

Genel Oturum 2 sunuları

HEDEFLENMİŞ TEDAVİLERDE GÜNCEL GELİŞMELER

Yöneten: **Emin KANSU**

- Hedeflenmiş tedavilerde “hedef” moleküller
Emin KANSU
- Tirozin kinaz inhibitörleri ve tedavide kullanımları
Sevgi KALAYOĞLU-BEŞİŞİK
- Hedefe yönelik kanser tedavisi ve monoklonal antikolarlar
Fuat H. DEMİRELLİ

HEDEFLENMİŞ TEDAVİLERDE “HEDEF” MOLEKÜLLER

Emin KANSU

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, ANKARA
ekansu@ada.net.tr

ÖZET

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların büyük bir kısmı sitotoksik etkilerini gerçekleştirirken malign ve normal hücrelere aynı şekilde öldürücü etki göstermektedir. Son on yıl içinde gelişmekte olan anti-kanser ilaçları konvansiyonel yaklaşımların dışına çıkarak “hedefleme= targeting” terapisi şeklinde olmaya başlamıştır. Bu yeni anti-kanser ilaçlarına “hedef moleküller” veya “akıllı bombalar=smart bombs” adı verilmektedir ve malign hücrelerin yaşamında “kritik” öneme sahiptirler. “Hedef” olarak alınan moleküller arasında; tirozin kinaz (TK), epitelyal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), matris metalloproteinazları, siklin bağımlı kinazlar, proteozom yolunda bulunan moleküller ve apoptozis sürecinde görev alan regülatuar moleküllerdir. Bu nedenlerle “hedeflenmiş tedavilerin” kemoterapötik ajanlara en önemli üstünlüğü ve avantajı “terapötik indeksleri”nin yüksek olmasıdır.

Anahtar sözcükler: anti-kanser monoklonal antikorlar, epitelyal büyüme faktör reseptörü inhibitörleri, hedeflenmiş tedavi, tirozin kinaz inhibitörleri

SUMMARY

“Targets” in Targeted Therapies

In recent years there has been a significant progress in the field of cancer cell biology and molecular oncology. Many researchers outlined very important processes of cancer genesis, growth, invasion and metastasis. As a result of this progress a large number of molecular abnormalities that are “specific” to cancer cells and that are a critical feature of cancer phenotype have been discovered. These advances in the field of molecular oncology over the past decade have led to a new era in cancer therapeutics and several strategies directed to selective molecular targets. This new class of anticancer agents has been named “targeted therapies”, because these structures target specific cellular molecular and/or abnormalities. Different from conventional chemotherapy agents, which mainly kill proliferating cells by interacting with general cellular processes, “targeted agents” are expected to affect only cells in which the specific molecular alteration is present, induce predominantly antiproliferative effects, and be specific for cancer cells versus normal tissues. In this context, there have been very significant progress in the anti-cancer “targeted molecules” including tyrosine kinase inhibitors, angiogenesis inhibitors, modulators of cell matrix interactions, agents that interact with the cell cycle and cell death (apoptosis) and protein trafficking regulators.

Keywords: anti-cancer monoclonal antibodies, epithelial growth factor receptor inhibitors, targeted therapies, tyrosine kinase inhibitors

Son yirmi yıl içinde moleküler onkolojideki önemli gelişmeler sonucunda karsinogenez, tümör büyüme ve invazyonu ile metastaz biyolojisinde heyecan verici önemli bilgi kazanımları olmuştur. Kanser hücresinin “ölümsüz, immortal” niteliklerine yönelik temel moleküler biyolojik bilgiler güncel terapötik yaklaşımlara yeni boyutlar kazandırmıştır. Bu yeni anti-kanser ilaçların grubu ile “*hedeflenmiş anti-kanser tedavisi*” kavramı gündeme gelmiştir⁽²⁾. Bu yeni moleküller özgül hücrel anormalliklere karşı “hedeflenerek” kullanılmaya başlanmıştır ve “*targeted therapies=smart bombs*” olarak yabancı literatürde isimlendirilmektedir⁽²⁾.

Konvansiyonel kemoterapiler “selektif” olmadıkları için proliferen olan tümör hücrelerini yok ederken normal hücreleri de ortadan kaldırmaktadırlar. Kemoterapötik ajanlar non-selektif özellikte oldukları için tümör gerilerken hastalarda istenmeyen yan etkiler, miyelosupresyon ve trombositopeni gelişebilmektedir. Hedeflenmiş terapötikler ise “selektif=seçici hedefleri” nedeniyle “özgül-moleküler defekti” olan tümör hücrelerine yönelerek kanser hücresini target hücre aracılığı ile öldürürken normal hücrelerin sağlıklı bir ortamda devamına imkan tanımaktadır. Bu nedenle hedeflenmiş tedavilerin en önemli avantajı “terapötik indekslerinin yüksek” olmasıdır. Son 8-10 yıl içinde pre-klinik ve klinik araştırma sonuçları tamamlanmış yeni ajanlar hızla Amerika Birleşik Devlet’lerinde FDA onayı alarak kliniğe gelmiş bulunmaktadır^(3,4,10).

Kanser hücrelerinde “*hedeflenmiş tedavi*”de “*hedeflenecek yapılar*” hücrelerin membran reseptörleri, sinyal iletimi yolları, anjiogenez inhibitörleri, hücre-matriks veya protein reseptörleri, hücre siklusu ajanları, hücre ölümü ve hücrelerin komponentleri ile reaksiyona giren nitelikler taşımaktadır (Tablo 1).

Tablo 1: Hedeflenmiş tedavi yaklaşımlarında “*hedef*” olarak seçilen ve tercih edilen moleküller.

I. Tirozin kinaz sinyal sistemi (TK)
II. Tümör hücre yüzey antijenleri
III. Epiteyal büyüme faktör reseptör sistemi (EGFR)
IV. Anjiogenez sürecinde görev alan yapılar
V. Vasküler endotel büyüme faktör reseptörü (VEGFR) ⁽¹⁷⁾
VI. Matriks metalloproteinazlar (MMP)
VII. Cyclin-bağımlı kinazlar (CDK)
VIII. Apoptozis sürecinde görev alan regülatuar moleküller
IX. Proteazom-yolundaki moleküller
X. Ras-onkogeni (ras)
XI. Isı-şok proteinleri (HSP)

Kanser kemoterapisinde kullandığımız sitotoksik ajanlar neoplastik hücrelerin sayılarını birkaç log azalmakta, ancak tam “eradike” etmekten uzak olmaktadır. Bu nedenle hedeflenmiş kemoterapilerin solid kanserli hastalarda çok daha rasyonel yaklaşımla geliştirilmiş olan “hedeflenmiş

terapötikler” kullanımları çok belirgin artmaktadır.

Son yıllarda, normal ve kanser hücrelerindeki biyokimyasal yolların daha iyi anlaşılması sonucunda kanser hücreleri içinde malign süreci yavaşlatacak veya durduracak “hedef” moleküler yapılar giderek artan sayılarda tanımlanmaya başlanmıştır. Bunlar arasında, tirozin kinazlar (TK), erb B-reseptör ailesi, sinyal iletim molekülleri, hücre yüzey antijenleri/reseptörleri, hücre proliferasyonunu ve yaşamını kontrol eden moleküler yapılar sayılabilir.

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların hemen hepsi sitotoksik etkilerini gerçekleştirirken malign ve normal hücrelere aynı şekilde etki göstermektedir. Son on yıl içinde geliştirmekte olan anti-kanser ilaçları konvansiyonel yaklaşımların dışına çıkarak hedefleme (target-based) terapisi şeklinde olmaya başlamıştır.

Bu yazıda son yıllarda klinik uygulamalara yansıyan ve hedeflenmiş tedavi konseptimizde önemli çığır açtığına inandığımız bazı moleküller kısaca tanıtılacaktır.

TİROZİN KİNAZ (TK) İNHİBİTÖRLERİ

Biyolojik özellikleri ile sitogenetiği en iyi çalışılan kronik miyeloid lösemi (KML) hastalığında 9. kromozom ile 22. kromozom arasındaki translokasyon sonucu oluşan “Philadelphia kromozomu”ndaki ABL kinazın aşırı uyarımıyla KML lösemik hücrelerinde aşırı proliferasyon olmaktadır. KML bir prototip model olarak alınacak olursa, günümüzde füzyon geni olarak *Bcr-Abl*’nin lösemi patogeneziindeki önemini ortaya koyması ve füzyon geni ürünlerinin biyokimyasının en iyi anlaşıldığı hastalıkların başında gelmektedir.

KML’de *Bcr-Abl* füzyon geninin ürünü olan tirozin kinaz enzimini inhibe eden Imatinib Mesylate (GLIVEC) laboratuvarından kliniğe tedavinin ilk etkin örneğidir. Glivec, kısa süre içinde klinik çalışmalarda KML-kronik faz hastaları başta olmak üzere KML’nin diğer fazlarındaki hastalarda da alınımı kolay tolere edilebilen ve etkinliğini ispatlayan bir ajan olmuştur⁽³⁾.

Glivec, 2-fenilaminopirimidin sınıfında ufak bir moleküler yapıya sahiptir. Glivec, Abl-onkogenine yüksek afinite ve selektivite gösterir. Abl-onkogeni hücrede protein kinaz aktivitesi ile etkisini gösteren bir gendir ve katalitik domain’inde bir “nükleotid-bağlayıcı-cep” ve bir “aktivasyon loop”u ihtiva eder. “Aktivasyon loop” kısmı protein tirozin kinazın aktivitesini kontrol eder. Glivec®, (Imatinib Mesylate) Abl-Nu kleotid bağlayıcı-cep kısmına bağlanır, “aktivasyon loop” bölümünü inaktive ederek adenosin trifosfat (ATP) bağlanmasını önler. Böylece Glivec tipik ve etkin bir tirozin kinaz inhibitörü olarak Bcr-Abl substrat proteinlerindeki tirozin residülerinin ATP ile fosforilasyonunu önlemiş olur.

Bunun sonucunda lösemik transformasyonda önemli rolleri olduğuna inanılan “Bcr-Abl” sinyal iletim yolları inhibe olur. Glivec, lösemili hücrelerde sinyal yollarını etkin bir şekilde inhibe ederken normal hücre sinyal mekanizmalarına olumsuz bir etki göstermez. Son on yıl içinde yapılan temel laboratuvar ve klinik araştırmalarında normal hücrelerdeki biyokimyasal sinyal molekülleri üzerine önleyici bir etkisi gösterilmemiştir^(3,7,8).

İmatinib (Gleevec®, NOVARTIS Pharma), ağızdan alınabilen küçük organik bir moleküldür. Günümüzde kronik miyeloid lösemi (KML) hücrelerin proliferasyonunu önlemek amacıyla başarıyla kullanılmaktadır. İmatinib Mesylate (Gleevec®) Bcr-Abl füzyon geninin tirozin kinaz (TK) enzim aktivitesini bloke ederek hücre-içi sinyal mekanizmalarını engellemekte ve KML hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmektedir. İmatinib kronik faz döneminde bulunan ve alpha-IFN ile hastalığı kontrol altına alınamayan KML hastalarında uzun süreli kalıcı remisyon sağlanmıştır^(7,9).

Gleevec’in, KML-kronik faz tanısı konulan hasta grubuna ilk tedavi seçeneği olarak kullanıldığı yeni bir çalışmada “Gleevec monoterapi” kolu “IFN-alfa + düşük doz sitozin arabinozid” tedavi kolu ile mukayese edilmiştir. Araştırmacılar, 1106 hastayı iki grupta randomize olarak çalışmaya almışlardır. Gleevec alan grupta 553 hasta ve IFN-alfa+Ara-C (düşük doz) grubunda 553 hasta araştırmaya alınmıştır. Median takip süresi 19 ay olan çalışmada cross-over Gleevec grubunda % 1.3 ve IFN-alfa grubunda % 39.4 oranında izlenmiştir. Major sitogenetik cevap, Gleevec grubunda % 87.1 ve IFN-alfa grubunda ise % 34.7 oranlarında gerçekleşmiştir⁽¹⁴⁾.

Bu çalışmadaki sonuçlar, 2003 yılı sonundan itibaren Gleevec’in KML-kronik faz tanısı alan hastaların tedavilerinde ilk seçenek (first-line treatment) olması gerektiğini gösterir nitelikte kabul edilmiştir. Ancak, Gleevec ile tedavi edilen KML-K faz hastalarının % 4 ila % 6’sında PCR testi ile “Bcr-Abl” füzyon geninin tamamen kaybolduğu (moleküler remisyon) rapor edilmektedir. 2005 yılı itibariyle Gleevec’in KML’de tamamen ve moleküler (Bcr-Abl) düzeyde kür sağladığını söylemek zordur. Halen, KML hastalarında kür=tam şifa sağlayan tek tedavi seçeneği “hematopoietik stem hücre transplantasyonu”dur⁽¹⁴⁾.

TÜMÖR HÜCRE YÜZEY ANTİJENLERİNE KARŞI GELİŞTİRİLEN MONOKLONAL ANTİKORLAR

Özellikle B-hücre kaynaklı Hodgkin dışı lenfomalarda (NHL) lenfoma hücre yüzeyleri üzerinde bulunan CD20 antijenine karşı geliştirilen humanized (insan-fare hücrelerinden) anti-CD20 monoklonal antikor başarıyla tedavide kullanılmaktadır^(11,15). Rituximab molekülü farmasötik adıyla MABTHERA olarak Hodgkin dışı

lenfomalarda yüksek terapötik etkinliğe sahiptir. Çünkü NHL’ların % 95’inden fazlasında lenfoma hücre yüzeylerinde CD20 antijeni pozitifdir. Özellikle MABTHERA folliküler ve low grade NHL tanısı konulan hastalarda yüksek remisyon sağlayan bir ajan olarak onkoloji ve hematoloji kliniklerinde başarıyla kullanılmaktadır^(5,13).

Son yıllarda anti-CD20 monoklonal antikorunun lenfoma hücrelerinin tamamını veya büyük bir bölümünü rölaps yapmayacak şekilde eradike etmek amacıyla konjüge formları başarıyla geliştirilmeye başlanmıştır. Bunların başında anti-CD20 molekülünün Fc kısmına yitrium 90 eklenerek geliştirilen Ibritumomab Tiuxetan (ZEVALIN) ve iodine 131 eklenerek geliştirilen BEXXAR olmuştur. Her ikisi de Fc kısmında taşıdıkları yüksek doz radyoizotoplar nedeniyle hücre içine alındıktan sonra radyasyon etkileri ile lenfoma hücrelerinin tamamına yakını apoptozis ile öldürebilmektedir^(18,19). Burada radyoizotop ile işaretli antikorun almayan komşu hücreler radyasyonu alan hücrelerden yayılan etki ile yok olmaktadır ve buna “Cross-fire = Çapraz ateş” etkisi adı verilmektedir.

EPİTELYAL BÜYÜME FAKTÖR RESEPTÖRLERİNİ (EGFR) BLOKE EDİCİ AJANLAR

Epidermal-büyüme faktörü reseptörü (Epidermal growth factor receptor, EGFR) bir erbB1 onkogenin ürünüdür ve hücre-içi ucunda tirozin kinaz aktivitesi Grefitinib (IRESSA®) tarafından inhibe olmaktadır.

Epitelyal büyüme faktör reseptörü (EGFR) ve ligandları insan tümörlerindeki hücreler üzerinde ve önemli bir kısmında bulunmaktadır. EGFR molekülleri tümörlerin klinik tavrında ve seyrinde prognostik bir faktör olarak rol alabilmektedir. EGFR, 170-kd plazma membran glikoprotein yapıdadır ve EGFR ailesi (Tip I tirozin kinaz veya ErbB TK reseptörleri) içinde yer alır. EGFR ailesi içindeki reseptörlerin temel yapısında bir ekstrasellüler kısım, bir transmembran lipofilik bölüm ve intrasellüler protein tirozin kinaz kısmı (domain) bulunur.

EGFR, homodimerizasyon ile veya EGFR ailesi içindeki diğer reseptörlerle dimerler şeklinde yanyana gelerek (heterodimerizasyon) aktive olur. Ligand bağlanması ile, reseptör overekspresyon ve transaktivasyon ile reseptör dimerizasyonu gerçekleşir.

EGFR’ler için temel sinyal yollarının başında Ras-Raf-MAPK yolu gelmektedir. Ras’ın aktivasyonu multi-step bir süreçle fosforilasyon sistemini hızlandırarak MAPK’ların aktivasyonunu başlatır. Epitel büyüme faktör reseptör biyolojisi ve EGFR’ü ile etkileşime girerek etki göstermektedir. Klinik yararı olabilecek ajanlar tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2: Anti-EGFR monoklonal antikorları.

Tirozin kinaz İnhibitörleri	Ajan	Klinik etkinliğin görünmesi
Tirozin kinaz	ZD 1839(*) OSI 774	NSCLC, Prostat NSLC, Over
Monoklonal antikorlar	IMC-C225 MDX-447 ABX-447	NSCLC (+K+)

*ZD 1839: Iressa, OSI 774: Tarceva, Erlonitib

EGFR kanser tedavisinde yeni bir “hedef=target” olarak seçilebilecek özelliklere ve öneme sahiptir. EGFR, normal epitelyal hücrelerde ve çok sayıda epitelyal tümörde hücre yüzeylerinde yüksek miktarlarda eksprese olur. EGFR’in kanser hücrelerinde yüksek ekspresyonu hastaların kötü prognozu ile doğrudan ilişkilidir.

EGFR’ı bloke eden monoklonal antikorlar ve tirozin kinaz aktivitesinin inhibitörleri, EGFR- ekspresyonu yapan tümörlerin büyüme ve çoğalma potansiyelini engellemektedirler. Son on yıl içinde EGFR’e özgül monoklonal antikorlar ve TK-inhibitörleri klinikte erken faz çalışmalarında yer almaya başlamıştır. Ancak, farmakodinamik çalışmaların sayıları arttıkça EGFR’in fazla ekspresyonu ile “reseptörü hedefleyen=reseptör targeting” yaklaşımı sonucu tedaviye yanıt arasında henüz kanıtlanmış bir ilişki gösterilememiştir. Örneğin, kolorektal kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda IMC-C225’e (+1) düzeyinde ile (+) düzeyinde ekspresyonu olanlar identikal yanıt verdikleri rapor edilmiştir.

1980’li yıllardan günümüze EGFR yüksek ekspresyonu gösteren (over-ekspresyon) tümörlere karşı monoklonal antikor üretimine çalışılmıştır. İnsana verildikten sonra “anti-murine antikor=human anti-mouse antibody, HAMA” oluşumunun önüne geçmek amacıyla kimerik (humanized) insan/murine MoAb 225 (IMC-C225) başarıyla sentezlenmiştir. IMC-C225 antikorunu klinikte *CETUXIMAB*[®] ismiyle kullanılmaktadır. Cetuximab öncelikle EGFR ekspresyonu yüksek (over ekspresyon) olan tümörlü hastalardaki klinik çalışmalarda kullanılmıştır. Rekürren skuamöz hücreli kanser tanısı olan baş ve boyun tümörlü hastalarda remisyonların elde edilebildiği 89 hastadan 6’sında yükleme dozu ile başlanması ve idame dozu kemoterapi ile devamının daha yararlı olabileceği görülmüştür. Faz-I klinik denemelerden sonra, IMC-C225 (*CETUXIMAB*) ile faz-II çalışmaların düzenlenebileceği ifade olunmuştur⁽¹⁾.

Cetuximab’ın kemoterapiye dirençli ve EGFR tümörlerde “cetuximab + cisplatin” kombine tedavisi hastaların yanıtları incelenmiştir. Baş-boyun tümörlerinde stabil veya progresif hastalığı olanlarda bir hastada tam yanıt ve 4 parsiyel yanıt kaydedilmiştir. Cetuximab ile yapılan çalışmalarda hücrede EGFR ekspresyon düzeyi ile hastanın tedaviye yanıtı arasındaki bağlantıya işaret edecek hiçbir farklı parametre tanımlanmamıştır⁽⁶⁾.

EGFR TIROZİN-KİNAZ İNBİTÖRLERİ

EGFR’in normal ve kanser hücrelerinde hücre-içi sinyalleri kullanabilmesi ve biyokimyasal süreçleri aktive etmesi gerekmektedir. Bu konseptte yakın bir model sonucu tirozin kinaz enzimini inhibe eden (“TK’yı hedefleyen”) yeni ajanlar geliştirilmiştir. Bu yeni grup moleküllere “**TK-inhibitörleri**” adı verilmiştir. Yeni son 5-6 yıl içinde geliştirilen anti-EGFR monoklonal antikorları tablo 2’de gösterilmiştir. Klinikte kullanılmakta olan spesifik kanser hücre yüzey antijenlerine “hedeflenmiş” monoklonal antikorlar da tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3: Antikanser monoklonal antikorlar.

Monoklonal antikor	Ticari şekli	Endikasyonları
Rituximab	Mabthera	NHL-KLL
Trastuzumab	Herceptin	Meme Ca
Alemtuzumab	Camp ATH-1	NHL-KLL
Cetuximab	Erbitux	Kolon Ca
Anti-VEGF	Avastin	Kolon Ca

YENİ “HEDEFLER”

Farmakolojide devrim sayılan “hedeflenmiş tedavi” kavramı sağlıklı ve hasta bireylerde hedef organlardaki hücrel mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla giderek rasyonel ilaç geliştirilmesinin temelini oluşturacaktır.

1980’li yıllarda hematopoietik büyüme faktörleri ve reseptörlerinin klonlanması sonucu klinikte yaygın kullanım alanı bulmuşlardır. Örnek olarak, Eritropoietin(EPO), G-CSF ve GM-CSF ile IL-11 verilebilir.

Sitopenileri olan hastalara hücre yapımını uyarmak amacıyla sitokinleri taklit eden nitelikte (cytokine mimics) yaklaşımı tercih edilmiştir. Bu yaklaşımda peptid-faj-display’i ile faj yüzeyinde küçük bir peptid ekspresyonu görülmektedir. On ile 14 amino-asitli peptidleri kodlayan nukleotid sekansları karışımlarının random yerleştirilmesiyle 10⁹’a varan faj eksprese eden belirgin yüzey proteinleri “kütüphanesi=library” geliştirilebilmektedir. Bu işlemde sonra sitokin reseptörü ile interaktif ilişkiye giren peptidleri belirleyen yöntemler kullanılmaktadır. Sitokinlere karşı geliştirilecek antagonistler hastalıkların moleküler biyolojisini anladıkça geliştirilen çok novel (yenilikçi) bir tedavi yaklaşımıdır. Örneğin, akromegali, insanda büyüme faktörü (hGH)’nün fazla sentezi sonucu gelişen izlemik bir tablodur. Akromegalinin en uygun tedavisi “direkt-hGH antagonisti” dir. İnsan-büyüme faktörü (hGH)’nün hücre membranındaki reseptörlerle birleşerek biyolojik süreçleri başlattığına inanılmaktadır. Moleküler düzeyde reseptörlere bağlanan sitokinlerin ve bağlanma bölgelerinin biyokimyasal

yöntemlerle incelenerek “haritalanmaları=mapping” yapılabilir. Böylece bağlanma ve gerekli yüzey taşlarına butaponist bu yaklaşımı esas alan girişimler sonucunda örneğin IL-5, Stem cell factor (SCF) ve monosit colony-stimulating factor (M-CSF) için antagonistler geliştirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Baselga J, Albanell J: Epithelial growth factor receptor interacting agents, *Hematol Oncol Clin North Amer* 2002;16: 1041-63.
2. Beeram M, Patnaik A: Targeting intracellular signal transduction, *Hematol Oncol Clin North Amer* 2002;16: 1089-100.
3. Bicknell R, Harris AL: Anticancer strategies involving the vasculature: vascular targeting and the inhibition of angiogenesis, *Semin Cancer Biol* 1992;3:399-407.
4. Chaplin DJ, Dougherty GJ: Tumour vasculature as a therapeutic strategy for cancer, *Cancer Metastasis Rev* 1990;9:267.
5. Coifier B: Rituximab in the treatment of diffuse large B-cell lymphomas, *Semin Oncology* 2002;29(Suppl 2):30.
6. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer, *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
7. Deininger MW, Goldman JM, Lydon N, Melo JV: The tyrosine kinase inhibitor cGP57148B selectively inhibits the growth of BCR-ABL-positive cells, *Blood* 1997;90:3691-8.
8. 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, *Nature Med* 1996;12:561-6.
9. Goldman JM, Melo JV: Chronic myeloid leukemia advances in biology and new approaches to treatment, *N Engl J Med* 2003;349:1451-64.
10. Goss G, Gauthier I: Targeted therapies: promising a better future for patients, *Signal* 2004;5:2.
11. Grillo-Lopez AJ, Hedrick E, Rashford M et al: Rituximab: ongoing and future clinical development, *Semin Oncology* 2002;29(Suppl 2): 105-12.
12. Kaban K, Herbst RS: Angiogenesis as a target for cancer therapy, *Hematol Oncol Clin North Amer* 2002;16:1125-71.
13. Mangel J, Buckstein R, Imrie K et al: Immunotherapy with Rituximab following high dose therapy and autologous stem-cell transplantation for Mantle cell lymphoma, *Semin Oncology* 2002;29 (Suppl 2):56-69.
14. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al: Imatinib compared with interferon and lowdose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia, *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
15. Onrust SV, Lamb HM, Balfour JA: Rituximab, *Drugs* 1999;58:79-88.
16. Rosen LS: Inhibitors of the vascular endothelial growth factor receptor, *Hematol Oncol Clin North Amer* 2002;16:1173-87.
17. Siemann DW, Chaplin DJ, Horsman MR: Vascular targeting therapies for treatment of malignant diseases, *Cancer* 2004;100:2491-9.
18. Wagner HN Jr, Wiseman GA, Marcus CS et al: Administration guidelines for radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with (90) Y-labeled anti-CD20 monoclonal antibody, *J Nucl Med* 2002;43:267-72.
19. Wiseman GA, Gordon LI, Multani PS et al: Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial, *Blood* 2002;99:4336-42.