

L'utilisation du gentuzumab ozogamicin (Mylotarg®) pour le traitement d'un cas de leucémie myéloïde aiguë réfractaire

Marie Hildebrand, Gabriel Gazzé

Résumé

La leucémie myéloïde aiguë (LMA) est une maladie qui touche environ 2,4 individus sur 100 000. Même si le traitement conventionnel de la LMA peut entraîner des rémissions chez 85 % des patients, la plupart des patients auront probablement une récurrence de leur maladie. De plus, les taux de rémission chez les patients plus âgés qui ont fait une récurrence sont décevants et démontrent le besoin d'évaluer d'autres options thérapeutiques moins toxiques et tout à la fois efficaces. Le gentuzumab ozogamicin (Mylotarg®), un anticorps monoclonal anti-CD33 humanisé conjugué à la calicheamicin, représente une possibilité intéressante chez les patients âgés de plus de 60 ans. Trois études ouvertes ont évalué l'efficacité et l'innocuité du gentuzumab ozogamicin chez les patients en première récurrence. On retrouve un taux de réponse globale de 30 %, évaluée en fonction de la réponse complète et partielle, étant donné que la récupération des plaquettes était un facteur limitant. Les effets adverses rapportés durant la période de traitement étaient surtout de grade 3 ou 4 et étaient retrouvés jusqu'à 28 jours après la deuxième dose de gentuzumab ozogamicin : neutropénie (97 %), thrombocytopénie (99 %) et anémie (47 %). Le cas d'un patient en cinquième récurrence de la leucémie myéloïde aiguë, chez qui le gentuzumab ozogamicin a été administré à raison de deux doses usuelles, est présenté. Trois mois après, il démontre une réponse partielle au traitement.

Introduction

La leucémie myéloïde aiguë (LMA) est une maladie hématologique maligne qui se caractérise par la prolifération de cellules myéloïdes blastiques avec une différenciation arrêtée¹. La LMA se caractérise surtout par des cytopénies qui se manifestent par de la fatigue, une augmentation du risque d'infections et des saignements². L'incidence de la LMA est approximativement de 2,4 individus sur 100 000 aux États-Unis; elle augmente proportionnellement avec l'âge². L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans².

Le traitement standard de la LMA demeure l'induction d'une rémission avec de la chimiothérapie conventionnelle, soit une anthracycline et de la cytarabine, suivie d'une consolidation avec des cycles de chimiothérapie intensive, habituellement des hautes doses de cytarabine².

Le traitement de la LMA peut induire des rémissions chez 85 % des patients; cependant, la plupart des patients vont éventuellement récidiver¹.

Les réponses au traitement de la LMA récidivante demeurent considérablement décevantes, surtout chez les patients âgés. Les taux de rémission sont généralement de 20 à 40 % chez les patients de plus de 65 ans en comparaison de 40 à 50 % chez les patients plus jeunes¹. Le gentuzumab ozogamicin (GO) (Mylotarg®) est un anticorps monoclonal humanisé commercialisé aux États-Unis pour le traitement de patients de plus de 60 ans avec une LMA à récepteurs CD33-positifs en première récurrence³. Nous rapportons ici un cas d'utilisation du GO dans notre centre hospitalier.

Cas

Histoire de la maladie actuelle : M. JG est un homme âgé de 76 ans qui se présente à la clinique d'oncologie pour un examen de routine. M. JG rapporte un peu de fatigue, mais affirme qu'il continue à s'améliorer depuis son dernier traitement de chimiothérapie, administré trois mois auparavant. Il ne présente aucun symptôme de fièvre, de saignement, de céphalée, de vomissement, de faiblesse, de léthargie ou de douleurs aux articulations. Par contre, sa formule sanguine démontre un décompte de neutrophiles de $0,76 \times 10^9/L$, des globules blancs de $2,81 \times 10^9/L$ et des plaquettes de $36 \times 10^9/L$. À la suite d'une biopsie de sa moelle osseuse, on pose le diagnostic de récurrence de sa LMA, compte tenu de sa moelle osseuse hypocellulaire et de la présence de cellules blastiques. C'est la cinquième récurrence de sa LMA.

Antécédents : M. JG a été diagnostiqué avec une leucémie myéloïde chronique en octobre 1999. Celle-ci s'est transformée en leucémie myéloïde aiguë en mai 2000. Son premier traitement de chimiothérapie était constitué d'un traitement d'induction et de consolidation avec l'idarubicine et la cytarabine (5+3) dans le cadre d'un protocole

Marie Hildebrand, B. Sc. Pharm., est candidate à la maîtrise en pratique pharmaceutique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

Gabriel Gazzé, B. Pharm, D.P.H., est pharmacien à l'Hôpital Royal-Victoria du Centre universitaire de santé McGill.

de recherche qui impliquait l'utilisation du G-CSF après la phase d'induction et de consolidation. Notre patient a ensuite été en rémission jusqu'au mois de septembre 2001, lorsqu'il a fait sa première récurrence. Par la suite, il aura trois autres récurrences au cours des années suivantes. Son profil de chimiothérapie est présenté au tableau I. M. JG démontre également des antécédents de diabète de type II, de néphrolithiase, de glaucome et a subi une parathyroïdectomie de nombreuses années auparavant. À l'histoire médicamenteuse, M. JG prend de l'atorvastatine 5 mg po qhs, de la metformine 850 mg po bid, du glyburide 1,25 mg po au souper et du timolol 1 gttc ou bid.

Comme M. JG en est à sa cinquième récurrence, les options thérapeutiques sont très limitées. Le GO semble une bonne option pour ce patient âgé puisqu'il n'est désormais plus un candidat pour recevoir une chimiothérapie additionnelle, étant donné le potentiel cardiotoxique des agents de chimiothérapie utilisés pour traiter la LMA. Nous prenons alors la décision d'administrer le plus tôt possible ce médicament, disponible par le biais du Programme d'accès spécial de Santé Canada.

Tableau I : Profil de chimiothérapie antérieure de M. JG

Date de début de traitement	Chimiothérapie
Août 2000	<u>Induction n° 1</u> Idarubicine 12 mg/m ² x 3 jours Cytarabine 1000 mg/m ² x 5 jours G-CSF 5 mcg/kg débuté le jour 6
Septembre 2000	<u>Consolidation n° 1</u> Idarubicine 6 mg/m ² x 3 jours Cytarabine 500 mg/m ² x 5 jours G-CSF 5 mcg/kg débuté le jour 6
Octobre 2000	<u>Consolidation n° 2</u> Idarubicine 6 mg/m ² x 3 jours Cytarabine 500 mg/m ² x 3 jours G-CSF 5 mcg/kg débuté le jour 6
Septembre 2001	<u>Re-induction n° 1</u> Daunorubicine 45 mg/m ² x 3 jours Cytarabine 100 mg/m ² x 7 jours
Mai 2002	<u>Re-induction n° 2</u> Cytarabine 2g/m ² bid x 8 doses aux 2 jours
Février 2003	<u>Re-induction n° 3</u> Mitoxantrone 10 mg/m ² x 5 jours Etoposide 100 mg/m ² x 5 jours
Octobre 2003	<u>Re-induction n° 4</u> Mitoxantrone 10 mg/m ² x 5 jours Etoposide 100 mg/m ² x 5 jours

Doses cumulatives : idarubicine : 72 mg/m²,
daunorubicine : 135 mg/m², mitoxantrone : 100 mg/m²

Discussion

Le GO (Mylotarg®) est un anticorps monoclonal anti-CD33 humanisé conjugué à la calicheamicin⁴. La calicheamicin est un membre hydrophile de la famille des antibiotiques qui clive les séquences spécifiques des doubles hélices de l'ADN^{4,5}. La calicheamicin est un antibio-

tique cytotoxique très puissant (environ 1 000 fois plus puissant que la doxorubicine), et le profil de toxicité de cet antibiotique a mis fin aux études cliniques qui étaient en cours⁵.

L'antigène CD33 est exprimé sur la plupart des cellules souches hémapoïétiques. Cet antigène se retrouve à la surface des cellules leucémiques (blastiques) chez environ 90 % des patients avec une LMA⁶. Ainsi, cet antigène est devenu une cible très intéressante pour un traitement à base d'anticorps monoclonaux chez les patients avec la LMA⁵.

Le complexe GO-calicheamicin se lie à l'antigène de surface CD33 des cellules leucémiques myéloïdes. Le complexe pénètre la cellule et la calicheamicin est ensuite libérée dans les lysosomes des cellules myéloïdes, laquelle se lie à l'ADN. Il y a ensuite une cassure de l'ADN, suivie d'une apoptose cellulaire⁶.

Études cliniques comme agent simple dans le traitement de la LMA récidivante

Les résultats de trois études de phase 2 ouvertes, multicentriques ont été combinés (voir tableau II). Ces études étaient réalisées chez 142 patients avec une LMA CD33+ en première récurrence. Les patients devaient avoir un statut de performance ECOG de 0 à 2, des fonctions rénale et hépatique normales, un décompte de leucocytes de moins de 30 000/ml au moment de la première administration de GO, pas de LMA secondaire ou d'antécédent de désordre hématologique qui précédait le diagnostic de LMA.

L'âge moyen des 142 patients était de 61 ans. Les données démographiques de la population étudiée en ce qui a trait à l'âge, au sexe et à l'origine ethnique étaient similaires à la population LMA aux États-Unis, au Canada et en Europe^{1,7}.

La dose recommandée de GO était de 9 mg/m² IV pour deux doses à 14 jours d'intervalle. Après avoir reçu deux doses, les patients qui n'avaient pas obtenu de rémission et qui avaient rencontré certains critères spécifiques en ce qui a trait à la moelle osseuse étaient admissibles à recevoir une troisième dose. Ainsi, des 142 patients participant aux trois études, 28 ont reçu seulement une dose, 109 ont reçu deux doses et 5 patients ont reçu trois doses. Les 28 patients qui ont reçu seulement une dose ont arrêté leur traitement soit à cause de la progression de la maladie, soit en raison d'une infection.

L'objectif principal des trois études demeure la réponse complète (RC) définie comme une absence de transfusions, une absence des cellules blastiques périphériques, < ou = 5 % de cellules blastiques dans la moelle, une hémoglobine > 9 g/dl, un décompte de neutrophiles > 1 500/microl et un décompte de plaquettes de 100 000/µl chez 16 % des patients traités. Il faut également considérer les patients qui ont répondu aux critères énumérés ci-dessus mais avec une récupération incomplète de plaquet-

tes (RCp). Ainsi, le taux de réponse globale (RG), où $RG = (RC + RCp)$, était de 30 %.

Tableau II : Taux de réponse en fonction de l'âge dans les études de phase 2 chez 142 patients avec une LMA CD33+ en première récurrence traités avec le GO^{1,7}

Type de rémission	Patients n = 142	< 60 ans n = 62	> 60 ans n = 80-
RC	23 (16 %)	11 (18 %)	12 (15 %)
RCp	19 (13 %)	10 (16 %)	9 (11 %)
RG (RC + RCp)	42 (30 %)	21 (34 %)	21 (26 %)

La survie médiane sans récurrence était de 7,2 mois pour les patients en RC, de 4,4 mois pour les patients en RCp et de 6,8 mois pour l'ensemble des répondants⁷. La survie moyenne pour tous les patients était de 5,9 mois⁶.

Innocuité du GO

Les effets adverses reliés à l'administration de la première dose de GO (n = 142) sont les frissons (11 %), la fièvre (7 %) et l'hypotension (4 %). De l'hypotension importante a été rapportée quelques heures à la suite de la perfusion mais demeurait transitoire et réversible avec de l'hydratation. Trente-quatre pour cent des patients ont eu des effets graves après la première dose, tandis que 12 % seulement en avaient après la deuxième dose^{6,7}.

Les effets adverses rapportés de grade 3 ou 4 durant la période de traitement jusqu'à 28 jours après la deuxième dose de GO étaient la neutropénie (97 %), la thrombocytopénie (99 %) et l'anémie (47 %). Quinze pour cent des patients ont éprouvé des épisodes de saignements importants : épistaxis (3 %) et des saignements intracrâniens (4 %). Les autres effets rapportés étaient des infections (28 %), soit sepsis (16 %) et pneumonie (7 %), de la fièvre (15 %), des frissons (13 %), des nausées et des vomissements (11 %), de la dyspnée (9 %), de l'hypertension (9 %), de l'hypotension (8 %) et de l'asthénie (7 %)⁶.

La toxicité la plus problématique du GO demeure l'hépatotoxicité et la maladie véno-occlusive du foie. La maladie véno-occlusive du foie se manifeste cliniquement par de la rétention liquidienne, de l'hépatomégalie douloureuse et de la jaunisse. Ces symptômes se manifestent chez jusqu'à 60 % des patients qui reçoivent une greffe de cellules souches. Des données récentes démontrent que chez 106 des 277 (39 %) patients traités avec du GO dans des études de phase 2 ont éprouvé une toxicité NCI de grade 3 ou 4 des enzymes hépatiques ou de bilirubine. Malgré que la majorité de ces élévations étaient transitoires, sept patients ont développé une maladie véno-occlusive du foie, dont quatre sont décédés de cette complication^{2,8}.

Une étude rétrospective chez 119 patients qui avaient reçu du GO en combinaison avec des agents de chimiothérapie ou des agents biologiques mais qui n'avaient pas

reçu de greffe de cellules souches a démontré une incidence de 12 % de développement de maladie véno-occlusive du foie. L'âge, le statut de performance, le régime de chimiothérapie ou la dose totale de GO, le niveau basal des enzymes hépatiques ou de bilirubine n'étaient pas des facteurs pouvant entraîner une maladie véno-occlusive du foie. De plus, l'utilisation de l'ursodiol pour prévenir le développement de la maladie véno-occlusive du foie induite par le gemtuzumab ozogamicin s'est avérée inefficace^{2,8}.

Retour au cas

Neuf jours après son admission, M. JG reçoit sa première dose de gemtuzumab ozogamicin (suivant une prémédication d'acétaminophène et de diphenhydramine) à raison de 9 mg/m² (16 mg) dans 100 ml de NS sur deux heures, administrée dans une ligne périphérique. Malgré la prémédication, M. JG a des frissons et développe également une fièvre reliée à la perfusion la nuit de son traitement (38,5° C), mais celle-ci disparaît le lendemain. Au cours de cette hospitalisation, il ne développe aucune complication autre que des crampes musculaires aux deux jambes, qui sont soulagées avec l'ajout de méthocarbamol 500 mg po tid et de l'acétaminophène 325 mg po q4-6 hrs prn. On lui donne ensuite son congé de l'hôpital deux jours après sa dose de gemtuzumab.

M. JG se présente de nouveau à l'urgence cinq jours plus tard, souffrant d'une fièvre accompagnée d'un décompte de neutrophiles de 0,11 x 10⁹/L. Ses résultats de laboratoire pertinents au cours de ces deux hospitalisations sont présentés au tableau III. Il est admis à l'étage où il est traité pour une neutropénie fébrile avec de l'imipenem à raison de 500 mg IV q6h, pour une durée de neuf jours. Il reçoit sa deuxième dose de GO avec la même prémédication 14 jours après la première dose, et il a encore des réactions reliées à la perfusion (frissons, nausées et vomissements soulagés avec Benadryl® et Graval®). De plus, il développe une infection à *Klebsiella* que l'on traite de nouveau avec de l'imipenem. Une augmentation subite de ses enzymes hépatiques devient inquiétante dix jours après sa deuxième dose. Des anomalies hépatiques, manifestées par une hyperbilirubinémie et une augmentation de l'ALT et l'AST, sont des effets secondaires fréquemment rapportés dans la documentation. On recourt à une échographie pour évaluer la possibilité de maladie véno-occlusive du foie, mais ce dernier examen se révèle négatif. Le patient ne démontre aucun changement relativement à son poids. On le surveille donc étroitement afin de détecter d'autres complications hépatiques. Par contre, malgré le décompte de ses plaquettes qui demeure très bas, notre patient ne démontre aucun signe de saignement.

Une biopsie effectuée deux semaines après la deuxième dose de gemtuzumab ozogamicin confirme l'absence de blastes dans sa moelle osseuse, mais son décompte de plaquettes demeure sous les valeurs de référence. Donc,

Tableau III : Résultats de laboratoire pertinents au cours des deux hospitalisations

	⇩				⇩							
	03/01	03/10	03/15	03/17	03/24	04/01	04/06	04/15	04/26	05/10	05/31	
Neutrophiles	0,76	0,75	0,20	0,11	0,27	0,02	0,01	2,88	1,13	1,10	1,53	
Plaquettes	36	33	5	7	26	29	13	9	14	19	24	
Globules blancs	2,81	1,25	1,34	0,88	1,30	0,84	0,04	4,79	3,20	2,66	3,05	
ALP	49	49	47	45	46	57	63	96	65	75	89	
AST	47	41	66	70	41	65	95	75	55	68	74	
ALT	81	71	62	57	26	34	38	35	34	45	58	
Bilirubine (tot)	15	7	18	22	17	19	23	39	33	23	20	
LDH	108		158	198	215	281	359	351	189	145	145	
GGT	32	31	27	30	21	20	21	21	24	31	61	

Légende :

Valeurs inférieures aux valeurs normales

Valeurs supérieures aux valeurs normales

⇩: doses de gemtuzumab reçues par le patient

plus de deux mois après son traitement avec le GO, M. JG est considéré comme ayant eu une réponse partielle (CRp). La fréquence de CRp est d'environ 11 % chez les patients âgés de plus de 60 ans traités avec le gemtuzumab ozogamicin. M. JG affirme ressentir un mieux-être quant à ses activités quotidiennes, et il soutient qu'il peut marcher plus de 1 km, un défi qu'il s'était lancé au début de son traitement.

Utilisation du gemtuzumab ozogamicin en combinaison avec d'autres agents de chimiothérapie

Étant donné que le GO offre une nouvelle option thérapeutique dans le traitement de la LMA et permet de cibler de façon thérapeutique les cellules CD33+, cette molécule serait idéale pour utilisation en combinaison avec la chimiothérapie classique.

Il y a eu quelques études qui ont associé le gemtuzumab ozogamicin à la fludarabine, à la cytarabine et à la cyclosporine A (MFAC)⁹⁻¹¹. D'autres études ont associé le gemtuzumab ozogamicin à la daunorubicine en liposomes, à la cytarabine et à la cyclosporine (MDAC)¹², ou à l'idarubicine et à la cytarabine (MIA)¹³, ou au topotecan et à la cytarabine (MTA)¹⁴. Ces différents protocoles ont démontré des niveaux d'activité variables pour le traitement de la LMA initiale, réfractaire, récidivante; cependant, ces protocoles pouvaient induire des niveaux de toxicité importants⁹⁻¹⁴.

Indications thérapeutiques potentielles autres que la LMA

Le GO a déjà été utilisé en association avec l'interleukine-11 chez des patients de plus de 65 ans ayant une LMA nouvellement diagnostiquée ou un syndrome myélodysplasique à haut risque sans avoir induit des réponses intéressantes¹⁵. Le GO a également été utilisé avec la fludarabine, la cytarabine et la cyclosporine (MFAC) chez des patients avec une LMA nouvellement diagnostiquée ou un syndrome myélodysplasique à haut risque; le MFAC s'est avéré une association démontrant

de l'activité et qui mérite d'autres études pour confirmer la validité de ce protocole⁹.

Une étude d'utilisation du GO en combinaison avec le vesanoid (acide all-trans rétinolique) pour le traitement de première intention de la leucémie aiguë promyélocytaire a démontré de l'activité pour cette association et que l'administration répétée de cette association demeurerait envisageable¹⁶.

Une étude a évalué la possibilité d'administrer le GO chez des enfants avec une LMA récidivante ou réfractaire; le GO a démontré de l'activité chez cette population, mais l'utilisation de ce médicament dans la population pédiatrique nécessite d'autres études pour mieux définir son efficacité et son profil de toxicité¹⁷.

Conclusion

Nous avons présenté un cas de LMA récidivante chez un patient âgé de plus de 65 ans chez qui le GO était une option thérapeutique valable. Ce médicament n'est pas commercialisé au Canada mais peut être obtenu par le biais du Programme d'accès spécial aux médicaments de Santé Canada.

Le GO est un anticorps monoclonal ciblé aux cellules leucémiques blastiques CD33+ indiqué aux États-Unis pour le traitement de LMA en première récidive chez les patients de plus de 60 ans¹³. Le GO offre les avantages d'un profil de toxicité différent de la chimiothérapie classique où il n'y a pas d'alopecie, pas de cardiotoxicité et la possibilité d'administrer le médicament dans un contexte ambulatoire si cela s'avère possible.

Pour toute correspondance :

Gabriel Gazzé

Département de pharmacie

Hôpital Royal-Victoria

Centre universitaire de santé McGill

687, avenue des Pins Ouest

Montréal (Québec) H3A 1A1

Téléphone : (514) 842-1231

Courriel : gabriel.gazze@muhc.mcgill.ca

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is a disease that affects about 2.4 individuals out of 100,000. Despite the fact that AML conventional therapy may achieve remission in 85% of patients, most of these patients will probably suffer from a relapse of their disease. Furthermore, in older patients who have suffered from a relapse, remission rates are deceiving. Other therapeutic options less toxic need to be evaluated

Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®), an anti-CD33 humanized monoclonal antibody conjugated with calicheamicin, may represent an interesting option for patients over 60 years old. Three open trials have assessed the efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in with a first relapse. The overall response rate is 30%, including both complete and partial responses, the latter including patients in whom platelet recovery is the limiting factor. The adverse reactions reported during the treatment period were of grade 3 or 4, and have occurred up to 28 days after the second dose of gemtuzumab ozogamicin. Those effects were neutropenia (97%), thrombocytopenia (99%), and anemia (47%). The case of a patient in fifth AML relapse, who has received two standard doses of gemtuzumab ozogamicin, is presented. A partial response is noted three months after treatment.

Références

1. Bross PF, Beitz J, Chen G et coll. Approval Summary : Gemtuzumab Ozogamicin in Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *Clinical Cancer Research* 2001;7:1490-6.
2. Tomblyn MR, Tallman MS. New Developments in Antibody Therapy for Acute Myeloid Leukemia. *Semin Oncol* 2003;30(4):502-8.
3. Berger MS, Leopold LH, Dowell JA et coll. Licensure of gemtuzumab ozogamicin for the treatment of selected patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia in first relapse. *Investigational New Drugs* 2002;20:395-406.
4. Larson RA, Boogaerts M, Estey E et coll. Antibody-targeted chemotherapy of older patients with acute myeloid leukemia in first relapse using Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin). *Leukemia* 2002;16:1627-36.
5. Giles F, Estey E, O'Brien S. Gemtuzumab Ozogamicin in the treatment of Acute Myeloid Leukemia. *Cancer* 2003;98:2095-104.
6. McGavin JK, Spencer CM. Gemtuzumab ozogamicin. *Drugs* 2001;61(9):1317-22.
7. Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA et coll. Efficacy and Safety of Gemtuzumab Ozogamicin in Patients with CD33-Positive Acute Myeloid Leukemia in First Relapse. *J Clin Oncol* 2001;19:3244-54.
8. Cohen AD, Luger SM, Sickles C et coll. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) monotherapy for relapsed AML after hematopoietic stem cell transplant : efficacy and incidence of hepatic veno-occlusive disease. *Bone Marrow Transplantation* 2002;30(30):23-8.
9. Tsimberidou A, Estey E, Cortes J et coll. Gemtuzumab, Fludarabine, Cytarabine, and Cyclosporine in Patients with Newly Diagnosed Acute Myelogenous Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndromes. *Cancer* 2003;97:1481-7.
10. Tsimberidou AM, Estey E, Cortes JE et coll. Mylotarg, fludarabine, cytarabine (ara-C), and cyclosporine (MPAC) regimen as post-remission therapy in acute myelogenous leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;52:449-52.
11. Tsimberidou A, Cortes J, Thomas D et coll. Gemtuzumab ozogamicin, fludarabine, cytarabine and cyclosporine combination regimen in patients with CD33+ primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia. *Leukemia Research* 2003;27:893-7.
12. Apostolidou E, Cortes J, Tsimberidou A et coll. Pilot study of gemtuzumab ozogamicin, liposomal daunorubicin, cytarabine and cyclosporine regimen in patients with refractory acute myelogenous leukemia. *Leukemia Research* 2003;27:887-91.
13. Alvarado Y, Tsimberidou A, Kantarjian H et coll. Pilot study of Mylotarg, idarubicin and cytarabine combination regimen in patients with primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;51:87-90.
14. Cortes J, Tsimberidou AM, Alvarez R et coll. Mylotarg combined with topotecan and cytarabine in patients with refractory acute myelogenous leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002;50:497-500.
15. Estey EH, Thall PF, Giles FJ et coll. Gemtuzumab ozogamicin with or without interleukin 11 in patients 65 years of age or older with untreated acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome : comparison with idarubicin plus continuous-infusion, high-dose cytosine arabinoside. *Blood* 2002;99(12):4343-49.
16. Estey EH, Giles FJ, Beran M et coll. Experience with gemtuzumab ozogamicin ("mylotarg") and all-trans retinoic acid in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2002;99(11):4222-4.
17. Zwaan CM, Reinhardt D, Corbacioglu S et coll. Gemtuzumab ozogamicin : first clinical experiences in children with relapsed/refractory acute myeloid leukemia treated on compassionate-use basis. *Blood* 2003;101(10):3868-71.