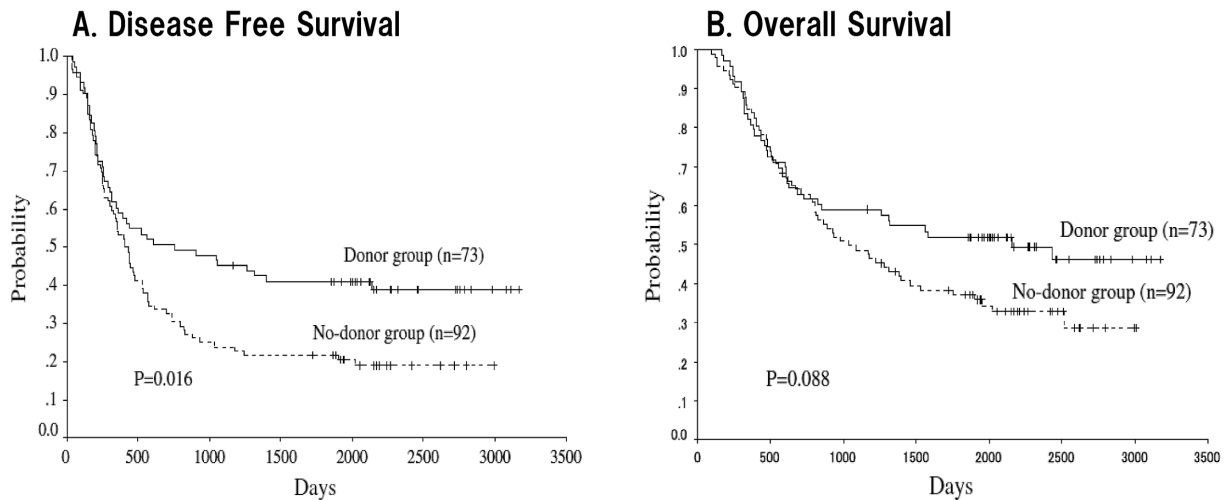


Fig. 2 Clinical course of a case with acute myelogenous leukemia (50-year-old male). After initiation of induction therapy [consisted of idarubicine (IDR) and cytosine arabinoside (AraC)], the patient developed life-threatening infection (pericarditis). The author successfully treated him by intensive antimicrobial therapies and administration of granulocyte-colony stimulating factor (GCSF).

AMLの治療は、寛解導入・地固め・維持と連続的に抗癌剤化学療法を行い、悪性細胞の数を極限まで少なくするもので、“Total cell kill theory”治療戦略と言われる (Fig. 1)。日本では、1987年から Japan adult leukemia study group (JALSG) による治療プロトコルが広く行われるようになった。90年代以後、顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor: GCSF) の導入 (1991年) など支持療法の発達によって、そのプロトコルは強化されて行き、結果として治療成績は劇的に改善、5年生存率が40%を超えるまでとなった<sup>3)</sup>。実際我々の施設でも、80年代には到底救い得なかったような寛解導入中の重症感染

症合併例に対し、GCSF投与・多剤抗菌剤投与を軸とした支持療法を十分に行うことで、治療を完遂し生存を得ることに成功している (Fig. 2)。

しかし、生存率は改善されたもののその改善幅は徐々に小さくなり、完全寛解率もほぼ頭打ちなのも事実である<sup>3)</sup>。そのためAMLでは、生命予後のさらなる改善を目的に同種骨髄移植 (同種造血幹細胞移植) が積極的に導入されている。JALSG97の解析では、移植群と化学療法群で予後を比較した場合、移植群で有意に良好な無病生存率が報告されている (Fig. 3)<sup>4)</sup>。最近では、ミニ移植・臍帯血移植など様々な移植方法が導入されて、それぞれに成果を上げている。

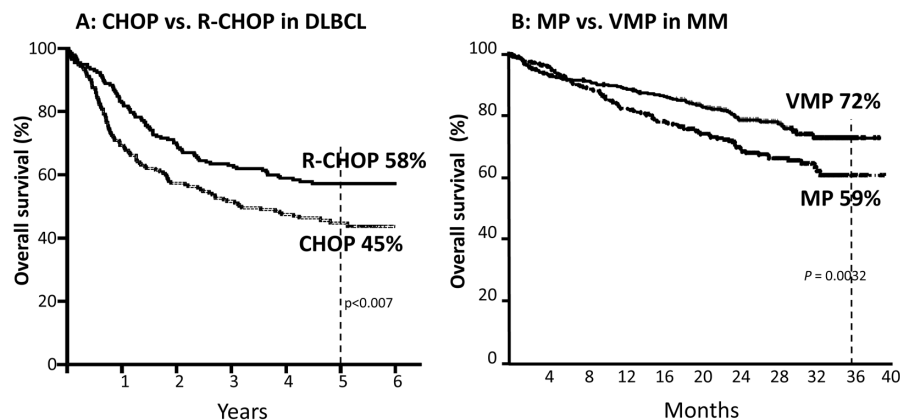


**Fig. 3** Comparison of disease free survival (A) and overall survival (B) between patients with an HLA-identical sibling (donor group; The patients were assigned to undergo allo-HSCT soon after three courses of consolidation therapy) and patients without living or HLA-identical siblings (no-donor group; The patients were assigned to continue receiving chemotherapy). JALSG97 study revealed that the relapse incidence was reduced in the donor group (52 vs. 77%;  $p=0.008$ ), and that the disease-free survival improved (39 vs. 19%;  $p=0.016$ ). Figures are quoted from reference<sup>4</sup>.

### 3. 悪性リンパ腫と外来化学療法

血液内科で白血病と並んで主要な疾患は、悪性リンパ腫である。悪性リンパ腫は、新 WHO 分類で 30 種類以上を認める多様な疾患群であるが、リンパ節が腫れる・組織が腫れるという局所症状と、時に発熱などの全身症状を呈する。日本人に最も多いのは、非ホジキンリンパ腫の内、びまん性大細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL) といわれるリンパ腫で、リンパ腫全体の約 3 分の 1 を占める。

これら DLBCL に対する標準治療は現在、R-CHOP という治療レジメンである。これは、アドリアマイシン・ビンクリスチン・サイクロフォスファミド・プレドニゾロンからなる多剤併用化学療法の CHOP に、分子標的薬であるリツキシマブ (ヒト化抗 CD20 モノクローナル抗体) を上乗せしたものである。ドイツの MINT・フランスの GELA などの大規模臨床試験において、R-CHOP 群は CHOP 群に比較し有意に優れた生存率を示し (5 年生存率で 10% 超の優位)、その標準療法としての地位が確立した (Fig. 4A)<sup>5), 6)</sup>。



**Fig. 4** Comparison of overall survival in GELA-LNH98.5 trial (A) designed for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and that in VISTA trial (B) designed for multiple myeloma (MM). Addition of new 'molecular-target' agents to conventional therapeutic regimens [rituximab (R) to CHOP (vincristine, adriamycine, cyclophosphamide and prednisolone); bortezomib (V) to MP (melphalan and prednisolone)] significantly prolonged the survival. Figure A is quoted from reference<sup>6)</sup>, and figure B is quoted from reference<sup>16)</sup>.

しかし、この R-CHOP 療法でも、白血病治療に見られたような好中球数 0 に至る骨髄抑制は普通に見られ、この状況はかつて無菌室管理の適応とされていた (Fig. 5)。実際 1980 年代において筆者らの病院では、全コース完遂に半年近くもかかる CHOP 療法のために、ほぼ全てのリンパ腫患者がその間入院していた。ところが、米国 CDC が 2000 年に出したガイドラインの中で、好中球減少患者に周囲環境から細菌が感染するリスクは低いことを指摘し、好中球  $100/\mu\text{L}$  以下となる日数が 7 日以上となると予想される場合以外、無菌室での管理を必ずしも推奨しないとされた<sup>7)</sup> ことが状況を変えた。また、G-CSF を潤沢に使うことによって、R-CHOP による好中球  $100/\mu\text{L}$  以下の期間を短縮することができ (Fig. 5)、こうした G-CSF の予防的使用は、米国感染症学会 (IDSA) のガイドラインにおいても、好中球減少性発熱 (febrile neutropenia: FN) のリスクが 20% を超えると見積もられる患者において推奨されている<sup>8)</sup>。筆者らの施設においても現在、患者のリスクに応じて積極的に G-CSF 予防投与を行っており、結果 R-CHOP はほとんどの場合外来で行われるようになってきている。

ただ、外来化学療法を施行するにあたって気をつけなければならないことは、FN など重症感染症の発生を恐れて、抗癌剤の投与量強度 (relative dose intensity: RDI) を低下させてはならないとい

うことである。CHOP において RDI が 90% を下回れば生存率が低下することを示す報告もあり<sup>9)</sup>、治療強度の維持は患者予後に直結する。G-CSF の予防投与は FN のリスクを下げるとともに RDI を維持することが最近メタアナリシスでも示され (Fig. 6)<sup>10)</sup>、G-CSF の積極使用が結果としてリンパ腫患者の予後改善をもたらすと考えられる。ただ、日本に於いてはまだ G-CSF 製剤の自己注射が保険上認められていないため、好中球減少期の患者に連日の通院を強いている。外来化学療法施行患者の在宅療養支援のためにも、今後改善が望まれる。

#### 4. 自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法

ここまで述べたように、G-CSF は血液内科における重要な支持療法剤である。この G-CSF によって可能となったものとしては、この他に自家末梢血幹細胞移植 (autologous peripheral blood stem-cell transplantation: auto-PBSCT) 併用大量化学療法 (high dose chemotherapy: HDT) が挙げられる。これは、化学療法からの造血回復期に大量の G-CSF を投与することで造血幹細胞を末梢血中に動員し、それを体外循環によって分離・採取・凍結保存しておき、その後骨髄破壊的な HDT を行った後に輸注することを指す。これによって、骨髄毒性を無視した大量の抗がん剤投与が可能となり、

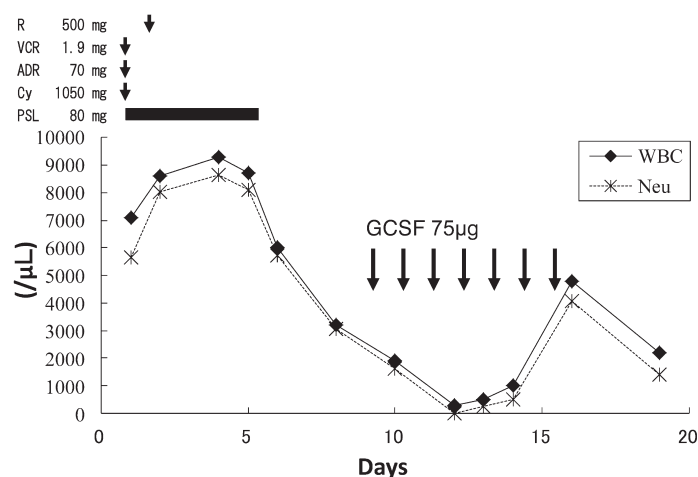


Fig. 5 Clinical course of a case with diffuse large B-cell lymphoma (63-year-old female). R-CHOP therapy [consisted of rituximab (R), vincristine (VCR), adriamycine (ADR), cyclophosphamide (Cy) and prednisolone (PSL)] lowered white blood cell counts (WBC), and neutrophil counts (Neu) reached to  $0/\mu\text{L}$ . Prophylactic use of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) shortened the neutropenic period.

悪性細胞の薬剤耐性を凌駕し出来る限り死滅させることができる。

筆者らの施設では、これまでに総計 123 例の auto-PBSCT を行っている。そのうち一番多いのは非ホジキンリンパ腫の 81 例、2 番目は多発性骨髄腫の 38 例である。非ホジキンリンパ腫の中ではやはり DLBCL が最も多いが、2003 年から 2009 年までのこれら DLBCL の治療成績を後方視

的に解析すると、通常は予後不良である高リスク DLBCL 群において、初回治療に引き続き地固めとして auto-PBSCT を行った患者群ではより良好な生存曲線が得られていた (Fig. 7)<sup>11)</sup>。このことは、予後不良と予想される悪性リンパ腫症例を、auto-PBSCT 併用 HDT によりある程度救うことが出来ている事を意味すると筆者は考えている。

一方多発性骨髄腫において、この auto-PBSCT

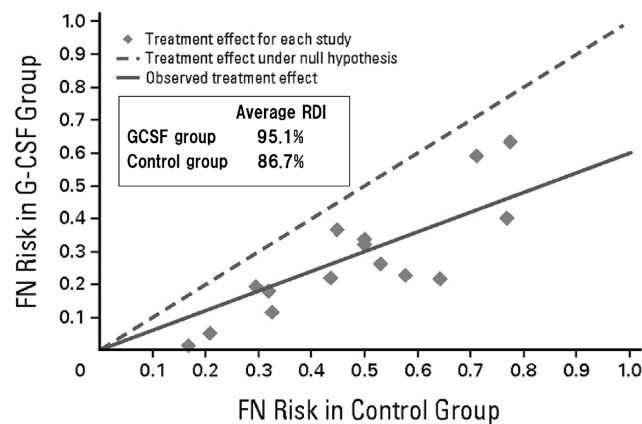


Fig. 6 Comparison of primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) with placebo or untreated controls in adult solid tumor and malignant lymphoma patients. Seventeen randomized control trials including 3,493 patients were meta-analyzed, and risk reduction for febrile neutropenia (FN) with G-CSF compared with controls was 46% ( $P < 0.001$ ). Average relative dose intensity (RDI) was significantly higher in patients who received G-CSF compared with control patients ( $P < 0.001$ ). This figure is quoted from reference<sup>10)</sup>.

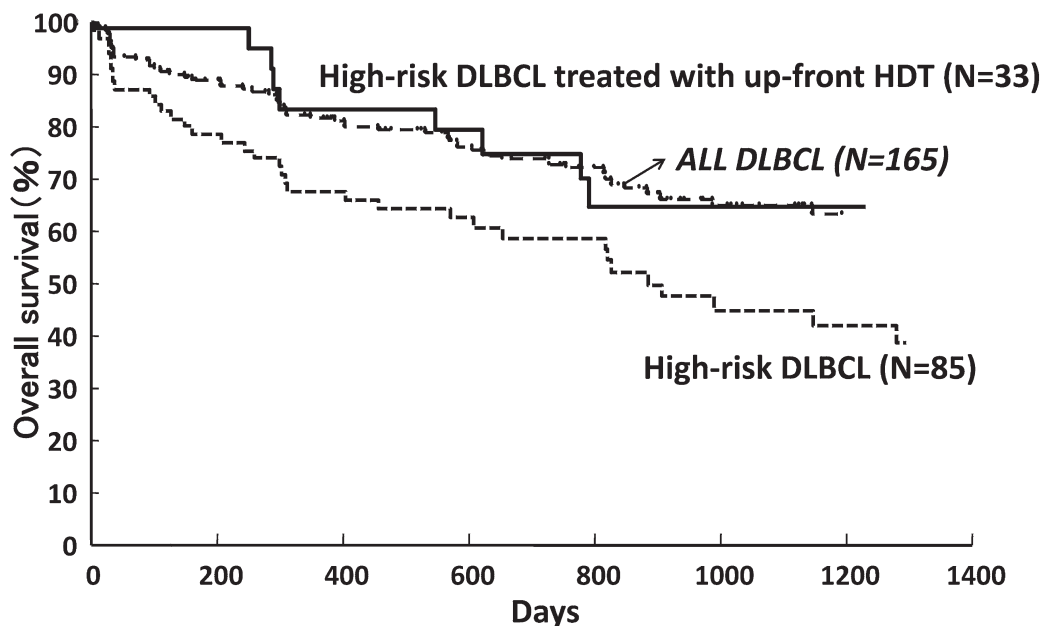
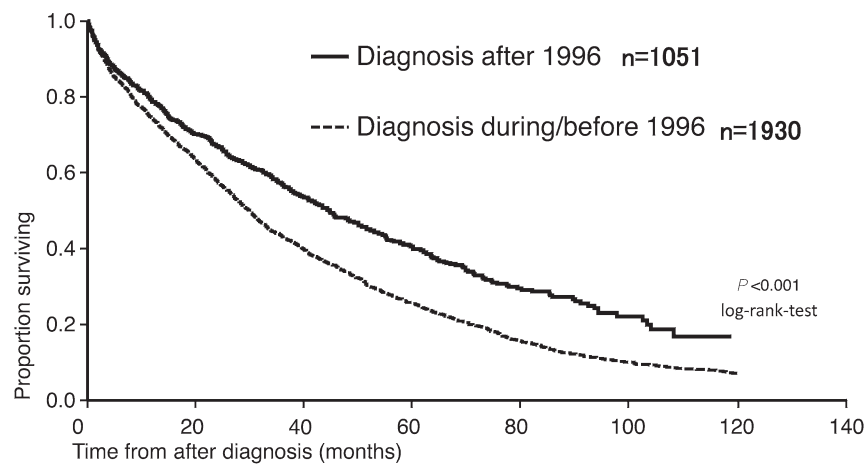


Fig. 7 Survival curves of our cases with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), who were newly diagnosed during 2003-2009. Overall survival of patients showing high international-prognostic-index (IPI) score at diagnosis was inferior to that of all DLBCL patients. However, this inferiority was not observed in patients with high-IPI score who were treated with up-front high-dose chemotherapy (HDT) supported by autologous peripheral blood stem cell transplantation<sup>11)</sup>.



**Fig. 8** Overall survival from diagnosis of multiple myelomas in Mayo clinic. The groups were divided based on the date of diagnosis: after December 31, 1996 versus on or before December 31, 1996. This figure is quoted from reference<sup>12)</sup>.

併用 HDT の有用性は、特に 65 歳以下の若年例において世界的に確立してきている。多発性骨髄腫とは、B 細胞の最終分化細胞である形質細胞が腫瘍化したもので、異常免疫グロブリン (M 蛋白) による腎障害や過粘調症候群、また腫瘍細胞の骨溶解から病的骨折や高カルシウム血症などを来す疾患である。かつては発症後 2 年程度で治療抵抗性となり死に至っていたが、1996 年に auto-PBSCT 併用大量メルファラン療法が導入されて初めてその生存期間が延長するようになった (Fig. 8)<sup>12)</sup>。実際、筆者らの施設でも auto-PBSCT 併用大量メルファラン療法を導入した 2004 年以降ではっきりと多発性骨髄腫症例の生存曲線が延長方向にシフトしていることが観察され<sup>13)</sup>、この治療戦略の予後改善効果を実感しているところである。

## 5. 多発性骨髄腫と新規薬剤

このように auto-PBSCT 併用大量メルファラン療法によってその予後が改善した多発性骨髄腫だが、2001 年以後さらにその生存は延長し、現在ではかつての倍近い生存期間が得られるようになってきている<sup>12)</sup>。それは、新規薬剤といわれる 3 つの薬剤 (ボルテゾミブ・サリドマイド・レナリドマイド) が臨床に導入されたことによるところが大きい。

特にボルテゾミブはプロテアソーム阻害薬という全く新しいタイプのもので、これまでの多くの抗がん剤のような DNA 障害や細胞分裂阻害といった作用を介さず、骨髄腫の腫瘍増殖に重要な転写因子 NF- $\kappa$ B の細胞内代謝に影響することで抗腫瘍効果を発揮する<sup>14)</sup>。本来 6~9 カ月程度しか生きられない再発難治例において、単剤で奏効期間中央値 12 ヶ月・生存期間中央値 16 ヶ月という優れた成績を示し (SUMMIT 試験)<sup>15)</sup>、初発患者に対しても標準治療である MP 療法に上乗せすることであきらかな生存期間の延長が得られた (VISTA 試験: Fig. 4B)<sup>16)</sup>。これは丁度、DLBCL で CHOP にリツキシマブを上乗せすることにより予後改善が得られたことに似ており (Fig. 4A)、21 世紀が分子標的薬の世紀であることを鮮やかに印象付けるものであった。

一方、サリドマイドやレナリドマイドは、血管新生阻害薬/免疫調整薬 (iMDS) と呼ばれ、その骨髄腫に対する抗腫瘍効果の機序には不明な点が多々あるものの、ボルテゾミブ同様、単剤のみならずこれまでの標準治療と組み合わせることで明らかな生存期間延長効果が認められる<sup>17)</sup>。

しかし、骨髄腫は基本的に治癒不能の疾患であることから、これら新規薬剤の投与は長期にわたり、そこには様々な問題が生じる (ボルテゾミブにおける末梢神経障害の問題、iMDS における厳重な薬剤管理の必要性、等)。

現在、iMIDS の管理において薬剤師は中心的な役割を果たしており、患者を取り巻く医療チームのメンバーとしての医師・薬剤師の協力は、今後こうした長期にわたる抗腫瘍薬治療の現場で重要性を増していくものと思われる。

## 6. 血液内科と薬剤師～慢性骨髄白血病とチロシンキナーゼ阻害薬を例に～

こうした長期にわたる新規抗腫瘍薬による治療というものを考えた場合、慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia: CML) とチロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor: TKI) について論じることを避けるわけにはいかない。

CML は、9 番・22 番染色体の相互転座によって生じた BCR-abl キメラ遺伝子産物の強力なチロシンキナーゼ活性によって、造血幹細胞の不死化が起こる病態である。5～6 年の慢性の経過の後急性転化し死に至る病で、かつては慢性期での骨髄移植が適応とされていた。しかし、2001 年

に BCR-abl 遺伝子産物のキナーゼ活性を阻害する TKI であるイマチニブが臨床に導入され、予後は劇的に改善した (Fig. 9)。現在では新規発症 CML 患者の生命予後は、糖尿病合併高脂血症患者と同程度になったとすら言われる<sup>18)</sup>。

だが、病期の進行を避けるためには、現在のところ TKI を生涯飲み続ける必要がある。その一方で TKI にはさまざまな副作用があり、服薬を継続することは容易ではない。イマチニブに関して言えば、副作用の発現頻度は 98% とほぼ必発で、非血液毒性 (浮腫・嘔気・筋肉痙攣・皮疹など) や血液毒性 (貧血・血小板減少・好中球減少など) があり、そのために服薬継続不可能となったいわゆるイマチニブ不耐用患者は 6% と報告されている<sup>19)</sup>。しかし、この薬剤の長期に亘る服用を強いられる患者の負担・つらさはこの数字以上のものであり、それ故に服薬遵守を維持できない患者が相当にいたことが、ピルカウンターを用いた調査で分かってきた<sup>20)</sup>。

この調査でそれ以上に注目されたのは、90% 以

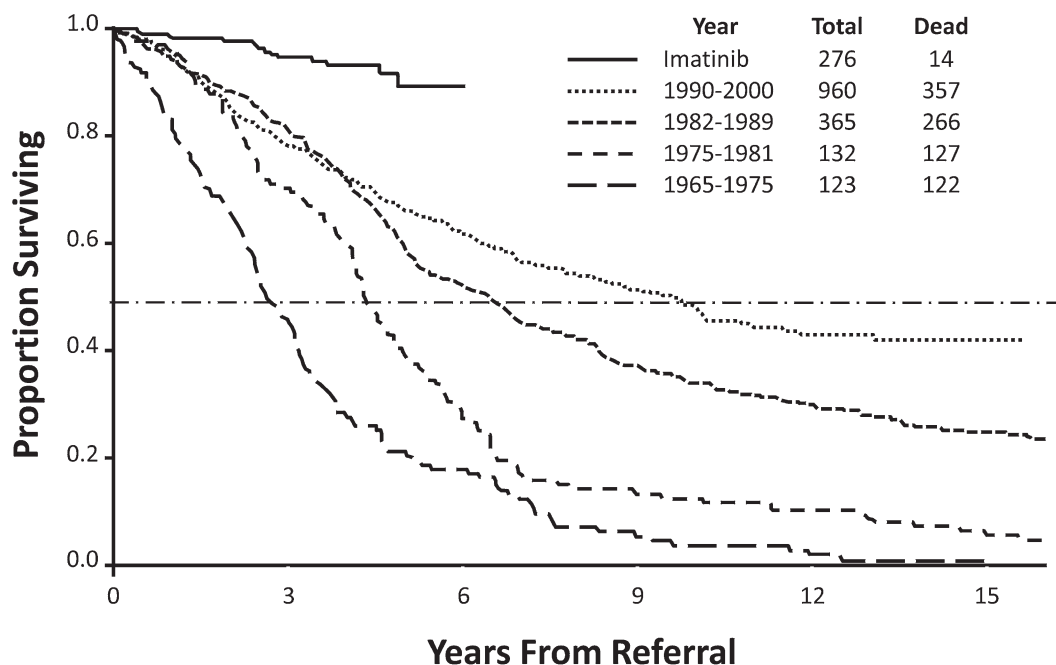
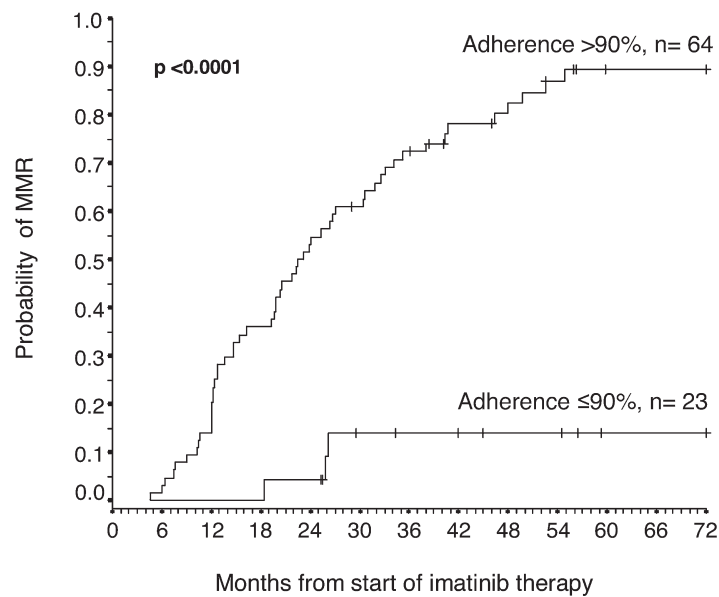
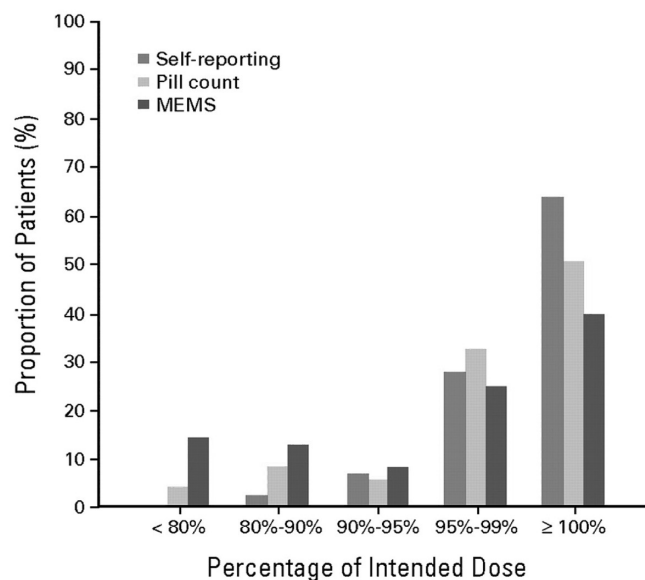


Fig. 9 Survival curves of patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP). This figure is produced from the University of Texas MD Anderson Cancer Center Data Base.



**Fig. 10** Six-year probability of major molecular response (MMR), 4-log reduction in transcript levels. The probability of MMR for the 23 patients with an adherence rate 90% or less was 13.9%, whereas the probability was 93.7% for the 64 patients with an adherence rate greater than 90% ( $P < 0.001$ ). This figure is quoted from reference<sup>20</sup>.



**Fig. 11** Comparison of the three methods utilized to measure adherence. “MEMS” means microelectronic monitoring systems that are considered as the gold standard for measuring ‘true’ adherence. This figure is quoted from reference<sup>21</sup>.

下の服薬率の場合は極端に治療の結果が悪く、ほとんどの患者が治療目標である分子遺伝学的大寛解 (major molecular response: MMR) に到達できないという事実であった (Fig. 10)<sup>20</sup>。MMR に到達できなければ、病期進行や急性転化のリスクが高まる。言い換えれば、服薬アドヒアランスが命に直接かかわってくるのである。

この事実を前にして、医師は患者に服薬遵守を要求し指導することになるが、問題はこれで解決

するほど単純ではない。ピルカウンターによるイマチニブの服薬調査を行った Marin らがインターネット上に補遺として載せているデータはさらに衝撃的で、「100%服薬している」と医者へ答えた患者が60%以上もいたのに、真に100%だったのは40%にすぎず、「80%未満の服薬率です」と正直に答えた患者に至っては一人もいなかった (Fig. 11)<sup>21</sup>。このデータが意味するのは、いかに患者が医者に対して「いい子」を演じようとする



かという事実である。このことは同時に、医者だけでは患者の抱える療養上の問題の解明や解決には至れず、ひいては十分な治療効果が得られないということも意味する。

この問題の解決方法は簡単ではなく、解は個々のケースでも異なるであろう。ただ、服薬アドヒアランスが命に直結するというシビアな状況の中で、BestではなくともBetterな解決を得るためには、昨今言われる「チーム医療」や「包括的医療」が機能するべき、と筆者は考える。その中で薬剤師も専門性を発揮し、患者の服薬アドヒアランス向上に積極的に介入することが必要とされるであろう。CMLとTKIの臨床は、我々にこうした現実を突きつけ、それに対する対応を迫っているのである。

## 7. おわりに

本稿では、筆者が医師となってからこれまでの約25年間における血液内科領域の様々な進歩について概観・概説した。紙面の制約や、論点を整理する為にあえて触れなかった事柄も多い。ただ、今後この分野には分子標的薬を始めとする新規薬剤が次々と導入されることが確実で、それはさらに血液疾患患者の生命予後を改善すると期待される。結果として、入院から外来へ診療はシフトしていくと思われ、在宅医療が中心となっていく可能性もある。その時必要とされるのは、患者を取り巻く多職種の医療従事者の協力と支援であろう。新しい薬によってもたらされる血液疾患患者の longer survival が better survival であることを願ってやまない。

## REFERENCES

- 1) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター：最新がん統計〈<http://ganjoho.jp/public/statistics/pub/statistics01.html>〉(2006. 10. 1 掲載, 2010. 11. 30 更新)
- 2) 柴田 昭, “内科学(第3版)”, 朝倉書店, 1984, pp1204-1208.
- 3) Miyazaki S., *Int. J. Hematol.*, **96**, 171-177 (2012).
- 4) Sakamaki H., Miyawaki S., Ohtake S., Emi N., Yagasaki F., Mitani K., Matsuda S., Kishimoto Y., Miyazaki Y., Asou N., Takahashi M., Ogawa Y., Honda S., Ohno R., *Int. J. Hematol.*, **91**, 284-292 (2010).
- 5) Pfreundschuh M., Trümper L., Osterborg A., Pettengell R., Trneny M., Imrie K., Ma D., Gill D., Walewski J., Zinzani P.L., Stahel R., Kvaloy S., Shpilberg O., Jaeger U., Hansen M., Lehtinen T., López-Guillermo A., Corrado C., Scheliga A., Milpied N., Mendila M., Rashford M., Kuhnt E., Loeffler M.; MabThera International Trial Group, *Lancet Oncol.*, **7**, 379-391 (2006).
- 6) Coiffier B., Thieblemont C., Van Den Neste E., Lepage G., Plantier I., Castaigne S., Lefort S., Marit G., Macro M., Sebban C., Belhadj K., Bordessoule D., Fermé C., Tilly H., *Blood*, **116**, 2040-2045 (2010).
- 7) 矢野邦夫, “造血幹細胞移植患者の日和見感染予防のためのCDCガイドライン”, メディカ出版, 2001.
- 8) Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A., Boeckh M.J., Ito J.I., Mullen C.A., Raad I.I., Rolston K.V., Young J.A., Wingard J.R., Infectious Diseases Society of America, *Clin. Infect. Dis.*, **52**, 427-431 (2011).
- 9) Pettengell R., Schwenkglenks M., Bosly A., *Ann. Hematol.*, **87**, 429-430 (2008).
- 10) Kuderer N.M., Dale D.C., Crawford J., Lyman G.H., *J. Clin. Oncol.*, **25**, 3158-3167 (2007).
- 11) Shiga J., Kosugi S., Nagate Y., Nakata S., Take H., Katagiri S., *Rinsho Ketsueki*, **51**, 1241 (2010).
- 12) Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A., Lacy

- M.Q., Hayman S.R., Buadi F.K., Zeldenrust S.R., Dingli D., Russell S.J., Lust J.A., Greipp P.R., Kyle R.A., Gertz M.A., *Blood*, **111**, 2516-2520 (2008).
- 13) Sudo T., Kosugi S., Nakata S., Kotake T., Sata H., Take H., Katagiri S., *Rinsho Ketsueki*, **49**, 1135 (2008) .
- 14) Adams J., *Cancer Treat. Rev.*, **29** (Suppl.1), 3-9 (2003).
- 15) Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J., Singhai S., Jagannath S., Irwin D., Rajkumar S.V., Srkalovic G., Alsina M., Alexanian R., Siegel D., Orłowski R.Z., Kuter D., Limentani S.A., Lee S., Hideshima T., Esseltine D.L., Kauffman M., Adams J., Schenkein D.P., Anderson K.C., *N. Engl. J. Med.*, **348**, 2609-2617 (2003).
- 16) San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K., Dimopoulos M.A., Shpilberg O., Kropff M., Spicka I., Petrucci M.T., Palumbo A., Samoilova O.S., Dmoszynska A., Abdulkadyrov K.M., Schots R., Jiang B., Mateos M.V., Anderson K.C., Esseltine D.L., Liu K., Cakana A., van de Velde H., Richardson P.G. ; VISTA Trial Investigators, *N. Engl. J. Med.*, **359**, 906-917 (2008).
- 17) Palumbo A., Anderson K., *N. Eng. J. Med.*, **364**, 1046-1060 (2011).
- 18) Hehlmann R., *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, **22**, 283-284 (2009).
- 19) Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G., Gathmann I., Kantarjian H., Gattermann N., Deininger M.W., Silver R.T., Goldman J.M., Stone R.M., Cervantes F., Hochhaus A., Powell B.L., Gabrilove J.L., Rousselot P., Reiffers J., Cornelissen J.J., Hughes T., Agis H., Fischer T., Verhoef G., Shepherd J., Saglio G., Gratwohl A., Nielsen J.L., Radich J.P., Simonsson B., Taylor K., Baccarani M., So C., Letvak L., Larson R.A. ; IRIS Investigators, *N. Engl. J. Med.* **355**, 2408-2417 (2006).
- 20) Marin D., Bazeos A., Mahon F.X., Eliasson L., Milojkovic D., Bua M., Apperley J.F., Szydło R., Desai R., Kozłowski K., Paliompeis C., Latham V., Foroni L., Molimard M., Reid A., Rezvani K., de Lavallade H., Guallar C., Goldman J., Khorashad J.S., *J. Clin. Oncol.*, **28**, 2381-2388 (2010).
- 21) Marin D., Bazeos A., Mahon F.X., Eliasson L., Milojkovic D., Bua M., Apperley J.F., Szydło R., Desai R., Kozłowski K., Paliompeis C., Latham V., Foroni L., Molimard M., Reid A., Rezvani K., de Lavallade H., Guallar C., Goldman J., Khorashad J.S., *J. Clin. Oncol.*, **28**, 2381-2388, Appendix, <http://jco.ascopubs.org/content/28/14/2381.long> (2010).