

慢性骨髓性白血病之進步 - 治療及疾病監測

卓士峯 劉大智

高雄醫學大學附設中和紀念醫院 血液腫瘤科

摘要

慢性骨髓性白血病是骨髓造血幹細胞之基因突變，即費城染色體的產生，而此染色體會形成BCR-ABL融合基因，此融合基因本身會產生不正常活化之酪氨酸激酶，再活化下游產物，造成細胞不正常增生繁殖。有賴於治病機轉的了解，酪氨酸激酶抑制劑的發明造成治療上的大突破，於西元2000年起逐漸改變慢性骨髓性白血病治療模式，病人的預後得到顯著改善，隨著第二代酪氨酸激酶抑制劑之研發，治療的效果更上一層樓。除了治療上的突破，本疾病的監測也有十分重要的進展，尤其是分子檢驗方法的進步，大大提高了檢查的敏感度，可以在白血病細胞十分少時，仍然可以知道病情的動態變化，能及早進行治療策略的改變。

關鍵詞：慢性骨髓性白血病(Chronic myeloid leukemia)
費城染色體(Philadelphia chromosome)
酪氨酸激酶抑制劑(Tyrosine kinase inhibitor)
分子反應(Molecular response)

前言

慢性骨髓性白血病(chronic myeloid leukemia)大約佔了成人白血病的15%，於一百五十年前首度被發現，但是直到1920年代才由學者Minot和Isaacs加以定義。本病主要的發病年齡於西方國家是介於60至70歲，而根據本國癌症登記資料發病中位數為50至52歲，較為年輕。本疾病的病因是骨髓造血幹細胞之基因突變，於1960年，Nowell和Hungerford即發現本病之病人幾乎都存在一特殊染色體變化，將之稱為費城染色體(Philadelphia chromosome, Ph chromosome)，而在1970年代Rowley等人發現費城染色體是由位於第9對染色體的Abelson (ABL) proto-oncogene接到第22對染色

體的breakpoint cluster region (BCR)基因而形成，即BCR-ABL融合基因，BCR-ABL融合基因會因斷裂點不同，會製造出分子量210kD、190kD、230kD的蛋白質(P210, P190, P230)，1980年代Owen Witte等學者研究發現BCR-ABL融合基因產生不正常活化之酪氨酸激酶(tyrosine kinase)，造成細胞大量的增殖和分裂，此為慢性骨髓性白血病的重要致病機轉¹⁻³(圖一)。

在臨床病程方面，本疾病分為三個階段：

1. 慢性期(Chronic phase)：血液以及骨髓中以成熟血球為主，不成熟的芽細胞只佔少數。臨床症狀輕微，甚至於完全無症狀，通常在健康檢查抽血時意外發現。

2. 加速期(Accelerated phase)：疾病開始失控，例如對藥物治療反應變差，週邊血液白血

球數量加速上升，嗜鹼性白血球數量也明顯增加，週邊血液或骨髓中芽細胞(blast cell)比例增加，或是脾臟腫大難以控制。

3. 急性期(Blast crisis)：血液或者骨髓中芽細胞超過20%，甚至30%以上，形同急性白血病，有時可以在骨髓外形成腫瘤，如骨骼、淋巴結，甚至在腦脊髓組織皆會侵犯，此時病人的預後更差。

酪氨酸激酶抑制劑改變慢性骨髓性白血病治療模式

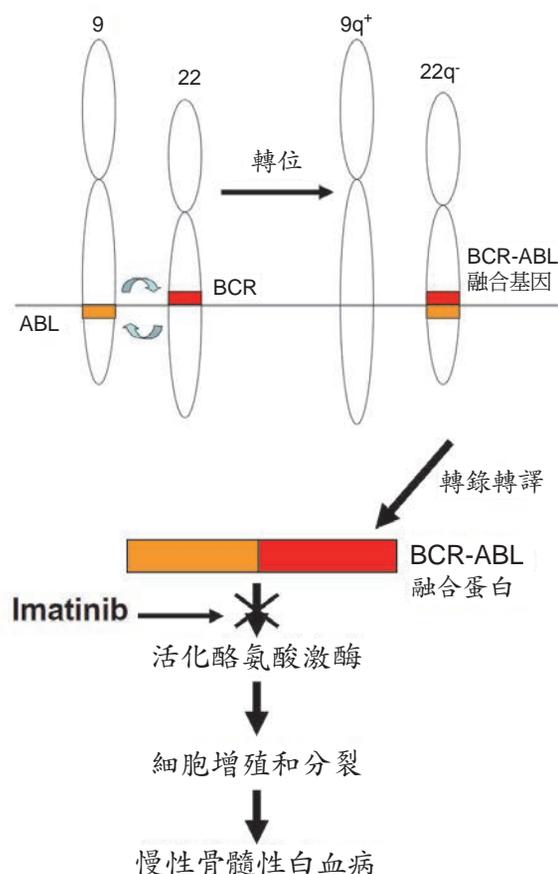
本病在十九世紀時以化學療法治療，但效果不佳，1902年開始以放射線治療，雖然對病情之控制有幫助，但是病人存活期沒有改變。1950至1970年代是以傳統口服化學治療藥物為主要治療方式，異體幹細胞移植剛剛起步，Galton醫師使用化學治療藥物如busulfan或是hydroxyurea是主要選擇，但是效果不佳，只能用來緩解白血球過高的現象，平均5年存活率大約是40%左右。在1980年代中，Talpa等使用干擾素(Interferon)治療是一個突破，它是當時唯一異體幹細胞移植外可以使費城染色體消失的藥物，但是要達到完全消失，即細胞染色體完全反應(Complete cytogenetic response, CCyR, 註一)比例仍是不高，大約是13%，5年的存活率提升到約60%，比傳統口服化學治療藥物佳，因此干擾素加上hydroxyurea或是Ara-C是這時期的標準治療，但干擾素存在發燒、頭痛、肌肉痛、倦怠等副作用，並非每位病人都能忍受，往往導致治療中斷^{4,5}。

綜合以上的治療方式，本病的病患慢性期約可存活3-4年(干擾素治療可延長到約5年)，進入加速期存活縮短到約半年到一年，急性期則為3-6個月，從發病到死亡平均約4-6年，但也有很少數的病人存活超過十年(圖二及表一)。

1990年代，除了傳統化學治療或是干擾素治療，異體幹細胞移植技術進入成熟階段，成為主要治療手段之一，五年的存活率可達到70%⁶，但是異體移植牽涉到配對成功率以及後續排斥反應等因素，並非每位病人都可以作異體移植。

本疾病治療關鍵之突破是在1990年代末期，針對BCR-ABL融合基因酪氨酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor, TKI)的發展，第一個藥物即為imatinib mesylate，此藥物為第一代的TKI(圖一)。

Imatinib mesylate在第一期臨床試驗就表現出十分驚豔的效果，白血球數目的減少，血球分類的改善及費城染色體的消失都十分快速且顯著⁷。在之後的大型臨床試驗IRIS



圖一：1. 第9對染色體的Abelson (ABL) proto-oncogene 接到第22對染色體的breakpoint cluster region (BCR)基因而形成費城染色體，即BCR-ABL融合基因，BCR-ABL融合基因經由轉錄及轉譯形成BCR-ABL融合蛋白，因斷裂點的不同產生之BCR-ABL融合蛋白分子量有p210, p190, p230等(本病最常見p210)，BCR-ABL融合蛋白進一步會活化細胞中的酪氨酸激酶(tyrosine kinase)，此不正常之活化就會造成細胞大量的增殖和分裂，此為慢性骨髓性白血病的重要致病機轉。2. Imatinib等酪氨酸激酶抑制劑阻斷上述bcr-abl基因轉位染色體之訊息路徑，因此抑制了癌細胞增生訊息之傳遞，達到治療慢性骨髓性白血病之效果。

(International Randomized Study of Interferon and STI571)中，imatinib mesylate與干擾素進行比較的結果顯示，使用imatinib之病人治療效果較顯著，且存活率更好⁸。使用imatinib使病人的壽命達到顯著延長，改變了醫師對於本病治療的方式，歐洲骨髓移植的資料也顯示自1999年後，醫師有相當大的比例在第一線使用imatinib治療本病，骨髓移植的角色就變為較後線的選擇，數量也顯著減少⁹。而經過8年追蹤，病人有顯著且高達83%的比例達到細胞染色體完全反應(CyR)，無事件存活率(Event-free survival, EFS)也高達81%，整體存活率(OS)高達85%¹⁰。

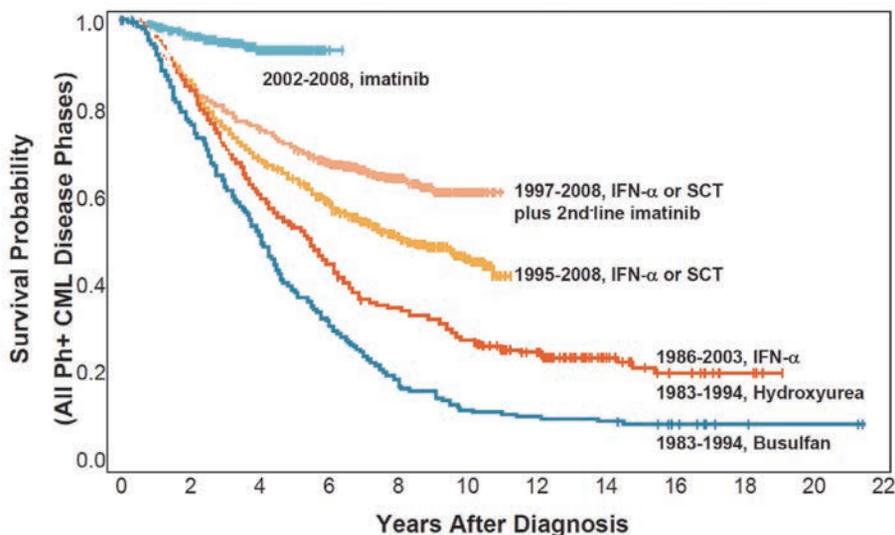
此外，Imatinib副作用相當少，除了少部分有血球低下外，非血液學方面副作用如嘔吐、噁心感、水腫、腹瀉都不嚴重，加上以口

服為主，病人接受度也較以往治療方式佳¹⁰。

新一代酪胺酸激酶抑制劑改善第一代之治療效果

第一代的酪胺酸激酶抑制劑對於治療本疾病有十分顯著的效果，但從另一個角度來看，經過八年的追蹤，有45%的病人因為藥物不良反應及無適當效果而停用藥物。依過去文獻分析，約有5%的慢性期病人對於第一代的酪胺酸激酶抑制劑就有抗藥性，而有15至20%的病人經長期治療後產生藥物抗藥性，由此可見，以第一代酪胺酸激酶抑制劑來治療本病仍然有進步的空間，於是就有第二代酪胺酸激酶抑制劑的研究。

目前最廣泛使用的第二代酪胺酸激酶抑制劑



圖二：本圖比較各個年代以傳統化學治療(busulfan, hydroxyurea)、免疫療法、骨髓移植以及酪胺酸激酶抑制劑治療慢性骨髓性白血病之存活率。

縮寫：IFN-α: Interferon-α SCT: Stem cell transplantation (摘錄自 German CML study group)

表一：不同年代針對慢性骨髓性白血病之治療方式，治療目標以及存活率之整理

年代	治療模式	存活率	治療目標
1950-1970	化學治療 (Busulfan)	五年存活率約 38%	以姑息性治療 (Palliative) 為主，緩解白血球過高的現象
	化學治療 (Hydroxyurea)	五年存活率約 46%	
1980	干擾素 (Interferon)	五年存活率約 60%	使費城染色體消失，逐漸朝治癒 (Curative) 的方向
1990	異體幹細胞移植	五年存活率約 70%	是當時唯一能夠根治的方式 (Curative)
2000	標靶治療 (TKI)	五年存活率約 90%	治療之一大突破，針對疾病機轉治療，達到最佳疾病控制，有機會治癒 (Curative)

劑為 nilotinib 及 dasatinib，在本疾病慢性期第一線的治療上，與第一代相比，有更突出的效果。在 nilotinib 第一線治療的大型臨床試驗，ENESTnd trial¹¹，本藥物與 imatinib 比較，在第 12 個月時有較高的比例可以達到細胞染色體完全反應 (CCyR)，且達到主要分子基因反應 (major molecular response, MMR) 的比例也是 nilotinib 較高，經過 3 年的追蹤，這樣的優勢依然持續¹²。

另一個大型臨床試驗 (DASISION trial) 也是 dasatinib 探討在慢性期第一線的治療上與 imatinib 之比較¹³，在第 12 個月時 dasatinib 也是有較高的比例 (77% vs 66%) 達到細胞染色體完全反應 (CCyR)，二組的主要分子反應 (MMR) 差異也是如此，長期追蹤到 24 個月仍是有顯著差異¹⁴。

上述第二代的酪胺酸激酶抑制劑之副作用與 imatinib 有一些不同處。較特別的如 dasatinib 在少數病人會有肋膜和心包膜積水產生，但是

可以有效處理，極少數人。而 nilotinib 會造成心電圖 QT 間隔延長，以及暫時性間接膽紅素值、肝功能指數、脂肪酶和血糖的增加^{11,13}(表二)。

在藥物交互作用方面，dasatinib 及 nilotinib 均透過肝臟 cytochrome p450 系統中 CYP3A4 代謝，故併用 CYP3A4 的誘導劑如 rifampin、phenytoin、carbamazepine 或抑制劑如 ketoconazole、itraconazole、erythromycin、clarithromycin 等，皆可能會影響藥物的血中濃度。此外，nilotinib 不應使用於低血鉀症、低血鎂症或 QT 延長症候群的患者。在使用 nilotinib 前，應先改善低血鉀症或低血鎂症，並定期監測(表二)。

整體而言，第二代酪胺酸激酶抑制劑用於第一線治療的反應似乎優於 imatinib，可以更快達到細胞染色體完全反應 (CCyR) 及主要分子基因反應 (MMR)，且更深度的壓制白血病細胞的生長，更快達到隨著追蹤的時間加長，這樣的優勢更為明顯。

表二：表列目前三種酪胺酸激酶抑制劑之服用劑量，療效，副作用，藥物交互作用及抗藥性

	服用劑量及方式	療效	副作用	藥物交互作用	常見抗藥性突變
Imatinib	慢性期 400mg/day	第 12 個月 CCyR: 69% (IRIS trial)	血球低下，嘔吐、 噁心感、水腫、 腹瀉	CYP3A4 抑制劑： 增加本藥藥物濃度 CYP3A4 誘發劑： 降低本藥藥物濃度	M244V, G250E, Q252H, Y253F/H, E255K/V, T315I, F317L, E355G, F359V, V379I, H396R
Dasatinib	慢性期 100mg/day 加速期/急性期 140mg/day	第 12 個月 MMR: 46% CCyR: 77% (DASISION trial)	血球低下，肋膜積 水，肺動脈高壓	CYP3A4 抑制劑： 增加本藥藥物濃度 CYP3A4 誘發劑： 降低本藥藥物濃度 避免與制酸劑 (H2-blocker, PPI) 併 用，制酸劑會降低 本藥濃度	Q252H, E255K/V, V299L, T315A/I, F317L/V
Nilotinib	慢性期 300mg bid (600mg/day) 加速期/急性期 400mg bid (800mg/day)	第 12 個月 MMR: 55% CCyR: 80% (ENEST trial)	心電圖 QT 間隔延 長，暫時性間接膽 紅素值、肝功能指 數、脂肪酶和血糖 的增加	CYP3A4 抑制劑： 增加本藥藥物濃度 CYP3A4 誘發劑： 降低本藥藥物濃度 避免與延長 QT 間 隔的藥物併用	Y253H, E255K/V, T315I, F359C/V

1. 藥物服用方面，imatinib 需伴隨食物服用。Nilotinib 需空腹服用，避免在服用藥物後 1 個小時與服用前 2 個小時內攝取食物。Dasatinib 則無特殊限制。

2. 常見之 CYP3A4 抑制劑: Ketoconazole、itraconazole、clarithromycin、atazanavir、indinavir、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、saquinavir、telithromycin、voriconazole。常見之 CYP3A4 誘發劑: Dexamethasone、phenytoin、carbamazepine、rifampin、rifabutin、rifampentin、phenobarbital。此外，避免在使用這三種酪胺酸激酶抑制劑同時食用葡萄柚、楊桃或飲用葡萄柚汁、楊桃汁。

3. 常見產生抗藥性之突變如本表所列，某些對 imatinib 產生抗藥性之突變可以用 nilotinib 或是 dasatinib 克服。Nilotinib 或是 dasatinib 對不同位置突變也有不同之藥物敏感度。若突變發生在 V299L, T315A, 或是 F317L/V 時，使用 nilotinib 效果會較 dasatinib 佳。突變發生在 253H, E255K/V, or F359C/V 時，使用 dasatinib 效果會較 nilotinib 佳。若是其他位置的突變，使用 dasatinib 或是 nilotinib 效果相似。

慢性骨髓性白血病對酪胺酸激酶抑制劑之抗藥性

如上一段所提，大型臨床試驗IRIS之長期追蹤8年，15至20%的病人經長期治療後產生藥物抗藥性。約有24%的慢性期患者，在使用imatinib 18個月後仍然無法得到染色體完全反應(CCyR)，甚至有7%會進展成為急性期。

目前對於imatinib抗藥性有幾個可能的機轉。第一個與體內imatinib之吸收或者是代謝有關，血液中藥物濃度降低造成治療效果不彰。

另一個可能的機轉BCR-ABL融合基因有關。既然BCR-ABL融合基因是目前酪胺酸激酶抑制劑作用之“標的”(target)，若是這個BCR-ABL融合基因發生結構改變，例如融合基因有放大(amplification)的現象或其酪胺酸激酶區域發生突變，導致imatinib無法結合因而產生抗藥性。

目前發現有超過40個位置的突變與抗藥性有關，最常發生的位置是在酪胺酸激酶上，ATP結合環(P-loop)的位置，某些突變我們可以藉著更強效之第二代酪胺酸激酶抑制劑來克服，但若是出現T315I突變，則上述之酪胺酸激酶抑制劑(imatinib, dasatinib, nilotinib)就沒有效果¹⁵⁻¹⁸。

異體幹細胞移植現況

酪胺酸激酶抑制劑的發展的確改變了慢性骨髓性白血病之治療方式。自1999年後，醫師有相當大的比例在第一線使用imatinib治療本病，幹細胞移植的數量也顯著減少⁹，但要注意的是異體幹細胞移植是具有治癒本病的可能性。

目前幹細胞移植的角色較不確定，但在某些族群，如出現抗藥性突變(T315I)，或是進展到加速期或是急性期的病人，且病人的體能等條件也適合，異體幹細胞移植是合理的治療方式。

追蹤治療反應及病情監測的演進

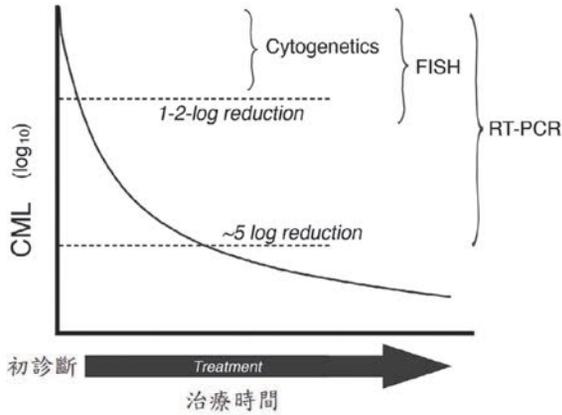
無論是第一代或是第二代酪胺酸激酶抑制劑，病人治療情形之追蹤是非常重要的課題。病人治療的目的，首先就是要達到血液學上的反應(hematological response, HR)，接著是細胞

染色體反應(cytogenetic response, CR)及分子基因反應(molecular response, MR)¹⁹。除了要能達到這些治療的目標之外，達到目標的時間點也是十分重要，以目前治療準則，理想(optimal)的治療反應是要能在3個月內達到完全的血液學變化(CHR)，第12個月達到細胞染色體完全反應(CCyR)，第18個月達到主要分子基因反應(MMR)^{20,21}。

傳統治療上的監測，即包含了上述三個層面。除了血液學上的反應，如白血球數目降低，血小板低下及貧血之改善，進一步就是細胞學上的改善，即費城染色體的消失。受限於檢驗方式的敏感度，當白血病細胞經治療下降到一定程度時，如減少到原來數量的百分之一時，傳統之細胞學方法即無法偵測到費城染色體。雖然費城染色體消失，但白血病細胞仍有一定數量，最新能運用在殘留疾病(residual disease)的偵測就是利用定量聚合酵素鏈鎖反應(RT-PCR)的技術來檢測病人中BCR-ABL基因“量”的變化，這個方法敏感度高，即使白血病細胞減少到萬分之一以下依然可以偵測的到BCR-ABL基因(圖三及圖四)，若是可做到方法上標準化，即符合國際標準(International scale, IS)，結果是十分信賴的²²⁻²⁴。

分子檢測動態追蹤病情變化之重要性

在大型臨床試驗IRIS追蹤的結果可以發現，若是病人能及早達到主要分子基因反應(MMR)，病人的無事件存活率(EFS)較高，可以達到持久且穩定的疾病緩解(remission)^{7,25-27}。在IRIS試驗裡，病人在治療12個月內達到主要分子基因反應(MMR)及細胞染色體完全反應，在5年的追蹤後無人惡化進展至加速期(accelerated phase)或是急性期(blast crisis)，且2年無惡化存活率為100%，相較於達到細胞染色體完全反應卻無主要分子反應之95%是有差異的。至於追蹤到7年的結果，可發現達到主要分子基因反應(MMR)之病人病情很少有惡化的情況，在追蹤期間失去細胞染色體完全反應(CCyR)只有3%的病人，且無事件存活率(EFS)達到95%，而BCR-ABL基因產物下降介於2至



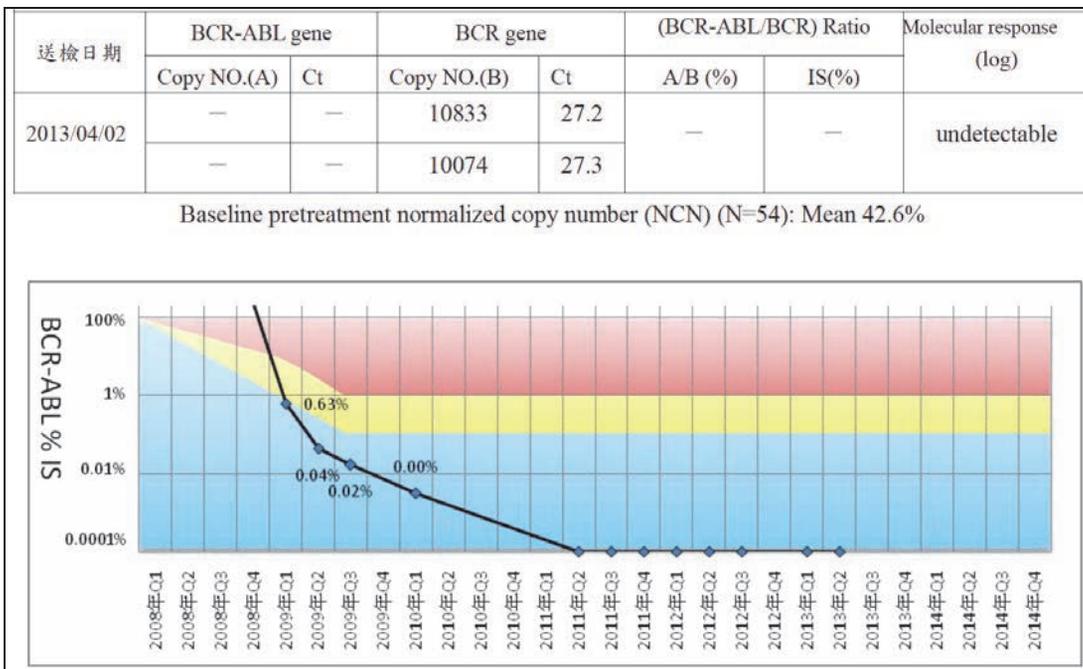
圖三：針對慢性骨髓性白血病，不同疾病監測方法之靈敏度與疾病程度有關係，縱軸為CML之疾病程度 (disease burden) 以 log scale 表示，橫軸為治療時間。1. 傳統染色體檢查 (Cytogenetics) 靈敏度有限，當治療開始，白血病細胞持續減少，當減少到百分之一以下 (即 2 個 log 值降低)，本方法即達到本身靈敏度之極限，無法偵測到費城染色體，但實際上白血病細胞仍有一定數量。2. 定量聚合酶鏈鎖反應 (RT-PCR) 是目前最靈敏的技術，可以檢測病人中 BCR-ABL 基因表現量的變化，靈敏度高，即使白血病細胞減少到萬分之一 (4~5 個 log 值降低) 以下依然可以偵測，達到監控病情的目的。(摘錄自 Blood 2009 114: 3376-3381)

3 個 log 或是少於 2 個 log 值的病人，無事件存活率 (EFS) 各為 86% 即 56%，顯然較低。而另一個試驗也發現病人在治療中任一時間點都無法達到主要分子基因反應 (MMR)，或是達到細胞染色體完全反應 (CCyR) 但 BCR-ABL 基因產物下降少於 2 個 log 值時，病人預後顯然變差²⁷。

至於治療期間分子監測另一個要注意的議題，是 BCR-ABL 基因產物的增加，許多研究已經顯示出，BCR-ABL 基因產物的增加可能意味較高的疾病進展風險²⁸，尤其是上升大於 2 個 log 值或是持續性的上升，都表示可能有 BCR-ABL 基因突變的產生^{29,30}，而造成藥物抗藥性，在這樣的情況下，必須進行突變分析以及必要的治療策略改變。

目前疾病治療以及分子監測病情變化最新建議

目前最新版 (2013 年版) 美國 NCCN 治療準則¹⁹，對於本病治療及分子檢查監測有以下幾個建議：



圖四：本圖為使用 RT-PCR 追蹤病人治療經過之實例，此病人經藥物治療後，以 RT-PCR 追蹤治療效果，由此圖可以發現曲線於每個檢查之時間點是呈現向下的趨勢，表示治療十分有反應。與治療前之 normalized copy number (B) 相比較，病人此次之 copy number (A) 是偵測不到 (undetectable) 的，兩者相除 (A/B) 換算是大於 5 個 log 值之下降程度，表示疾病控制相當的理想。(本圖 Y 軸以 IS (International scal) 表示，初診斷為 100%，若治療後為 1%，即為下降 2 個 log 值；若治療後為 0.01%，即為下降 4 個 log 值，以此類推)

治療方面：

初診斷慢性期之病人，酪胺酸激酶抑制劑如第一代imatinib或是第二代dasatinib及nilotinib都是合理的治療選擇。

初診斷加速期的病人，第二代dasatinib及nilotinib或是幹細胞移植都是治療選擇。

初診斷已是急性期之病人，可採取急性白血病之誘導療法，或是酪胺酸激酶抑制劑治療後加上幹細胞移植。

異體幹細胞移植主要適用於病人出現抗藥性突變(T315I)，或是疾病惡化進展到加速期或是急性期。

疾病監測方面：

一、初診斷未接受治療時，所有病患應接受檢測血液BCR-ABL基因轉錄產物。

二、治療期間療效評估:若是治療有反應，應每3個月檢測BCR-ABL基因轉錄產物，若是病人達到完全細胞學反應(CCyR)，也是每3個月檢測BCR-ABL基因轉錄產物直到治療滿3年，之後每3到6個月實施BCR-ABL基因轉錄產物檢測即可。

三、若是病人達到主要分子反應(MMR)，但是BCR-ABL基因轉錄產物上升大於一個log值，應在接下來1到3個月內再做一次BCR-ABL基因轉錄產物之定量檢測。

結 論

慢性骨髓性白血病在治療上的重大突破，開啟標靶治療的濫觴，這樣的突破主要是來自於我們對這個疾病的關鍵致病機轉有了更透徹的了解，即費城染色體及BCR-ABL基因，並針對其加以治療。此外，由於分子檢查的進步，我們可以在分子層次監測病人整個治療過程的變化，抽取病人的周邊血液分析即可得到動態的病程變化，以利早期發現疾病的復發或是惡化來進行治療計畫的調整，這些是以往慢性骨髓性白血病治療及追蹤都無法想像的新紀元。

註一：

慢性骨髓性白血病治療評估標準¹⁹

1. 完全血液學反應(Complete hematological

response, CHR)

白血球數低於10,000/ul、血小板數目低於450,000/ul、周邊血液沒有不正常的血球及脾臟腫大現象消失

2. 細胞學反應(Cytogenetic response)

完全細胞學反應(CCyR):無費城染色體

部分細胞學反應:費城染色體下降至原有1-35%

主要細胞學反應:費城染色體下降至原有0-35%

次要細胞學反應:費城染色體下降,但仍大於原有35%

PS:須檢測大於20個位於細胞分裂中期(metaphase)的細胞

3. 分子反應(Molecular response)

完全分子反應(CMR):BCR-ABL產物無法用定量聚合酶鏈鎖反應方法測出,或是下降大於基礎值(baseline)達4.5個log值

主要分子反應(MMR):BCR-ABL產物下降大於基礎值達3個log值

參考文獻

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 2010; 277-300.
2. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. The biology of chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1999; 341: 164-72.
3. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1999; 340: 1330-40.
4. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. Blood 1994; 84: 4064-77.
5. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. Blood 1999; 94: 1517-36.
6. Hansen JA, Gooley TA, Martin PJ, et al. Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1998; 338: 962-8.
7. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001; 344: 1031-37.
8. Bonifazi F, de Vivo A, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukemia and interferon-alpha: a study of complete cytogenetic responders. Blood 2001; 98: 3074-81.
9. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua

- A. EBMT activity survey 2004 and changes in disease indication over the past 15 years. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 1069-85.
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. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 2251-9.
 12. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia* 2012; 26: 2197-203.
 13. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 2260-70.
 14. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012; 119: 1123-9.
 15. Shah NP, Nicoll JM, Nagar B, et al. 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: 117-25.
 16. Branford S, Rudzki Z, Walsh S, et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood* 2003; 102: 276-83.
 17. Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, et al. Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Leukemia* 2006; 20: 1767-73.
 18. Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol* 2009; 27: 469-71.
 19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myelogenous Leukemia. Version 1. 2013
 20. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 2010; 116: 3758-65.
 21. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 349: 1423-32.
 22. Kantarjian HM, Talpaz M, Cortes J, et al. Quantitative polymerase chain reaction monitoring of BCR-ABL during therapy with imatinib mesylate (STI571; gleevec) in chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 160-6.
 23. Cross NC. Standardisation of molecular monitoring for chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22: 355-65.
 24. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. 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.
 25. Press RD, Love Z, Tronnes AA, et al. BCR-ABL mRNA levels at and after the time of a complete cytogenetic response (CCR) predict the duration of CCR in imatinib mesylate-treated patients with CML. *Blood* 2006; 107: 4250-56.
 26. Press RD, Galderisi C, Yang R, et al. A half-log increase in BCR-ABL RNA predicts a higher risk of relapse in patients with chronic myeloid leukemia with an imatinib-induced complete cytogenetic response. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6136-43.
 27. Hughes T, Hochhaus A, Branford S, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 2010; 116: 3758-65.
 28. Kantarjian HM, Shan J, Jones D, et al. Significance of rising levels of minimal residual disease in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia (Ph+ CML) in complete cytogenetic response (CGCR) [abstract]. *Blood* 2008; 112: Abstract 445.
 29. Branford S, Rudzki Z, Parkinson I, et al. Real-time quantitative PCR analysis can be used as a primary screen to identify patients with CML treated with imatinib who have BCR-ABL kinase domain mutations. *Blood* 2004; 104: 2926-32.
 30. Wang L, Knight K, Lucas C, Clark R. The role of serial BCR-ABL transcript monitoring in predicting the emergence of BCR-ABL kinase mutations in imatinib-treated patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2006; 91: 235-9.

Advance of Chronic Myeloid Leukemia-Treatment and Disease Monitoring

Shih-Feng Cho, and Ta-Chih Liu

*Division of Hematology & Oncology, Department of Internal Medicine,
Kaohsiung Medical University Hospital*

Chronic myeloid leukemia is a hematopoietic stem cell disease, which is characterized by a reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22, resulting in the formation of the Philadelphia chromosome. The product of this fusion gene, BCR-ABL, is associated with deregulated tyrosine kinase, and then proliferation of leukemic cells. The introduction of tyrosine kinase inhibitor revolutionized the treatment of chronic myeloid leukemia since 2000. The prognosis of patient has significant improvement compared with traditional treatment. The second generation tyrosine kinase inhibitor further improved the treatment result. With incorporation of molecular method such as polymerase chain reaction, monitoring of this disease also has important advance in recent years. High sensitivity of this molecular method makes disease monitoring possible when the leukemic cell was in very low level. When the disease has progression in molecular level, adjustment of treatment strategy can be done earlier to improve outcome. (J Intern Med Taiwan 2013; 24: 399-407)