

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

14. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005;23:683-747.
15. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol* 2007;7:803-15.
16. Weyand CM. Immunopathologic aspects of rheumatoid arthritis: who is the conductor and who plays the immunologic instrument? *J Rheumatol Suppl* 2007;79:9-14.
17. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81.
18. Browning JL. B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:564-76.
19. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
20. Von Herrath M, Sanda S, Herold K. Type 1 diabetes as a relapsing-remitting disease? *Nat Rev Immunol* 2007;7:988-94.
21. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996;17:138-46.
22. Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med* 2007;13:139-45.
23. Neurath MF. IL-23: a master regulator in Crohn disease. *Nat Med* 2007;13:26-8.
24. Chen Y, Wood KJ. Interleukin-23 and th17 cells in transplantation immunity: does 23+17 equal rejection? *Transplantation* 2007;84:1071-4.
25. Waldmann H. Special regulatory T cell review: the suppression problem! *Immunology* 2008;123:11-2.
26. Tang Q, Bluestone JA. Regulatory T-cell physiology and application to treat autoimmunity. *Immunol Rev* 2006;212:217-37.
27. Steinman RM. Dendritic cells: versatile controllers of the immune system. *Nat Med* 2007;13:1155-9.

## Nye medicinske behandlingsprincipper inden for hæmatologien

Overlæge Hans Carl Hasselbalch, overlæge Henrik Birgens, overlæge Inge Høgh Dufva, overlæge Anne-Marie Dalseg, overlæge Peter de Nully Brown, overlæge Morten Krogh Jensen & overlæge Anette Vangsted

Herlev Hospital, Hæmatologisk Afdeling L

### Resume

Monoklonal antistofferterapi herunder brug af bl.a. anti-CD20-antistof (rituximab), anti-CD52-antistof (alemtuzumab) og anti-CD33-antistof (gemtuzumab og ozogamacin) er i dag integreret i behandlingen af patienter med malignt lymfom, kronisk lymfatisk leukæmi og akut myeloid leukæmi. Herudover anvendes rituximab i behandlingen af refraktær autoimmun hæmolytisk anæmi, idiosyncrasisk trombocytopenisk purpura og ved relaps af trombotisk trombocytopenisk purpura. Nye signaltransduktionshæmmere, dasatinib og nilotinib, anvendes i behandlingen af patienter, der har kronisk myeloid leukæmi og udvikler resistens over for imatinib. Thalidomid, lenalidomid og bortezomib har alle vist sig at være effektive ved myelomatose, og Janus kinase 2 (JAK2)-inhibitorer afprøves p.t. i fase II-studier med patienter med JAK2-positiv primær myelofibrose og beslægtede sygdomme.

Det hæmatologiske speciale er inden for de seneste ti år blevet beriget med betydelige terapeutiske landvindinger. Mange af disse fremskridt er baseret på introduktionen af såkaldte targeterede behandlingsprincipper, hvor behandlingen specifikt er rettet mod overfladeantigener på de celler, som er årsag til sygdommens udvikling (monoklonal antistofferterapi) eller rettet mod signaltransduktionsveje i cellen, som er unormalt aktiverede (signaltransduktionshæmmere). I det følgende be-

skrives nogle af disse vigtige nye medicinske behandlingsformer inden for de hæmatologiske sygdomme.

### Hæmolytiske anæmier

#### Anti-D20-antistof (rituximab) ved autoimmun hæmolytisk anæmi

Rituximab (R) er et kimært humant immunglobulin G (IgG)1,  $\kappa$ -monoklonalt antistof, der er specifikt for CD 20-antigenet på humane B-lymfocytter. Stoffet medfører en selektiv in vivo-destruktion af B-lymfocytter og dermed en reduceret antistofsyntese. R kan være effektivt ved varmeantistofbetinetget autoimmun hæmolytisk anæmi (AIHA), som er refraktær over for behandling med prednisolon, splenektomi og anden immunsuppressiv behandling [1, 2]. Patienter med kronisk kuldeantistofmedieret AIHA (kuldeagglutinationsyndrom) reagerer ikke særlig godt på glukokortikoid og cytotostatisk behandling. Effekten af splenektomi er skuffende. R synes at være et relevant førstelinjeparat med en klinisk betydende responsrate på ca. 50% [3]. Relaps ses hyppigt, men responderer ofte på fornyet behandling.

#### Ecilizumabbehandling af paroksyttisk nokturn hæmoglobinuri

Paroksyttisk nokturn hæmoglobinuri er en sjælden erhvervet klonal stamcellesygdom, hvor erythrocytterne mangler et vigtigt glykosylfosfatidylinositolanker for forskellige overfladeproteiner, herunder komplementinhiberende faktorer, først og fremmest CD59. Mangel på dette protein gør erythrocytterne abnormt følsomme for komplementmedieret hæmolyse. Sygdommen er karakteriseret ved kronisk intravaskulær hæmolyse og en øget trombosetendens. Ecilizumab er et hu-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

mant monoklonalt antistof, som blokerer aktiveringen (*membrane attack complex*) af komplement. I fase II- og III-studier har man vist, at stoffet effektivt nedsætter såvel hæmolysetendensen som risikoen for tromboemboliske komplikationer [4, 5].

#### Idiopatisk trombocytopenisk purpura Anti-CD20-antistof (rituximab)

Som beskrevet ovenfor for AIHA er R også effektivt ved refraktær idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP) med responsrater op til ca. 40% [2, 6]. Der er igangværende undersøgelser af, hvorvidt R anvendt allerede på diagnosetidspunktet kan nedsætte behovet for splenektomi.

#### Trombopoiesestimulerende stoffer (eltrombopag og AMG 531)

Eltrombopag er en trombopoietinreceptoragonist, som gives i tabletform. AMG 531 er et trombocytstimulerende stof, et rekombinant protein, som direkte stimulerer trombopoietinreceptoren og dermed trombocytproduktionen fra knoglemarven. AMG 531 gives subkutant. I fase II- og III-studier er vist, at begge lægemidler effektivt og sikkert øger trombocytallet hos patienter med ITP, også patienter, som er resistente over for anden behandling [7-9]. Stimulationsprincippet vil formentlig også finde anvendelse hos andre trombocytopeniske patienter, f.eks. patienter, der har fået intensiv kemoterapi, og patienter med det myelodysplastiske syndrom (MDS).

#### Trombotisk trombocytopenisk purpura Anti-CD20-antistof (rituximab)

Hovedbehandlingen af trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) er plasmaudskiftning. Ved relaps har man i flere undersøgelser fundet en gunstig effekt af behandling med R [2]. Som ved ITP undersøges det ved TTP, om R givet på diagnosetidspunktet kan nedsætte recidivhyppigheden.

#### Kronisk myeloid leukæmi

##### Imatinib

Førstevalgsbehandling til patienter med BCR-ABL-positiv kronisk myeloid leukæmi (CML) er i dag tyrosinkinasehæmmeren imatinib, som medfører en estimeret femårsoverlevelse på ca. 90% [10]. Efter fem år vil der hos ca. 18% af patienterne være udviklet resistens, heraf vil ca. 7% progrediere til en mere avanceret sygdomsfase.

##### Dasatinib, nilotinib og MK-0457

De fleste patienter, som bliver resistente over for imatinib, kan behandles med andengenerationstyrosinkinasehæmmerne dasatinib eller nilotinib [11, 12]. Disse er dog virkningsløse, hvis resistensudviklingen beror på den sjældne mutation T315I. I disse tilfælde har aurorakinasehæmmeren MK-0457 vist klinisk effekt [13]. Allogen knoglemarvstransplantation er stadig den eneste behandling, der kan helbrede patienter med

CML, men på grund af de gode behandlingsresultater og den acceptable bivirkningsprofil for de perorale tyrosinkinasehæmmere anvendes transplantation nu kun til patienter, som er resistente eller intolerante over for disse lægemidler.

#### De Philadelphia-negative kroniske myeloproliferative sygdomme JAK2-inhibitorer

Kun to år efter identifikationen af Janus kinase 2 (JAK2)-mutationen - JAK2 V617F - hos størstedelen af patienterne med polycytæmia vera (PV) og ca. halvdelen af patienterne med essentiel trombocytose og primær myelofibrose (PMF) [14] foreligger de første resultater af fase I- og II-undersøgelser af effekt og sikkerhed ved behandling med JAK2-inhibitorer. Behandlingen medfører en hurtig reduktion i den myeloide proliferation, aftagende miltstørrelse og aftagende hypermetabole symptomer. Andre JAK2-inhibitorer, herunder erlotinib og de såkaldte histondeacetylaseinhibitorer, er under afprøvning i fase II-studier.

#### α-interferon

α-interferon har været anvendt i behandlingen af de Philadelphia-negative kroniske myeloproliferative sygdomme i ca. 20 år [15, 16]. Behandling med α-interferon medfører hos en subgruppe af patienter med PV komplette molekylærbiologiske remissioner med normalisering af knoglemarven [17].

#### Thalidomid og lenalidomid

Thalidomid i kombination med prednisolon kan nedsætte transfusionsbehovet hos op til 40% af patienter med PMF [18]. Samtidig ses der ofte normalisering af antallet af hvide blodceller og blodplader. Også lenalidomid har vist lovende resultater.

#### Det hypereosinofile syndrom og systemisk mastocytose Imatinib og dasatinib

Imatinib har også vist sig at være effektiv i behandlingen af nogle patienter med det hypereosinofile syndrom, hvor fusionsgenet FIP1L1-PDGFR hos en gruppe af patienterne betinget konstitutivt aktiverer tyrosinkinaseaktivitet og dermed overproduktion af eosinofile celler [19, 20]. Manglende påvisning af dette fusionsgen udelukker dog ikke effekt, men hvilken tyrosinkinase der er aktiv her, vides ikke. Ved behandlingskrævende systemisk mastocytose kan der hos en undergruppe af patienter ses effekt ved behandling med imatinib, og senest er det også rapporteret, at dasatinib kan hæmme sygdomsaktiviteten.

#### Det myelodysplastiske syndrom

##### Lenalidomid

En særlig undergruppe af patienter, der lider af det myelodysplastiske syndrom (MDS) med kromosomforandringen del 5q og transfusionskrævende anæmi, kan tilbydes behandling

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

med lenalidomid. I et studie med 148 patienter med del 5q blev transfusionsbehovet nedsat hos 76%, og 67% blev uafhængige af blodtransfusion. Hos mange kunne kromosomforandringen ikke længere påvises i knoglemarvscellerne [21].

**DNA-methyltransferasehæmmere**

Patienter, der har MDS med høj risiko, har kort forventet overlevelse og stor risiko for transformation til akut myeloid leukæmi (AML). Behandling med DNA-methyltransferasehæmmere medfører hypometylering og dermed reaktivering af slukkede gener, der er af betydning for blandt andet cellevækst, differentiering og apoptose. Behandling med methyltransferasehæmmere i lave doser til patienter, der har MDS med høj risiko, har vist respons hos 30-54%, hvoraf 9-28% opnåede komplet respons med en medianvarighed på 7-10 måneder [22].

**Akut leukæmi**

Siden introduktionen af »3 + 7«-kombinationskemoterapiregimet i behandling af AML for en generation siden har man i kliniske behandlingsprotokoller fokuseret på den optimale sammensætning af cytostatikaregimener. Potentialet ved disse cytostatikakombinationer synes at være nået, hvorfor man i nye protokoller inkorporerer ny molekylærbiologisk viden mht. antigenekspresion på myeloide celler og dysregulerede cellulære signaltransduktionsmekanismer [23].

**Anti-CD33-antistof (gemtuzumab ozogamicin)**

Overfladeantigenet CD33 udtrykkes på mere end 90% af blastære celler ved AML. Gemtuzumab ozogamicin (GO) er et immunkonjugat, der består af et humaniseret IgG4-anti-CD33 monoklonalt antistof konjugeret til et cytostatikum, calicheamicin. Komplekset - immunkonjugat og overfladeantigen - internaliseres i myeloblasterne, hvorefter immunkonjugatet hydrolyseres med frigivelse af cytostatikum. I kliniske fase II-undersøgelser er det påvist, at GO som monoterapi kan inducere en komplet remission hos en tredjedel af patienterne, og senest har man i et multicenterstudie dokumenteret en bedret recidivfri overlevelse hos AML-patienter, der har fået GO samtidig med konventionel induktionskemoterapi [24].

**Rituximab ved akut lymfatisk leukæmi**

Størst erfaring findes ved anvendelse hos patienter med B-akut lymfatisk leukæmi (ALL) og Burkitts lymfom, af hvilke op mod 90% er CD20- positive. Foreløbige resultater, hvor R har været kombineret med kemoterapi, har været lovende. Studier er ligeledes i gang hos patienter med CD20-positiv B-precursor-ALL [25].

**FLT3-inhibitorer (lestaurtinib)**

Mutationer i FLT3-tyrosinkinase i form af enten interne tandemduplikationer eller punktmutationer, der medfører en

**Faktaboks**

Rituximab er ofte en effektiv behandling hos patienter med autoimmun hæmolytisk anæmi, idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP) og trombotisk trombocytopenisk purpura, som er refraktær over for konventionel terapi

Eculizumab nedsætter effektivt såvel hæmolysendensen som risikoen for tromboemboliske komplikationer ved paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri

Eltrombopag og AMG 531 medfører en sikker stigning i trombocytaltallet hos patienter med ITP

Prognosen for kronisk myeloid leukæmi er markant bedret med en estimeret femårsoverlevelse på ca. 90% under behandling med imatinib. Ved udvikling af resistens over for imatinib kan der behandles effektivt med andengenerationstyrosinkinasehæmmere (dasatinib og nilotinib)

Monoklonal antistofterapi med anti-CD33-antistof (gemtuzumab ozogamicin) som supplement til intensiv kemoterapi har forbedret overlevelsen ved akut myeloid leukæmi

Immunoterapi med  $\alpha$ -interferon kan inducere komplette molekylærbiologiske remissioner og normalisering af knoglemarven hos patienter med polycythaemia vera

Janus kinase 2 (JAK2)-hæmning er et lovende nyt behandlingsprincip ved JAK2-positiv myeloproliferativ sygdom

Thalidomid og thalidomidanaloger (lenalidomid) er effektive nye behandlingsmodaliteter ved det myelodysplastiske syndrom (især 5q-), myelomatose og primær myelofibrose

Rituximabbehandling i kombination med konventionel kemoterapi har medført en forbedret overlevelse for patienter med malignt lymfom (diffust storcellet og follikulært lymfom)

Radioimmunoterapi er en ny og lovende behandling ved relaps af follikulært lymfom

Alemtuzumab er en effektiv og lovende behandling til patienter med relaps af T-celle-lymfom og til højrisikopatienter med kronisk lymfatisk leukæmi

konstitutiv aktivering af tyrosinkinase, kan påvises hos en tredjedel af AML-patienter og er en negativ prognostisk faktor for overlevelse. Der er igangværende studier med anvendelse af selektive tyrosinkinasehæmmere mod såvel FLT-3 som andre tyrosinaser som supplement til konventionel kemoterapi [26].

**Malignt lymfom****Anti-CD20-antistof (rituximab)**

Gennem de seneste år har man i en række randomiserede un-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

dersøgelser dokumenteret øgede responsrater, responsvarighed og overlevelse ved især diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) og follikulært lymfom (FL) [27]. Dette er især opnået med indførelsen af R ved primærbehandlingen og recidiv, men også dosisintensivering ved DLBCL har været medvirkende. Fortsættelse af R-behandlingen med såkaldt vedligeholdelsesbehandling (VB), hvor R-infusioner gives hver 2.-3. måned i typisk to år efter afsluttet behandling har ved recidiv af FL medført øget respons og overlevelse [28]. En række igangværende undersøgelser forventes at afdække omfanget, frekvensen og varigheden af VB som led i primærbehandlingen. Optimering af kemoterapi i kombination med R ved *mantle*-celle-lymfom har netop vist sig at kunne bedre behandlingsresultaterne i en grad, der synes at kunne retfærdiggøre, at man hos yngre kan betragte sygdommen som kurabel [29].

### Radioimmunterapi

Radioimmunterapi, hvor et radioaktiv molekyle kobles til et monoklonalt antistof og dermed udøver en målrettet strålebehandling, er en behandlingsmodalitet, som ved follikulære lymfomer har vist sig at forlænge remissionsvarigheden ved forudgående konventionel behandling. Indikation ved primærbehandlingen er fortsat uafklaret.

### Anti-CD52-antistof (alemtuzumab)

For T-celle-lymfomer har man i en række pilotundersøgelser fundet effekt af det monoklonale anti-CD52-antistof alemtuzumab (A). Dette har medført en tiltagende anvendelse af A ved relaps, mens anvendelsen ved primærbehandlingen forventes afklaret i en dansk initieret fase III-undersøgelse.

### Responskriterier

I 2007 blev der publiceret internationale reviderede responskriterier for diagnostik og behandling af malignt lymfom [30]. De nye kriterier har inkluderet positronemissionstomografi (PET) ved diagnostik af aggressive lymfomer, ligesom der ved afsluttende responsevaluering benyttes PET/computertomografi (CT), mens det fortsat anbefales at benytte CT ved midtvejsevaluering [30]. Nationale rekommandationer er i tråd hermed og forventes fuldt implementeret i løbet af 2008.

### Kronisk lymfatisk leukæmi

I det seneste årti er der sket betydelige fremskridt inden for behandling og prognostisering af kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) [31].

### Kombinationsbehandling (fludarabin og cyclophosphamid) eller fludarabin, cyclophosphamid og rituximab

Hvor de fleste patienter tidligere blev behandlet med alkylende stoffer (oftest chlorambucil) ved behandlingsbehov, er det behandlingsmæssige armamentarium udvidet betydeligt

i de senere år. Til yngre patienter (< 70 år) og ældre patienter uden komorbiditet vil man i dag oftest anvende en kombination af en purinanalogue (ofte fludarabin (F)) og et alkylende stof (cyclophosphamid (C)). Denne mere intensive behandling er endnu ikke påvist at forlænge overlevelsen, men den giver længere sygdomsfri overlevelse [32]. Igangværende studier vil afklare, om man oven i FC skal tillægge CD20-antistoffet R eller alemtuzumab.

### Anti-CD52-antistof (alemtuzumab)

Behandlingskrævende patienter med den dårlige prognose markeret del17p bør ikke gives standardførstelinjebehandling, men behandles med det monoklonale anti-CD52-antistof alemtuzumab eller højdosis methylprednisolon (gramdoser) og eventuelt allogent stamcelletransplantation [33]. Alemtuzumab anvendes også som relapsbehandling bl.a. ved F-refraktær sygdom [34]. Vedligeholdelsesbehandling med dette antistof er aktuelt under afprøvning [35].

### Myelomatose

I de senere år er der registreret nye effektive medicinske behandlinger af myelomatose som thalidomid, *immunomodulatory derivative* (iMiDs; lenalidomid) og proteasom-inhibitorer (bortezomib), der har medført en øget overlevelse [36].

### Thalidomid og thalidomidanalogue (lenalidomid)

I flere studier har man påvist thalidomidresponsrater på ca. 30% ved monoterapi og ved tillæg af dexametason er responsraten steget til mindst 50% [37]. Thalidomid inducerer apoptose af myelomcellerne, hæmmer nydannelsen af kar, bindingen af myelomcellerne til knoglemarvens stromaceller samt cytokinproduktionen fra samme og øger immunresponsen mod myelomcellerne. Lenalidomid er en thalidomidanalog. Foreløbige undersøgelser har vist, at lenalidomid i kombination med dexametason medfører en responsrate på 50% hos myelomatosepatienter, som har recidiv eller er refraktære over for anden behandling [38]. Virkningsmekanismen er i det væsentlige den samme som ved thalidomid.

### Proteasom-inhibitorer (bortezomib)

Ved myelomatose har *nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B) betydning for regulering af de gener, der styrer proliferation, vækst, adhæsion og apoptose. Proteasom-inhibitorer hæmmer aktiveringen af NF- $\kappa$ B og dermed de gener, der styres via denne aktiveringsfaktor. Effekten af bortezomib er sammenlignelig med effekten af thalidomid og øges ved samtidig behandling med dexametason. Anvendelsen af de traditionelle alkylende kemoterapeutika testes nu i kombination med henholdsvis thalidomid, bortezomib eller lenalidomid [39, 40].

### Antistofterapi og immunterapi

En helt anden indfaldsvinkel til behandling af myelomatose er immunterapi. Flere antistoffer rettet mod overflademar-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

kører som CD38, CD40, CD56, CD138 og *receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B-ligand* (RANK-L) testes i fase I- og II-studier og bliver forhåbentlig et supplement til den eksisterende behandling. Intensiv kemoterapi med autolog stamcelletransplantation kan ikke kurere yngre myelomatose patienter. Patienterne må derfor efter transplantationen fortsat være bærere af restsygdom, som måske kan minimeres ved at konsolidere stamcelletransplantation med vaccination mod cancerpeptider udtrykt af myelomcellerne.

Korrespondance: Hans Carl Hasselbalch, Hæmatologisk Afdeling L, Herlev Hospital, DK-2730. E-mail: hans.hasselbalch@dadlnet.dk

Antaget: 11. april 2008  
Interessekonflikter: Ingen

## Litteratur

1. Zecca M, Nobili B, Ramenghi U et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood* 2003;101:3857-61.
2. Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 2008;141:149-69.
3. Schöllkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leuk Lymphom* 2006;47:253-60.
4. Hillmen P, Hall C, March JC et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004;350:552-9.
5. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007;110:4123-8.
6. Bussel J. Treatment of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Semin Hematol* 2006;43(suppl 5):S3-10+S18-9.
7. Bussel JB, Kuter DJ, George JN et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006;355:1672-81.
8. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007;29:357:2237-47.
9. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:362-4.
10. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-17.
11. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood* 2007;109:5143-50.
12. Kantarjian HM, Giles FJ, Gattermann N et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007; 110:3540-6.
13. Giles FJ, Cortes J, Jones D et al. MK-0457, a novel kinase inhibitor, is active in patients with chronic myeloid leukemia or acute lymphocytic leukemia with the T315I BCR-ABL mutation. *Blood* 2007;109:500-2.
14. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365:1054-61.
15. Silver RT. Long-term effects of the treatment of polycythemia vera with recombinant interferon-alpha. *Cancer* 2006;107:451-8.
16. Kiladjian JJ, Cassinat B, Turlure P et al. High molecular response rate of polycythemia vera patients treated with pegylated interferon alpha-2a. *Blood* 2006;108:2037-40.
17. Larsen TS, Bjerrum OW, Pallisgaard N et al. Sustained major molecular response in polycythemia vera treated with interferon alpha-2b. *Ann Hematology* 2008;(i trykkes).
18. Tefferi A. New insights into the pathogenesis and drug treatment of myelofibrosis. *Curr Opin Hematol* 2006;13:87-92.
19. Gotlib J, Cross NC, Gilliland DG. Eosinophilic disorders: molecular pathogenesis, new classification, and modern therapy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19:535-69.
20. Jovanovic JV, Score J, Waghorn K et al. Low dose imatinib mesylate leads to rapid induction of major molecular responses and achievement of complete molecular remissions in FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -positive chronic eosinophilic leukaemia. *Blood* 2007;109:4635-40.
21. List A, Dewald G, Bennett J et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355:1456-65.
22. Claus R, Ruter B, Lubbert M. Targets of epigenetic therapy – gene reactivation as a novel approach in MDS treatment. *Cancer Treat Rev* 2007;33 (suppl 1):S47-52.
23. Burnett AK, Knapper S. Targeting treatment in AML. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007;2007:429-34.
24. Stasi R, Evangelista ML, Buccisano F et al. Gemtuzumab ozogamicin in the treatment of acute myeloid leukaemia. *Cancer Treatment Reviews* 2008;34:49-60.
25. Göbbuget N, Hoeltzer D. Novel antibody-based therapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19:701-13.
26. Knapper S, Burnett AK, Littlewood T et al. Small D. A phase 2 trial of the FLT3 inhibitor lestaurtinib (CEP701) as first line treatment for older patients with acute myeloid leukaemia not considered fit for intensive chemotherapy. *Blood* 2006;108:3262-70.
27. Marcus R, Imrie K, Belch A et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005;105:1417-23.
28. Van Oers MH, Klasa R, Marcus RE et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108:3295-301.
29. Geisler C, Kolstad A, Laurell A et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma following intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue. *Blood* 2008;(i trykkes).
30. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. The International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
31. Hamblin TJ. Prognostic markers in chronic lymphocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20:455-68.
32. Tam CS, Keating MJ. Chemoimmunotherapy of chronic lymphocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20:479-98.
33. Giné E, Moreno C, Esteve J et al. The role of stem-cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia risk-adapted therapy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20:529-43.
34. Alinari L, Lapalombella R, Andritsos L et al. Alemtuzumab (Campath-1H) in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Oncogene* 2007;26:3644-53.
35. Sayala HA. Minimal residual disease assessment in chronic lymphocytic leukaemia. *Best Pract Res* 2007;20:499-512.
36. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516-20.
37. Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatseas G et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann Oncol* 2001;12:991-5.
38. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3458-64.
39. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:825-31.
40. Facon T, Mary JY, Hulin C et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209-18.