

## Terapia monitorowana stężeniem imatinibu *Therapeutic drug monitoring of imatinib*

Edyta Szalek<sup>1</sup>, Agnieszka Kamińska<sup>1</sup>, Zofia Łada<sup>2</sup>, Anna Łojko<sup>3</sup>, Edmund Grześkowiak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>2</sup> Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej UM Poznań

<sup>3</sup> Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

### Streszczenie

Imatinib jest inhibitorem BCR-ABL kinazy tyrozynowej, uznanym jako lek pierwszego rzutu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (CML) oraz nieoperacyjnych nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST). Terapia monitorowana jest użytecznym narzędziem w procesie indywidualizacji leczenia imatinibem ze względu na znaczne międzyosobnicze różnice w farmakokinetyce leku, wynikające z wpływu licznych interakcji, chorób współistniejących, polimorfizmu genetycznego oraz nieprzestrzegania przez pacjentów zalecanego schematu dawkowania. Liczne badania wykazują korelację między odpowiedzią molekularną oraz cytogenetyczną a stężeniem minimalnym w stanie stacjonarnym powyżej 1000 ng/ml. (*Farm Współ 2012; 5: 26-31*)

*Słowa kluczowe: imatinib, przewlekła białaczka szpikowa, terapia monitorowana*

### Abstract

Imatinib mesylate is a tyrosine kinase inhibitor. Imatinib is approved as a treatment for Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (CML) and Kit-positive gastrointestinal stromal tumors (GIST). Therapeutic drug monitoring (TDM) is a useful tool during imatinib therapy because of significant interindividual pharmacokinetic variabilities caused by drug interactions, diseases, genetic polymorphisms and lack of compliance. Several studies revealed good cytogenetic and molecular response when trough plasma imatinib concentration is above about 1000 ng/ml. (*Farm Współ 2012; 5: 26-31*)

*Keywords: imatinib, chronic myeloid leukemia, therapeutic drug monitoring*

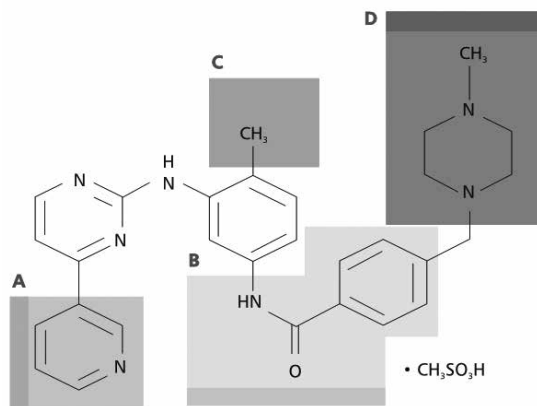
Monitorowanie stężenia leku (ang. TDM, *therapeutic drug monitoring*) u pacjentów w trakcie terapii jest procesem kosztownym, dlatego powinno być prowadzone tylko wtedy, gdy efekt farmakologiczny jest trudny do zmierzenia, szczególnie gdy między stężeniem leku we krwi a jego działaniem istnieje większa korelacja niż między dawką leku a jego działaniem, jak również w przypadku, gdy rozpiętość między dawką leczniczą i toksyczną jest mała (lek posiada wąski wskaźnik terapeutyczny).

Wdrożenie TDM jest również zalecane, jeśli objawy zatrucia lekiem trudno jest rozpoznać klinicz-

nie we wczesnym okresie farmakoterapii, farmakokinetyka leku jest złożona (np. nieliniowa), lek wchodzi w liczne interakcje oraz przystępuje się do leczenia chorego w stanie krytycznym, który wymaga precyzyjnego dawkowania. Jeśli natomiast istnieje prosty i bezpośredni pomiar efektu farmakologicznego (np. ciśnienia tętniczego dla leków hipotensyjnych, wskaźnika protrombinowego dla pochodnych kumaryny, stężenia glukozy lub hemoglobiny glikowanej dla leków hipoglikemicznych), wówczas nie ma wskazań do prowadzenia TDM [1]. Najczęściej monitorowane są stężenia takich leków, jak: digoksyna, niektóre anty-

biotyki (aminoglikozydy, wankomycyna), teofilina, leki przeciwpadaczkowe (fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, kwas walproinowy), leki antyarytmiczne (dizopiramid, lidokaina, prokainamid, propafenon), leki przeciwbólowe (paracetamol, kw. acetylosalicylowy), związki immunosupresyjne (cyklosporyna A), leki przeciwnowotworowe (metotreksat), trójpierścieniowe leki antydepresyjne (amitryptylina, nortryptylina) oraz inne leki działające na oun (lit, pentobarbital).

Monitorowanie stężenia leków we krwi, szeroko stosowane w wybranych specjalnościach klinicznych (np. neurologii, kardiologii, psychiatrii), jest nadal stosunkowo rzadko stosowane w onkologii [2,3]. Jednak wraz z pojawieniem się imatinibu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (ang. CML, *chronic myeloid leukemia*) TDM okazało się być bardzo przydatnym narzędziem, wykorzystywanym w kierowaniu terapią u pacjentów z CML [4-6]. Identyfikacja najbardziej efektywnego i bezpiecznego dawkowania leków u poszczególnych pacjentów w celu maksymalizacji korzyści terapeutycznych stała się naukowym i klinicznym wyzwaniem [7].



Rycina 1. Wzór strukturalny metylosulfonianu imatinibu [11]

Figure 1. The chemical structure of imatinib mesylate [11]

Imatinib (rycina 1) jest kompetycyjnym inhibitorem kinaz tyrozynowych: kinazy ABL (produkt genu BCR-ABL), kinazy receptora c-KIT dla czynnika wzrostu komórek macierzystych (SCF) oraz kinazy receptora dla płytkowego czynnika wzrostu  $\alpha$  i  $\beta$  (PDGFR $\alpha$  i PDGFR $\beta$ ). Lek przez konkurencyjne blokowanie miejsc wiązania ATP wymienionych kinaz hamuje przekazywanie sygnałów prowadzących do powstawania, rozwoju i podziału komórek nowotworowych,

hamując fosforylację białek biorących udział w przekazywaniu sygnałów komórkowych [8-10]. W ten sposób imatinib powoduje zahamowanie proliferacji i apoptozę komórek białaczkowych, wykazujących ekspresję BCR-ABL i tylko w niewielkim stopniu wpływa na prawidłowe komórki krwiotwórcze zawierające normalny gen ABL. Jest to pierwszy niecytostatyczny lek, działający przeciwnowotworowo, który jest dziś dobrą opcją terapeutyczną dla chorych z CML, jak również z ostrą białaczką limfoblastyczną Ph+, nowotworami podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) i nowotworami mieloproliferacyjnymi PDGFR.

Imatinib jest stosowany w jednorazowej dawce 400 mg/24 h (w przypadku niektórych wskazań – 600 mg lub 800 mg/24 h) [12-14]. Osiągnięcie maksymalnych korzyści z leczenia imatinibem wymaga rzetelnego przestrzegania schematu dawkowania przez pacjentów. Wykazano, że stężenie imatinibu w osoczu u pacjentów z CML, z identycznym schematem dawkowania, może różnić się nawet do 60% [4,13,15,16], co wskazuje na dużą międzyosobniczą zmienność farmakokinetyki leku. Dostosowanie dawki do masy ciała, wieku lub innych ogólnych parametrów nie gwarantuje skuteczności leczenia [17]. Dlatego monitorowanie stężenia imatinibu w osoczu wydaje się istotne u chorych z CML w przypadku braku odpowiedzi, odpowiedzi suboptymalnej lub wystąpienia działań niepożądanych leku [3,15].

Monitorowanie efektywności terapii u pacjentów z CML w trakcie leczenia imatinibem opiera się na badaniach hematologicznych, cytogenetycznych i molekularnych [18]. Jednak istnieje wyraźna korelacja między minimalnym stężeniem leku w osoczu w stanie stacjonarnym ( $C_{\min}^{ss}$ ) i odpowiedzią cytogenetyczną oraz molekularną [4,5,19]. Pomiar stężenia leku w osoczu pomaga w podjęciu decyzji o zwiększeniu jego dawki, która może być modyfikowana w sposób indywidualny w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi lub znacznego działania toksycznego [5,15,20,21].

Odpowiedź na leczenie imatinibem wg rekomendacji *European Leukemia Net* 2010 [22] obejmuje odpowiedź hematologiczną, cytogenetyczną oraz molekularną.

Tabela 1. Całkowita odpowiedź hematologiczna  
Table 1. Complete hematologic response, CHR

liczba płytek krwi	<450×10 <sup>9</sup> /l
liczba leukocytów	< 10×10 <sup>9</sup> /l
liczba bazofili	< 5%
w obrazie krwi brak niedojrzałych granulocytów	
śledzona niewyczuwalna pod łukiem żebrowym	

Tabela 2. Odpowiedź cytogenetyczna  
Table 2. Cytogenetic response, CgR

remisja cytogenetyczna	odsetek metafaz Ph+ w szpiku
brak odpowiedzi	>95%
odpowiedź minimalna	66-95%
odpowiedź mniejsza	36-65%
odpowiedź większa - częściowa (PCyR)	1-35%
odpowiedź większa - całkowita (CCyR)	0%

W ocenie skuteczności leczenia imatinibem stosuje się następujące pojęcia: niepowodzenie terapii, odpowiedź suboptymalna i odpowiedź optymalna. Za odpowiedź optymalną uznaje się osiągnięcie CHR (całkowita odpowiedź hematologiczna) po 3 miesiącach leczenia, po 6 miesiącach - większej częściowej

odpowiedzi cytogenetycznej, po 12 miesiącach - całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej, a po 18 miesiącach - większej odpowiedzi molekularnej [23]. Podczas leczenia imatinibem ok. 95% chorych w fazie przewlekłej uzyskuje całkowitą remisję hematologiczną, 74% cytogenetyczną, a 39% molekularną. W ciągu 3 miesięcy 86% pacjentów osiąga całkowitą remisję cytogenetyczną. U 3% pacjentów z odpowiedzią cytogenetyczną oraz u 12% bez tej odpowiedzi po 2 latach następuje progresja choroby [24]. Ogólny wskaźnik przeżycia po 60 miesiącach szacuje się na ok. 89%. Czas wolny od progresji po 60 miesiącach wyniósł 83% [25,26].

Analiza danych z badania IRIS przeprowadzonego z udziałem 351 pacjentów w przewlekłej fazie CML leczonych imatinibem wykazała, że minimalne stężenie leku w osoczu wyższe niż 1000 ng/ml powoduje znaczną poprawę w odpowiedzi cytogenetycznej i molekularnej [4,5]. Badania przeprowadzone przez

Tabela 3. Odpowiedź molekularna  
Table 3. Molecular response, MoIR

całkowita odpowiedź molekularna ( <i>complete molecular response - CMR</i> )	brak wykrywalnych transkrypcji BCR-ABL za pomocą RQ-PCR
większa odpowiedź molekularna ( <i>major molecular response - MMR</i> )	BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ wg IS ( <i>International Scale</i> )

Tabela 4. Badania monitorujące odpowiedź na leczenie imatinibem rekomendowane przez *European Leukemia Net* (2010) [22]

Table 4. Recommendations from the *European LeukemiaNet* (2010) for monitoring of response to treatment with imatinib [22]

	Odpowiedź hematologiczna	Odpowiedź cytogenetyczna	Odpowiedź molekularna
częstotliwość	w chwili rozpoznania, następnie co 15 dni aż do uzyskania CHR, później co 3 mies. lub w razie potrzeby	w chwili rozpoznania, po 3 mies., po 6 mies., następnie co 6 mies. do czasu uzyskania CCyR, później co 12 mies. i zawsze w razie niepowodzenia leczenia lub niewyjaśnionej niedokrwistości, leukopenii, małopłytkowości	co 3 mies. do czasu uzyskania MMR, następnie co 6 mies.
metoda	morfologia krwi z rozmazem	badania cytogenetyczne	RT-Q-PCR w razie niepowodzenia analiza mutacji

Tabela 5. Rodzaje odpowiedzi na leczenie imatinibem [23]

Table 5. Types of response to imatinib treatment [23]

Czas terapii (miesiące)	Odpowiedź optymalna	Brak odpowiedzi	Odpowiedź suboptymalna
3	CHR	brak odpowiedzi hematologicznej	< CHR
6	przynajmniej częściowa odpowiedź cytogenetyczna Ph $\leq 35\%$	brak odpowiedzi cytogenetycznej (Ph > 95%)	< PCyR (Ph > 35%)
12	CCyR	< PCyR (Ph > 35%)	< CCyR
18	MMR	< CCR	< MMR
w każdym momencie	MMR stabilna/ poprawiająca się	utrata CHR i CCyR	ewolucja klonalna, utrata MMR

TOPS wykazały, że stężenie leku w osoczu, mimo dużych różnic międzyosobniczych, było proporcjonalne do dawki imatinibu [27]. Badania te wykazały, że wyższe stężenie imatinibu w stanie stacjonarnym koreluje z pełną odpowiedzią CCyR i MMR, ale u pacjentów z najwyższymi wartościami  $C_{\min}^{ss}$  obserwowano najwięcej działań niepożądanych leku [27]. Badania przeprowadzone natomiast przez Singh i wsp. dowodzą, że stężenie leku w osoczu powyżej 560 ng/ml jest wystarczające, by zmniejszyć częstość występowania oporności, jednak określanej tylko krótkoterminowo [27,28].

Wyniki licznych badań wskazują, że CCyR jest ważnym wskaźnikiem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i całkowitego czasu przeżycia (OS). Analizy IRIS wykazały, że pacjenci, którzy osiągnęli CCyR po 12 miesiącach byli wolni od progresji choroby przez 60 miesięcy. Wykazywali się oni również lepszymi wskaźnikami OS [29].

Istnieje kilka sposobów, aby poprawić CCyR. Jednym z nich jest zwiększenie dawki początkowej imatinibu. Badania sugerują, że wyższe dawki imatinibu (> 400 mg/24 h) powodują szybsze powstanie odpowiedzi, lecz nie jest ona długotrwała. Badania 3 fazy wskazują natomiast, że pacjenci otrzymujący 800 mg imatinibu na dobę, osiągnęli wyższy poziom CCyR po 6 miesiącach niż pacjenci, którzy przyjmowali dawkę 400 mg. Jednak nie zaobserwowano istotnych różnic w osiągnięciu CCyR w czasie 12 miesięcy i dłuższym, z wyjątkiem wzrostu toksyczności leku, co może być w takim przypadku przyczyną przerwania leczenia [29-31]. Oczywiście nie jest to odpowiednia metoda u pacjentów, u których wystąpiły objawy nietolerancji imatinibu [32]. Takie podejście terapeutyczne nie ma również uzasadnienia u pacjentów z opornością na imatinib. Drugim rozwiązaniem jest zwiększanie dawek imatinibu w zależności od stężenia leku w osoczu. Rekomendowane wartości  $C_{\min}^{ss}$  imatinibu u pacjentów z CML i GIST wynoszą odpowiednio 1000 i 1100 ng/ml [2,33]. Badania autorów francuskich wykazały, że CCyR nie było osiągnięte u pacjentów z niskimi stężeniami leku w surowicy tj. 694 ( $\pm$  556) ng/ml. Natomiast pacjenci osiągnęli CCyR, gdy  $C_{\min}^{ss}$  imatinibu wynosiło średnio 1123 ( $\pm$ 617) ng/ml [4, 29]. Stężenie imatinibu pozwalające na osiągnięcie MMR było znacznie wyższe (średnio 1452 ng/ml) [4]. Dalsza analiza przeprowadzona w warunkach *in vivo* sugeruje, iż warunkiem do osiągnięcia MMR i CCyR u większości pacjentów jest

minimalne stężenie imatinibu w osoczu, wynoszące > 1002 ng/ml [29]. Badania IRIS również wykazały, że u chorych osiągających CCyR stężenie imatinibu  $C_{\min}^{ss}$  było wyższe (średnio 1009 ng/ml) [5]. Zarówno badania przeprowadzone we Francji, jak i analizy IRIS dowiodły, że wartość stężenia imatinibu w osoczu była czynnikiem rokowniczym w osiągnięciu CCyR i MMR, gdy przekraczała wartość 1000 ng/ml, niezależnie od ryzyka określonego według prognostycznej skali Sokala [18,29,30] (której wartość zależy od wieku pacjenta, wielkości śledziony, liczby płytek i odsetka blastów we krwi). Takahashi i wsp. podają natomiast, że osiągnięcie efektywnego  $C_{\min}^{ss}$  imatinibu u pacjentów z CML z genotypem ABCG2 421C/C jest możliwe przy dawce 400 mg/24 h, natomiast z genotypem 421C/A lub 421A/A – 300 mg/24 h [35]. Zwiększony klirens leku, a w konsekwencji obniżone stężenia imatinibu mogą wystąpić u pacjentów w przewlekłej fazie CML i ze zwiększoną masą ciała. Redukcja klirensu leku i wzrost stężeń są spodziewane u chorych z upośledzoną czynnością nerek oraz stosujących inhibitory CYP 3A4 [33].

Dość duża rozpiętość progowego stężeń imatinibu, oznaczanych w osoczu pacjentów, niezbędnych do wywołania odpowiedzi cytogenetycznej i molekularnej, definiowana przez różnych badaczy, pozwala stwierdzić, że różne czynniki kliniczne, biologiczne, parametry społeczno-demograficzne (płeć, wiek, masa ciała), nawyki żywieniowe czy farmakologiczne interakcje z CYP 450 wywierają wpływ na stężenie imatinibu [16]. Dlatego tak ważne jest systematyczne monitorowanie stężenia leku, pozwalające dostosować strategię leczenia dla indywidualnego pacjenta, szczególnie w przypadku braku odpowiedzi na leczenie, zwiększonej toksyczności oraz nieprzestrzegania schematu dawkowania [36].

Adres do korespondencji:

Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji  
UM w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14

61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 53

✉ szalekedyta@wp.pl

**Konflikt interesów / Conflict of interest**

Brak/None

## Piśmiennictwo

1. Adamska-Dyniewska H. Terapia monitorowana. Łódź: Wydawnictwo TTM; 1994.
2. von Mehren M, Widmer N. Correlation between imatinib pharmacokinetics, pharmacodynamics, adherence, and clinical response in advanced metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST): An emerging role for drug blood level testing? *Cancer Treat Rev* 2011;37:291-9.
3. Blasdel C, Egorin MJ, Lagattuta TF, et al. Therapeutic drug monitoring in CML patients on imatinib. *Blood* 2007;110:1966-701.
4. Picard S, Titier K, Etienne G, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;109:3496-9.
5. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood* 2008;111:4022-8.
6. Davies A, Hayes AK, Knight K, et al. Simultaneous determination of nilotinib, imatinib and its main metabolite (CGP-74588) in human plasma by ultraviolet high performance liquid chromatography. *Leuk Res* 2010;34:702-7.
7. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib and nilotinib. *Blood* 2011;117:75-87.
8. Navas V, Simancas D, Gonzales LE, et al. Imatinib for treating patients with chronic myelogenous leukemia (Protocol). *The Cochrane Collaboration* 2010;1:1-19.
9. Roth O, Spreux-Varoguaux O, Bouchest S, et al. Imatinib assay by HPLC with photodiode-array UV detection in plasma from patients with chronic myeloid leukemia: Comparison with LC-MS/MS. *Clin Chim Acta* 2010;411:140-6.
10. Kantarjian H, Cortes J, La Rosee P, et al. Optimizing therapy for patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Cancer* 2010;116:1419-30.
11. Capdeville R, Buchdunger E, Zimmermann J, et al. Glivec (STI571, imatinib) a rationally developed, targeted anticancer drug. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:493-502.
12. de Kogel CE, Schellens JH. Imatinib. *Oncologist* 2007;12:1390-4.
13. Widmer N, Decosterd LA, Csajka C. Population pharmacokinetics of imatinib and the role of alpha-acid glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:97-112.
14. Petain A, Kattygnarath D, Aazard J, et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of imatinib in children and adults. *Clin Cancer Res* 2008;14:7102-9.
15. Breccia M, Efficace F, Alimena G. Imatinib treatment in chronic myelogenous leukemia: What have we learned so far? *Cancer Lett* 2011;300:115-21.
16. Cortes JE, Egorin MJ, Guilhot F, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation and blood-level testing in imatinib therapy for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009;23:1537-44.
17. Fischer JJ, Dalhoff C, Schrey AK, et al. Dasatinib, imatinib and staurosporine capture compounds- Complementary tools for the profiling of kinases by Capture Compound Mass Spectrometry (CCMS). *J Proteomics* 2011;75:160-8.
18. Lugli A, Ebnoether M, Cogliatti SB, et al. Proposal of a morphologic bone marrow response score for imatinib mesylate treatment in chronic myelogenous leukemia. *Hum Pathol* 2005;36:91-100.
19. Singh N, Kumar L, Meena R, et al. Drug monitoring of imatinib levels in patients undergoing therapy for chronic myeloid leukaemia: comparing plasma levels of responders and non-responders. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:545-9.
20. Buclin T, Widmer N, Biollaz J, et al. Who is charge of assessing therapeutic drug monitoring? The case of imatinib. *Lancet Oncol* 2011;12:9-11.
21. Mahon FX. Pharmacologic monitoring and determinants of intracytoplasmatic drug levels. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22:381-6.
22. Dmoszyńska A. Przewlekła białaczka szpikowa. In: *Leczenie rozrostowych chorób hematologicznych*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2011. p. 61-72.
23. Hellman A. Przewlekła białaczka szpikowa. In: *Robak T, Dmoszyńska A. Podstawy hematologii*. Lublin: Czelej; 2008. p. 345-361.
24. Lynch TJ, Longo DL, Chabner BA. Choroby nowotworowe szpiku kostnego. In: *Danuta Perek. Harrison Onkologia*. Lublin: Czelej; 2009. p. 151-152.
25. de Kogel CE, Schellens JH. Imatinib. *Oncologist* 2007;12:1390-4.
26. Druker BJ, Guilhot G, 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.
27. von Mehren M, Widmer N. Correlations between imatinib pharmacokinetics, pharmacodynamics, adherence, and clinical response in advanced metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST): an emerging role for drug blood level testing? *Cancer Treat Rev* 2011;37:291-9.
28. Li-Wan-Po A, Farndon P, Craddock C, et al. Integrating pharmacogenetics and therapeutic drug monitoring: optimal dosing of imatinib as a case-example. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:369-74.
29. Radich J. Measuring response to BCR-ABL inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2012;118:300-11.
30. Petzer AL, Wolf D, Fong D, et al. High dose imatinib improves cytogenetic and molecular remissions in pretreated Ph+ / BCR-ABL+ CML chronic phase patients: first results from the randomized CELSG phase III CML 11 „ISTAHIT“. *Haematologica* 2010;95:908-13.

31. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F. Phase III randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and. *J Clin Oncol* 2010; 28:424-30.
32. Ramirez P, DiPersio JF. Therapy Options in Imatinib Failures. *Oncologist* 2008;13:424-34.
33. Teng JF, Mabasa VH, Ensom MH. The role of therapeutic drug monitoring of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia and metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors. *Ther Drug Monit* 2012;34:85-97.
34. Breccia M, Alimena G: The significance of early, major and stable molecular responses in chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011, 79: 135-143.
35. Takahashi N, Miura M. Therapeutic drug monitoring of imatinib for chronic myeloid leukemia patients in the chronic phase. *Pharmacology* 2011;87:241-8.
36. Egorin MJ, Mauro MJ, Trent JC. Drug plasma monitoring in CML and GIST: A case-based discussion. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009;7:S1,S3-11.