

# 神奇藥丸基立克 (Glivec) 是否依然神奇？

朱崧肇<sup>1,2</sup>、李啟誠<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>花蓮佛教慈濟綜合醫院血液腫瘤科

<sup>2</sup>社團法人台灣分子醫學會

## 摘要

早在西元1845年即有人描述慢性骨髓性白血病 (chronic myeloid leukemia; CML)。西元1973年，研究人員發現，CML重要的致病機轉—費城染色體 (Philadelphia chromosome) 是第9對及第22對染色體發生相互易位 (reciprocal translocation) 而來。之後的十多年又陸續發現BCR-ABL融合基因 (breakpoint cluster region-Abelson fusion gene; BCR-ABL fusion gene) 及致癌蛋白質—BCR-ABL tyrosine kinase (TK)。八零年代後，干擾素 (interferon-alfa) 結合傳統化學治療 (chemotherapy) 是主要的CML治療方法。而對年紀較輕的病人來說，親屬間異體造血幹細胞移植 (allogenic hematopoietic stem cell transplantation; allo-HSCT) 是最佳的治療選擇。西元1996年，學界發現TK抑制劑 (inhibitor) —STI571可以有效抑制致癌的BCR-ABL TK。西元1998年，成功的口服STI571臨床試驗 (clinical trial) 造成轟動。隨後，STI571被命名為Imatinib (基立克, Gleevec, Glivec)。西元2001年5月，美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration; FDA) 破例在三個月之內通過基立克的新藥申請。而使用基立克治療慢性期 (chronic phase) CML的病患中，有89%在5年後還繼續存活。儘管過去接受異體骨髓移植病患的20年長期存活率最高可達50%，西元2007年，歐洲及美國治療指引皆建議口服基立克為CML的首選治療方法。本文描述一位對基立克有抗藥性 (resistance) 的病例，藉由其獨特的剪接突變 (splicing mutation)，說明ABL激酶 (ABL kinase) 突變 (mutation) 如何導致基立克失效，也說明第二代的TK抑制劑—Dasatinib如何再次抑制有抗藥性的突變癌細胞株 (cell line)。基立克雖然存在著代價昂貴、無法停止服用、抗藥性、無法根治血癌幹細胞 (CML stem cell)、未知的長期副作用 (side effect) 及尚不能取代異體幹細胞移植等問題，它仍然扮演著令人感到神奇的角色，不僅成為第一個發展標靶治療 (target therapy) 的典範，也帶動了新一代TK抑制劑的研究和發展，開啟標靶治療的新紀元。(生醫 2008;1(1):96-104)

關鍵字：基立克 (Glivec, Imatinib, Gleevec)、慢性骨髓性白血病 (chronic myeloid leukemia; CML)、費城染色體 (Philadelphia chromosome)、breakpoint cluster region-Abelson (BCR-ABL)、剪接突變 (splicing mutation)

通訊作者：朱崧肇醫師

電話：886-3-8561825 ext 2228

傳真：886-3-8577161

地址：970花蓮市中央路3段707號花蓮佛教慈濟綜合醫院血液腫瘤科

E-mail：oldguy-chu1129@umail.hinet.net

2007年12月3日來稿；2008年1月20日修改；2008年2月27日同意刊登

## 引言

西元2001年5月，基立克（Glivec, Imatinib, Gleevec）成為美國時代雜誌（Time Magazine）的封面主角，該雜誌並以「神奇子彈」稱呼這項治療慢性骨髓性白血病（chronic myeloid leukemia; CML）的新武器。隨著時光的流逝，基立克是否依然神奇？本文從CML致病機轉的發現史及藥物發展史開始介紹，進而討論基立克對目前CML治療方式的影響，再藉由一位對基立克有抗藥性（resistance）的病例，說明我們如何發現第一例剪接突變（splicing mutation），解釋BCR-ABL激酶（breakpoint cluster region-Abelson kinase; BCR-ABL kinase）突變如何導致基立克失效，也證實第二代的TK抑制劑（tyrosine kinase inhibitor; TK inhibitor）—Dasatinib可以治療具抗藥性的突變癌細胞株（cell line）。

## CML的歷史、致病機轉及治療發展史

早在西元1845年，醫學界就有人描述CML這種獨特的疾病。當時有兩個病人被發現其脾臟異常腫大（splenomegaly），伴隨著過多的白血球（leukocytosis），並且沒有任何被感染的跡象<sup>1</sup>。這些病人在病發的幾個月或幾年之後，血液中不成熟的芽細胞（blast）不斷上升，不久以後便轉變成急性白血病（acute leukemia），最後常因感染或出血死亡。然而，人類對CML的致病機轉有重大發現是距當時一百多年以後的事。

在西元1960年，Nowell和Hungerford利用比較先進的染色體（chromosome）染色方式，發現長臂較短的第22對染色體<sup>2</sup>，隨後將之命名為費城染

色體（Philadelphia chromosome, Ph chromosome, 22q-）。西元1973年，Rowley發現，費城染色體是第9對及第22對染色體發生相互易位（reciprocal translocation）而來，並將它訂為t(9;22)(q34;q11)<sup>3</sup>。十多年後，學界發現，費城染色體上特有的致癌基因（oncogene）即為第9對染色體的ABL原致癌基因（Abelson (ABL) proto-oncogene）和第22對染色體的斷裂點叢集基因（breakpoint cluster region; BCR），在易位後產生的BCR-ABL融合基因（BCR-ABL fusion gene）<sup>4</sup>。此致癌基因會轉譯（translate）成大小常為210千道爾頓（kilodalton; KD）的BCR-ABL致癌蛋白（oncoprotein），它是一種位於細胞內的tyrosine kinase（TK）。易位後的BCR基因會影響ABL基因的調控，造成ABL TK不斷利用腺嘌呤核苷三磷酸（adenosine triphosphate; ATP）磷酸化（phosphorylation）許多受質（substrate），進而啟動許多下游訊號路徑（downstream pathways），造成具有費城染色體的血癌細胞不斷地增生（proliferation）及轉移（metastasis），進而表現出CML慢性期（chronic phase）的臨床病徵。至此，CML最主要的致病機制已被解開。

CML的治療可追溯至20世紀初，當時主要利用放射治療（radiotherapy）來緩解症狀。五零年代時，換成使用busulfan來進行治療。不久以後，busulfan又被hydroxycarbamide取代。到了八零年代以後，干擾素（interferon-alfa）結合傳統化學治療（chemotherapy）成為主要的治療方法。因為干擾素是第一個被證明可以使骨髓內費城染色體消失的藥物。同時，從八零年代開始，針對年紀較輕的病人，若有親屬間人類白血球組織抗原（human leukocyte antigen: HLA）配對成功者，則以親屬間異體造血幹細胞移植（allogenic hematopoietic stem cell

transplantation; allo-HSCT) 為最佳的治療選擇。根據 European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) 組織的統計，部分屬於風險較低族群的移植病患，其移植後20年長期存活率甚至可達50%。西元1996年，學界發現，TK抑制劑可以有效抑制費城染色體上的BCR-ABL融合基因轉譯之致癌BCR-ABL TK。此TK抑制劑被命名為STI571，其作用機轉為，STI571會佔據BCR-ABL TK上的ATP結合位置，使BCR-ABL TK無法磷酸化受質，因此抑制癌細胞的增生。西元1998年，口服的STI571之臨床試驗結果令人驚喜，並且造成轟動。STI571隨後被命名為Imatinib (基立克, Gleevec, Glivec)，它使CML的治療共識產生全面性的改革，並宣告標靶治療 (targeted therapy) 時代的來臨。

### 基立克如何影響傳統CML慢性期的起始治療

西元2001年5月，美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration; FDA) 破例在三個月不到的時間內通過基立克的新藥申請，核准將口服藥基立克使用於急性轉化期 (blast crisis)、加速期 (accelerated phase)，以及干擾素治療失敗的費城染色體陽性 (positive) 之CML病人。同年同月份，美國時代雜誌 (Time Magazine) 以基立克為封面主角，正式向普羅大眾介紹基立克，並將之稱為治療CML的「神奇子彈」。這宣告了標靶治療為對抗癌症戰爭中最具革命性的新武器。西元2002年12月，FDA核准基立克為CML慢性期的第一線用藥。台灣自西元2004年7月1日起，針對診斷為CML慢性期的病人，將基立克納入全民健康保險藥品給付項目中，估計每年每位符合治療規範的CML病患將花費新台幣90萬元至135萬元。從此，基立克成為大多數台灣血

液腫瘤科醫師對新診斷之CML病患的首選用藥。即便如此，醫學界對於長期服用基立克是否能維持疾病長時間不復發一直存有疑慮。International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS) 研究團隊曾在美國新英格蘭醫學期刊 (The New England Journal of Medicine) 上發表一篇第三期臨床試驗 (clinical trial phase III) 長期追蹤的研究報告，報告指出，從2000年6月起，使用基立克治療CML的553位病人中，有89%在5年後還繼續存活。高達87%的病患在服藥5年後，其骨髓染色體檢查找不到費城染色體的存在，亦即達到染色體完全緩解 (complete cytogenetic response) 的情況。其中真正因CML死亡的死亡率是5%。產生第三或第四級嚴重副作用 (side effect) 的機率會隨著服藥時間越長而遞減，而且絕大部分的病患維持幾乎正常的生活機能<sup>5</sup>。

儘管基立克交出漂亮的5年成績單，醫學界仍普遍認為異體造血幹細胞移植是目前根治CML的唯一方法。EBMT組織在2006年於期刊Haematologica發表一篇論文，文中統計歐洲國家在西元1980年至2004年間，共13,416名接受血液幹細胞移植的CML病人。其中，屬於風險較低族群的移植病患 (其定義為：移植時年紀低於40歲、處於慢性期、於診斷後一年內進行移植、接受HLA吻合之親屬間配對、非女性捐贈者捐贈給男性病患) 的移植後2年存活率達80%，20年長期存活率可達50%。而讓人擔心的早期移植相關死亡率 (transplant-related mortality) 已由過去的31%降至17%。然而，歐洲從西元2002年政府允許使用基立克後，接受骨髓移植的CML個案數卻顯著下滑<sup>6</sup>。因此，在西元1998年開始使用基立克的後幾年，醫學界在面對新診斷的CML慢性期年輕病患時，治療首選仍為親屬間血液幹細胞移植。但基立克時代來臨後，儘管使用的時間不長，其優異的臨床

治療效果及前所未見的低藥物副作用仍迫使血液幹細胞移植為治療首選的共識開始受到質疑。雖然站在實證醫學的角度，並無法證明基立克比異體血液幹細胞移植有更好的十年以上長期存活率，而且一直有較不利於基立克的論文發表，例如，長期使用基立克且達到染色體完全緩解後，體內還是能偵測到具有*BCR-ABL*致癌基因的原始幹細胞（stem cell）存在<sup>7</sup>。就算長期使用基立克後達到完全分子性緩解（complete molecular remission），亦即即時定量聚合酶鏈鎖反應（real-time quantitative-polymerase chain reaction; RTQ-PCR）偵測不到*BCR-ABL*融合基因的轉錄（transcription）達2年後，有人開始嘗試停止服用基立克，卻發現有一半的人在6個月內*BCR-ABL*融合基因的轉錄又開始上升，必須立即再繼續使用基立克<sup>8</sup>。

然而，基立克確實已經改變醫師的治療模式，不僅歐洲的European Leukemia Net組織在西元2006年的CML治療指引建議基立克為首選治療方式<sup>8</sup>，西元2007年，美國National Comprehensive Cancer Network（NCCN）<sup>9</sup>及國家癌症中心（National Cancer Institute）臨床指引<sup>10</sup>皆直接建議每天口服基立克400毫克（mg）為新診斷之慢性期CML的首選治療方式。但是醫師也需要瞭解，必須告知病人，長期使用基立克還存在許多不確定性。雖然多數病人會先選擇短期風險較低的基立克治療，但還是有病人願意接受較高的短期風險來換取長期根治的可能。此外，許多國家的民眾會因為無法長期負擔基立克的費用，選擇血液幹細胞移植。基立克目前已成為多數先進國家的CML首選治療方式，90%左右的新診斷病人能夠預期在5年後仍可以維持正常的生活，雖然代價是每天吃4顆藥，且其保險必須支付高額的藥費，並需要每3個月抽血進行*BCR-ABL*複本（copies）的監測。另外，還

要每半年至一年做骨髓檢查，監測染色體有無變化。其他10%的病人會面臨基立克抗藥性或藥物無法忍受（intolerance）的問題。而IRIS臨床試驗長期研究報告也預估，約有7%的服藥病人之病況會由慢性期進展至加速期或急性轉化期。

## 基立克抗藥性的產生

基立克失效的原因可先約略分為兩種，分別是癌細胞外性（cell-extrinsic）及癌細胞內性（cell-intrinsic）因素。前者如體內吸收代謝基立克的酵素（enzyme）因人而異或發生變化，使血液中的藥物濃度降低，因此可能造成基立克的效果不彰。細胞內性因素又可簡單分成兩種，包括：（1）與*BCR-ABL*基因本身結構改變及數目無關的因子，例如其他致癌途徑（non-*BCR-ABL* oncogenic pathway）的產生、細胞膜（cell membrane）上控管藥物進出（influx or efflux）的唧筒或運送蛋白（pump or transporter）改變等<sup>11</sup>；（2）與*BCR-ABL*基因本身結構改變及數目相關的因子。之前的研究已經發現，至少有兩類*BCR-ABL*基因的變化會造成CML癌細胞產生抗藥性<sup>12</sup>，第一類是*BCR-ABL*基因發生放大（amplification），第二類是*BCR-ABL* TK區域（domain）上發生突變，絕大多數的研究報告結果是以點突變（point mutation）呈現。

若以治療時間區分抗藥性，在基立克治療前許多癌細胞就已具有基立克抗藥性，導致基立克一開始就無法有效控制疾病，稱為初級抗藥性（primary resistance）。若剛開始治療時基立克治療有效（例如至少達到染色體部份緩解），但過一段時間以後，癌細胞再度壯大，使疾病復發，稱為次級抗藥性（secondary resistance）。臨床上，抗藥性多數是以

次級抗藥性為主，在過去發表的文獻、報告中，大多數是因為治療一段時間以後，發生點突變的癌細胞株日益壯大，最後造成臨床抗藥性，使疾病復發。

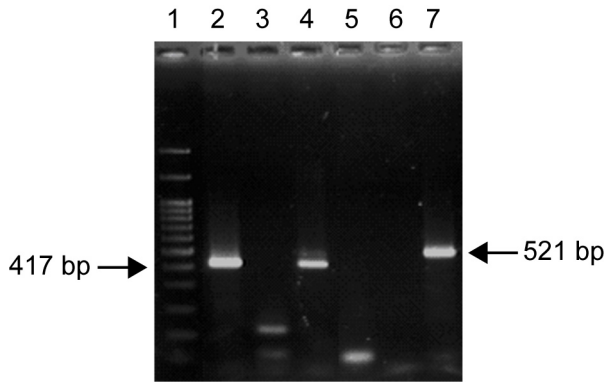
目前至少有將近50種不同的點突變被發現<sup>13</sup>。這些點突變發生的位置主要分布於以下四個區域<sup>12,14-17</sup>：(1) 組成ATP結合環 (ATP binding loop; P-loop) 的核苷酸 (nucleotide) 發生點突變，造成氨基酸 (amino acid) 改變，如G250E、Q252H、Y253F和E255K等；(2) 基立克結合位 (imatinib binding site) 的核苷酸發生點突變，造成氨基酸改變，如V289I、T315I 和 F317L等；(3) 組成活化環 (activation loop; A-loop) 的核苷酸發生點突變，造成氨基酸改變，如 F382L、T389A 及P396I等；(4) 遠離基立克結合位 (distant from the imatinib binding site)、位於ABL kinase C端垂 (C-terminal lobe) 的核苷酸發生點突變，造成氨基酸改變，如M351T及F486S等。上述的點突變造成基立克失效的機制幾乎都和氨基酸改變，造成ABL TK結構變化，使之不易與基立克緊密結合有關。根據結晶學的研究 (crystallographic studies)，只有活化環 (activation loop) 處於關閉 (closed) 或稱作「不活躍型態」 (inactive conformation) 時，ABL激酶才能和基立克達到穩定的結合，有穩定的結合，才能達到抑制ABL激酶的功能<sup>17</sup>。若突變使ABL激酶不能維持在「不活躍型態」，將使基立克無法和ABL TK穩定結合，如此一來，將無法阻擋TK利用ATP不斷磷酸化受質，因此下游訊號路徑被啟動，突變癌細胞株不斷增加，最後造成臨床疾病的復發<sup>18</sup>。

在一名對基立克有抗藥性的慢性期CML病例上，我們報告了世界第一例在ABL激酶區域產生的剪接突變 (splicing mutation)<sup>19</sup>。藉由此特別的初級抗藥性

病例可說明突變如何使基立克失效，更進一步解釋第二代的TK抑制劑—Dasatinib如何再次抑制具有抗藥性的突變癌細胞株，再度控制病情。

## 基立克抗藥性之個案病例探討

C先生是一位42歲的現職公務員，他在西元2004年10月，因為全身倦怠及左腹脹痛一個月前來醫院求治。血液檢查發現，其白血球指數達40萬/立方毫米 (per cubic millimeter) (正常範圍值4-1萬/立方毫米)，並且有許多較不成熟的白血球細胞出現。身體檢查發現，病人的脾臟腫大，佔據腹腔近三分之一。骨髓檢查發現，造血細胞幾乎佔滿整個骨髓腔 (正常40歲成人骨髓腔造血細胞密度約50-60%)，骨髓染色體分析顯示，每個造血細胞的第9對與第22對染色體長臂都發生易位重組—t(9:22)(q34; q11)，亦即費城染色體。他的兄弟姐妹間無法找到人類白血球抗原 (HLA) 配對吻合者。一開始病患接受每天口服基立克400毫克的治療。2個月後其週邊血球指數恢復正常，達到血液完全緩解 (complete hematologic remission)。然而，6個月後的骨髓染色體檢查卻發現，血液細胞百分之百都還有費城染色體存在，此結果在一般的治療共識上，已經可以定義為治療失敗，也就是血癌細胞已經產生次級抗藥性。接下來病患接受調高基立克劑量至每天600毫克。3個月後，骨髓染色體檢查發現，費城染色體還是高達74%。利用反轉錄-聚合酶鏈鎖反應 (reverse transcriptase-polymerase chain reaction; RT-PCR) 可偵測到骨髓中有BCR-ABL融合基因—b3a2轉錄 (圖一)。在確定病患藥物順從性 (drug compliance) 沒問題之後，為了確定病人是否是因為BCR-ABL融合基因上發生突變而產生基立克抗藥性，於是利用病人骨髓針對ABL TK



圖一、*BCR-ABL* 融合基因 (Breakpoint cluster region-Abelson fusion gene; *BCR-ABL* fusion gene) 之偵測。

反轉錄-聚合酶鏈鎖反應 (reverse transcriptase-polymerase chain reaction; RT-PCR) 分析結果顯示，病人服用基立克 (Glivec, Imatinib, Gleevec) 10個月後，血液中仍可偵測到*BCR-ABL* 融合基因—b3a2片段。

槽1為PCR產物大小標記 (marker)，其間隔為100 bp；槽2-4為*M-BCR/ABL*之PCR產物；槽5-7為*m-BCR/ABL*之PCR產物，其中，槽2及5為病人檢體；槽3及6為陰性對照樣本 (negative control)；槽4及7為陽性對照樣本 (positive control)。

區域進行序列分析。

參考Van Dongen等人<sup>20</sup>的RT-PCR方法，將*BCR-ABL* 基因片段反轉錄及放大。針對*ABL* 激酶區域設計以下兩組引子 (primer)。第一組的前置引子 (forward primer) —F 5`-CAT CAT CAT TCA ACG GTG GC-3`和反置引子 (reverse primer) —5`-CTC CCC TAC CAG GCA GTT TC-3`可夾出氨基酸H200至E373的序列 (依據human proto-oncogene tyrosine-protein kinase ABL1之編碼序列)。第二組的前置引子—F 5`-GAT CTT GCT GCC CGA AAC TG-3`和反置引子—R 5`-AGG CAT CTC AGG CAC GTC AG-3`可夾出氨基酸D363至K531之序列。

再利用ABI/Prism 377型定序器 (Sequencer) (PE Applied Biosystems, Foster City, Calif., U.S.A.) 及ABI/Prism Dye terminator cycle sequencing ready reaction kit, Big-dye chemistry (PE Applied Biosystems, Foster City, Calif., U.S.A.) 方法，針對*ABL* 互補DNA (complementary DNA; cDNA) 的序列 (分析核苷酸位置 (nts) 962-2017, GenBank accession no. M14752, 氨基酸H200至K531) 作雙向之直接定序。定序分析結果發現，在*ABL* cDNA的外顯子8 (exon 8) 及外顯子9 (exon 9) 之間發生剪接突變 (splicing mutation)，被插入了一段由35個核苷酸組成的小片段 (GenBank accession no. U07563; nts 74478-7451)。該小片段是內含子8 (intron 8) 的部分片段，其中包含一個終止密碼子 (stop codon)。此剪接突變造成氨基酸序列上第475號至484號，共10個氨基酸的改變 (C475Y-W476F-Q477D-W478N-N479R-P480E-S481E-D482R-R483T-P484R)，最後更導致*ABL* 的氨基酸序列提早在P484R結束，使第485號以後的氨基酸序列消失 (圖二)。

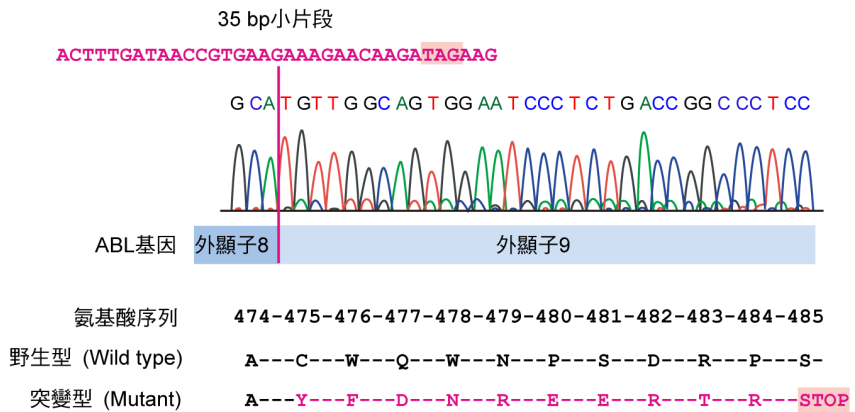
病人在基立克治療失敗後，參加Dasatinib第二期臨床試驗，劑量為一天兩次，每次70毫克。服用3個月後，反應達到染色體完全緩解。持續服用兩年後，仍然維持服用起始劑量，雖然有些許胸部積水的副作用，病人仍可以維持良好的正常生活及工作能力。

## 病例個案的血癌細胞如何產生基立克抗藥性？而新一代TK抑制劑—Dasatinib又如何緩解症狀？

前文提到，絕大多數的抗藥性研究報告結果是以

**圖二、Abelson (ABL) 外顯子 8 (exon 8) 及外顯子 9 (exon 9) 之間發生剪接突變 (splicing mutation)。**

此突變致使ABL外顯子8及9之間被插入一段由35個核苷酸 (nucleotides) 組成的小片段，此小片段來自部份的內含子8 (intron 8)，導致突變後的ABL氨基酸 (amino acid) 序列改變，且提早在P484R結束。(彩圖請見本刊網頁)



點突變 (point mutation) 呈現。上述的點突變造成基立克失效的機制幾乎都和氨基酸改變，造成ABL TK結構不易與基立克緊密結合有關。本文病例個案中新發現的剪接突變會造成ABL TK區域的第475號至484號，共10個氨基酸改變，以及序列於P484R提早終止，使P484以後構成ABL激酶碳端垂的氨基酸消失。此碳端垂對於維持ABL激酶活化環處於關閉，或稱「不活躍型態」的穩定性具有很重要的功用<sup>12,21-23</sup>。因此可以推論，剪接突變後，造成ABL激酶碳端垂氨基酸的改變及消失，使ABL激酶較易處於「活躍型態」(active conformation)，而基立克較不容易和「活躍型態」的ABL激酶結合，導致基立克在這名病人身上失效。

Dasatinib是一種人工合成的小分子抑制劑，可抑制SRC家族 (SRC-family) 的激酶，同時也具有抑制BCR-ABL TK的作用。Dasatinib抑制ABL激酶的強度約為基立克的300倍，但不同於基立克的限制，Dasatinib能同時和「不活躍型態」及「活躍型態」ABL激酶結合，並有效抑制TK的活性，因此能克服突變株癌細胞產生「活躍型態」ABL激酶的問題。過去的基礎研究已經證明，Dasatinib可有效抑制至少14種以上對基立克有耐受性的點突變細胞株，但T315I突

變株為其例外<sup>18</sup>。而本文所提之新發現的剪接突變可以進一步預測，Dasatinib對C475以後的突變癌細胞株可能都有療效。最近的Dasatinib第二期臨床試驗報告也已經證實，對使用基立克無效，或無法忍受的慢性期CML病人，Dasatinib大多能再次有效控制疾病，唯一例外的還是以T315I突變株為主<sup>24</sup>。

**結論**

在醫學藥物發展史上，基立克扮演著令人感到神奇的角色，因為它是第一個先清楚癌細胞獨特的致癌機制後，再針對癌細胞量身訂做的藥物。此外，它也是以最快的速度上市，並取代傳統化學治療方法、方便有效的口服藥物。儘管存在著代價昂貴、病人無法停止服用、抗藥性、無法根治CML原始幹細胞、未知的長期副作用及尚不能取代異體幹細胞移植等問題，它在問市的6年後，確實改變了人類對慢性期CML治療的觀念及行為。它亦帶動新一代TK抑制劑的研究和發展，也開啟了標靶治療的新紀元。然而，腫瘤細胞不斷發生新的突變，以致於CML產生抗藥性。因此，CML原始幹細胞的研究已如火如荼地展開。近來有越來越多的研究指出，CML原始幹細胞可能在疾病的一開始就存在，而且容易產生突變及抗藥性<sup>25</sup>。不

論是第一代還是第二代的TK抑制劑（如Dasatinib或Nilotinib），似乎都無法根除這些容易產生突變及抗藥性的CML原始幹細胞<sup>26</sup>。因此，如何發展有效的方法，建立CML原始幹細胞的動物模式<sup>27</sup>，或如何將病人體內的CML原始幹細胞一開始就分離出來，研究其特殊的致病機制及可能的抗藥性發展，進而研發相對應的標靶治療方法，將持續成為熱門的課題。

## 引用文獻

- Geary CG. The story of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2000;110:2-11.
- Nowell PC HD. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960;132:1497-1497.
- Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973;243:290-293.
- Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Canaani E. Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukaemia. *Nature* 1985;315:550-554.
- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, Deininger MW, Silver RT, Goldman JM, Stone RM, Cervantes F, Hochhaus A, Powell BL, Gabrilove JL, Rousselot P, Reiffers J, Cornelissen JJ, Hughes T, Agis H, Fischer T, Verhoef G, Shepherd J, Saglio G, Gratwohl A, Nielsen JL, Radich JP, Simonsson B, Taylor K, Baccarani M, So C, Letvak L, Larson RA. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-2417.
- Gratwohl A, Brand R, Apperley J, Crawley C, Ruutu T, Corradini P, Carreras E, Devergie A, Guglielmi C, Kolb HJ, Niederwieser D. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2006;91:513-521.
- Bhatia R, Holtz M, Niu N, Gray R, Snyder DS, Sawyers CL, Arber DA, Slovak ML, Forman SJ. Persistence of malignant hematopoietic progenitors in chronic myelogenous leukemia patients in complete cytogenetic remission following imatinib mesylate treatment. *Blood* 2003;101:4701-4707.
- Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, Apperley J, Cervantes F, Cortes J, Deininger M, Gratwohl A, Guilhot F, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, Niederwieser D, Silver R, Hehlmann R. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006;108:1809-1820.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Chronic Myelogenous Leukemia. V.2.2008. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/cml.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cml.pdf).
- National Cancer Institute. Chronic Myelogenous Leukemia Treatment (PDQ®). <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CML/HealthProfessional>.
- Jiang X, Zhao Y, Smith C, Gasparetto M, Turhan A, Eaves A, Eaves C. Chronic myeloid leukemia stem cells possess multiple unique features of resistance to BCR-ABL targeted therapies. *Leukemia* 2007;21:926-935.
- Gambacorti-Passerini CB, Gunby RH, Piazza R, Galiotta A, Rostagno R, Scapozza L. Molecular mechanisms of resistance to imatinib in Philadelphia-chromosome-positive leukaemias. *Lancet Oncol* 2003;4:75-85.
- Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, Baccarani M, Cortes J, Cross NC, Druker BJ, Gabert J, Grimwade D, Hehlmann R, Kamel-Reid S, Lipton JH, Longtine J, Martinelli G, Saglio G, Soverini S, Stock W, Goldman JM. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood* 2006;108:28-37.
- Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, Hsu N, Paquette R, Rao PN, Sawyers CL. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001;293:876-880.
- Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS, La Rosee P, Muller MC, Lahaye T, Hanfstein B, Schoch C, Cross NC, Berger U, Gschaidmeier H, Druker BJ, Hehlmann R. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia* 2002;16:2190-2196.
- Nagar B, Bornmann WG, Pellicena P, Schindler T, Veach DR, Miller WT, Clarkson B, Kuriyan J. Crystal structures of the kinase domain of c-Abl in complex with the small molecule inhibitors PD173955 and imatinib (STI-571). *Cancer Res* 2002;62:4236-4243.
- Schindler T, Bornmann W, Pellicena P, Miller WT, Clarkson B, Kuriyan J. Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase. *Science* 2000;289:1938-1942.
- Shah NP, Tran C, Lee FY, Chen P, Norris D, Sawyers CL. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004;305:399-401.
- Chu SC, Tang JL, Li CC. Dasatinib in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:1062; author reply 1063-1064.
- van Dongen JJ, Macintyre EA, Gabert JA, Delabesse E, Rossi V, Saglio G, Gottardi E, Rambaldi A, Dotti G, Griesinger F, Parreira A, Gameiro P, Diaz MG, Malec M, Langerak AW, San Miguel JF, Biondi A. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease.



Report of the BIOMED-1 Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. *Leukemia* 1999;13:1901-1928.

21. Shah NP, Nicoll JM, Nagar B, Gorre ME, Paquette RL, Kuriyan J, Sawyers CL. Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell* 2002;2:117-125.
22. Hubbard SR. Crystal structure of the activated insulin receptor tyrosine kinase in complex with peptide substrate and ATP analog. *Embo J* 1997;16:5572-5581.
23. Corbin AS, Buchdunger E, Pascal F, Druker BJ. Analysis of the structural basis of specificity of inhibition of the Abl kinase by STI571. *J Biol Chem* 2002;277:32214-32219.
24. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, Lipton JH, Apperley JF, Druker BJ, Facon T, Goldberg SL, Cervantes F, Niederwieser D, Silver RT, Stone RM, Hughes TP, Muller MC, Ezzeddine R, Countouriotis AM, Shah NP. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007;109:2303-2309.
25. Jiang X, Saw KM, Eaves A, Eaves C. Instability of BCR-ABL gene in primary and cultured chronic myeloid leukemia stem cells. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:680-693.
26. Copland M, Hamilton A, Elrick LJ, Baird JW, Allan EK, Jordanides N, Barow M, Mountford JC, Holyoake TL. Dasatinib (BMS-354825) targets an earlier progenitor population than imatinib in primary CML but does not eliminate the quiescent fraction. *Blood* 2006;107:4532-4539.
27. Neering SJ, Bushnell T, Sozer S, Ashton J, Rossi RM, Wang PY, Bell DR, Heinrich D, Bottaro A, Jordan CT. Leukemia stem cells in a genetically defined murine model of blast-crisis CML. *Blood* 2007;110:2578-2585.



# 生物醫學

BIOMEDICINE JOURNAL