

## 2 慢性骨髄性白血病に対するイマチニブ治療

成田美和子

新潟大学大学院保健学研究科血液腫瘍学

### Current Treatment for CML - imatinib: The Tyrosine Kinase Inhibitor Targeting Bcr - Abl Oncoprotein

Miwako NARITA

*Devision of Hematology and Oncology,*

*Post Graduate School of Health Sciences, Niigata University*

#### Abstract

The history of treatments for chronic myelogenous leukemia (CML) represents a success story caused by the development of molecular medicine. Imatinib myslate (Glivec), a tyrosine kinase inhibitor targeting the Bcr - Abl oncoprotein, which is associated with the pathogenesis of CML and the most specific marker of CML, has induced not only hematological and cytogenetic remissions but surprising genetic response in the patients of CML in all phases. In this report we present the mechanism of action of imatinib, detection methods of Ph clone used for the evaluation of the effects of imatinib treatment, clinical results of imatinib therapy in Niigata Glivec Study Group, future problems and novel kinase inhibitors nilotinib and dasatinib. Stem cell transplantation remains to be a useful option for getting into the level of complete genetic cure although it has been not generally used as first - line treatment already. Within several years many treatment methods will be available for patients with CML, so standardizes and quantitative methods have to be arranged to clarify the effectiveness of targeting therapy.

#### はじめに

慢性骨髄性白血病（CML）は、造血幹細胞レベルの異常により発症する疾患であり、1973年にフィラデルフィア染色体（Ph）が9番染色体と22番染色体の相互転座 t (9; 22) (q34; q11) によって形成されることが同定されて以来、発がんと染色体異常、遺伝子異常、分子標的治療の開発において、最も検討されてきた疾患の一つである。

CMLは慢性期、移行期、急転期と進行し、一旦急転をおこすと化学療法の効果は低く20年前までは予後不良な疾患とされてきた。慢性期に対しても、1980年代前半までは、BusulfanやHydroxyureaに代表されるような増殖する血球数を調整する治療を施すという、いわば消極的な治療が主流であった。1970年代後半、主に米国において同種骨髄移植がCMLに対しても導入され始め（新潟大学第一内科におけるAMLを対象とした同種骨髄移植

**Reprint requests to:** Miwako NARITA  
Devision of Hematology and Oncology  
Post Graduate School of Health Sciences  
Niigata University  
2 - 749 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8518 Japan

別刷請求先：〒951 - 8518 新潟市中央区旭町通2 - 749  
新潟大学大学院保健学研究科血液腫瘍学  
成田美和子

開始は1978年, CML例は1980年より), 1987年のIFN- $\alpha$ がPh染色体陽性細胞を減少させるという報告以降, CMLは細胞数の調整ではなくPh染色体陽性クローンを抑制することを目的とした, 積極的治療を施すことで根治が期待される疾患となった。しかし, CMLにおける同種造血幹細胞移植の成績は慢性期を逃すと不良であり, 移植に伴う合併症の負担は大きく移植適応年齢やHLAの一致するドナーが必要というハードルも存在している。IFN- $\alpha$ 治療も, 細胞遺伝学的効果が不十分な症例(FISH法を用いた染色体解析において65%以上のPh陽性細胞抑制効果を認めない症例)が大半で, 皮下注射を継続せざるを得ず, 両者とも決定的な治療というには至っていなかった。

これらの新しい治療が発展した1980年から1995年は, 血液学においても細胞遺伝学的研究から遺伝子学的研究へ脱皮した時代と同時期であり, Ph染色体の相互転座部位のbcr-abl遺伝子再構成の産物であるBcr-Ablタンパク(p210)がチロシンキナーゼ活性を有することが解明された。まずCMLの診断における遺伝子学的確定診断法が実用化され, 次いでCML治療における微小残存病変の測定, さらに, 95%以上のCMLに特異的に認められるキメラタンパクである点から分子標的治療の絶好のターゲットとして研究が行われるようになった。

Bcr-Ablタンパクを標的とした治療薬のうち, STI571(後のimatinib)は1992年に開発され, 1999年の米国血液学会において試験的投与結果が報告され, 2001年の同血液学会においては, 「CMLに対する分子標的治療薬-imatinib-の有効性」が最大のトピックスとなった<sup>1)</sup>。新潟県では, 2001年11月の薬価収載と同時に, 多くの症例が本剤(製品名はimatinib, 商品名はGlivec)治療に速やかに切り替えられ, 3ヶ月後の2002年1月, 県内各施設(長岡赤十字病院, 新潟市民病院, 済生会新潟第二病院, 新潟大学第一内科, 県立中央病院, 県立新発田病院, 長岡中央病院, 燕労災病院, 刈羽郡総合病院, 県立加茂病院, 新潟こばり病院, 新潟南病院など)においてimatinibの投与が開始された症例の安全性と有効性を前方向的

に総合的に観察し検討する目的で「新潟グリベック研究会」が発足し, 現在も集計と検討を続けている。1980年から1990年までの10年間に新潟大学第一内科において経験したCML74例をhistorical control(図1)とすると, 2002年1月から2006年9月までの4年半に新潟グリベック研究会で集計した120例のimatinib治療群は格段に良い予後を示しており, CMLはこの20年間で, 「進行性難治性造血器腫瘍」から一躍「治癒可能な疾患」に変貌した印象が持たれている。

以下, imatinibの作用機序, 欧米におけるimatinib治療の報告と新潟グリベック研究会の集計結果と今後の課題などについて簡単に説明する。

### imatinibの作用機序(図2)

本剤はCMLの原因の一つであるチロシンキナーゼ活性を有するBcr-Ablタンパクを特異的に阻害する。9番染色体上のablによってコードされるAblタンパクは不活性型であるが, 染色体転座により22番染色体上のbcrと融合しBcr-Ablタンパクとなるとチロシンキナーゼ活性が亢進し, 細胞内情報伝達が恒常的に活性化され, 増殖が更新し, apoptosisを抑制し, がん化が進行すると考えられている。Bcr-Ablの作用によってCrkL, Grb2, Ras GAPなどの基質タンパクがリン酸化される際, ATPが結合する部位にimatinibが競合的にはまり込むことによって, リン酸化を阻害する。imatinibはこの他, 変異c-Kitのチロシンキナーゼ活性とPDGFRにも競合的に作用することが判明しており, 前者の作用は消化管間質腫瘍(GIST)の治療にも用いられている。現在の本邦での適応疾患は, CML, GISTと2007年1月に認可されたPh陽性ALLである。

### CMLの治療効果の判定方法

Phクローンを徐々に抑制するIFN治療と, Phクローンを根絶する同種骨髄移植の発展には, Ph陽性細胞の測定方法の開発が貢献している。imatinibの治療効果判定は, 血球数の正常化レベ

## Inhibition of Bcr-Abl kinase activity by imatinib

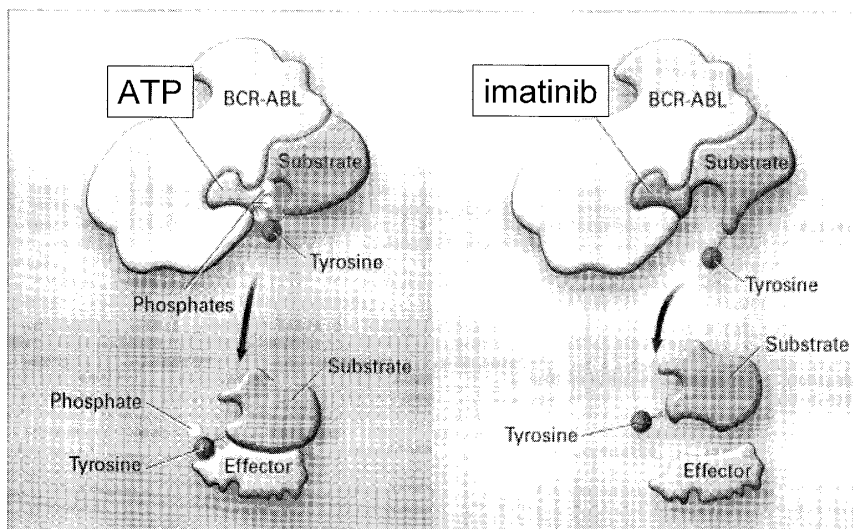
Goldman JM et al. *N Engl J Med.* 2001

図 1

**Survival of the patients with CML who were newly diagnosed and treated with busulfan/HU and/or IFN- $\alpha$  during 1980-1990 (N = 74)**

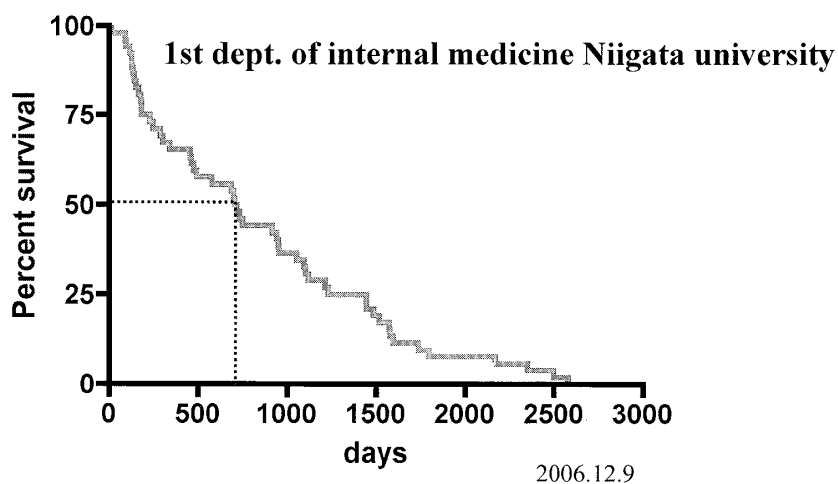


図 2

ルを HCR (hematological complete response), 細胞遺伝学的効果レベルを MCR (major cytogenetic response MCyR とも記載される), CCR (complete cytogenetic response CCyR とも記載される), 遺伝子学的効果レベルを MMR (major

molecular response), CCR (complete molecular response) と Ph クローン抑制レベル (reduction レベル) で表現される (図 3). Ph 陽性細胞の検出方法には, 1) 染色体分析による t (9; 22) (q34, q11) の確認 (PHA 非添加骨髓分裂細胞 20

Schematic illustration of therapeutic response of CML patients  
on cytogenetic and molecular level.

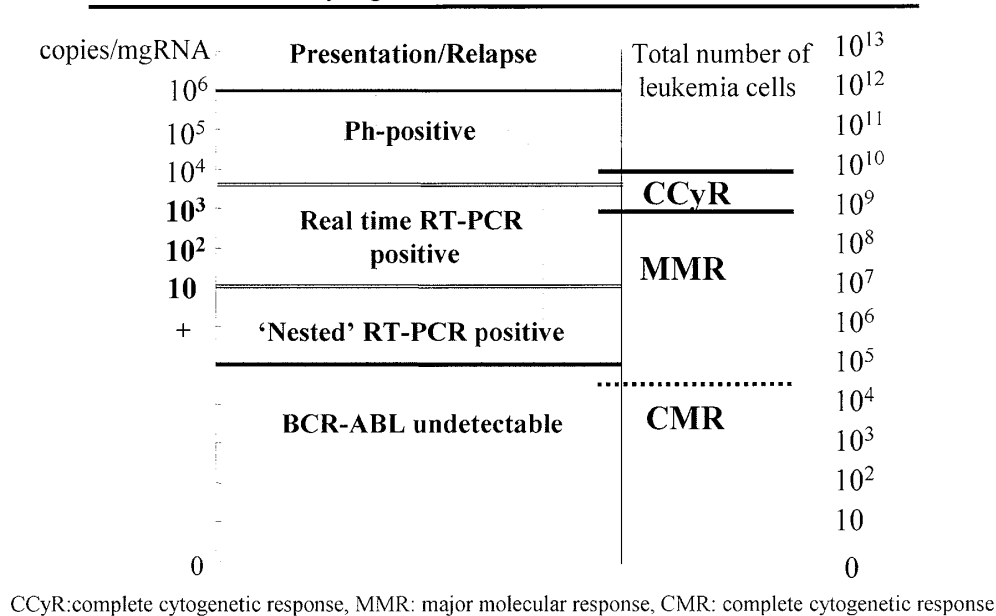


図3

個), 2) FISH 法による bcr-abl 融合シグナルの確認 (CML を対象とした場合, 末梢血好中球 1000 個における解析である N-FISH が一般的, Ph 染色体陽性好中球系細胞が 35 % 以下の場合を MCR, 0-3 % を CCR と呼んでいる.) 3) Q-PCR による bcr-abl mRNA の測定<sup>2)3)</sup>がある. MCR, CCR の判定には FISH 法が用いられ, その後の MMR の判定には, Q-PCR により発症時期の bcr-abl mRNA 量からのコピー数の減少を正常 RNA (abl や GAPDH) と比較することで 3 log reduction レベルを確認している. 4-5 log reduction 以上あるいは CMR の確認に現在利用できる検査手段は nested PCR しかない. また, 最近, 2) と 3) の中間レベルの感度の Amp-CML 法という検査方法も開発され, 国内の一部の施設で用いられているようである.

CML 慢性期の治療目標を, 現在一般的に提唱されているように 3 log reduction レベルの維持とするか, Ph クロンの未検出レベルとするかによって, 定期的検査に要求される精度も異なってくる. CML 治療が, 例えば生活習慣病に対する

薬剤治療のような「コントロールする治療」になって行くのか, 3 log reduction レベルに維持されていれば再燃や急転を確実に防ぐことが可能なのか, あるいは, 数年内に Ph クロンを検出感度以下に抑制し治療中止レベルまで持っていく「根治させる治療」になり得るのか という点は, 大きな課題であるが, 欧米においても本邦においても imatinib 治療は 5-7 年の経験でしかなく, 明確な結論はまだ出ていない.

Bcr-Abl を標的とした新しい分子標的治療薬の臨床試験も開始されているが, これら新規治療薬導入における目標を決定する上においても, imatinib 治療を行っている施設間における差のない検査方法の充実と結果の蓄積は必要である.

### CML 慢性期に対する imatinib の 一般的な投与方法

本剤は肝臓代謝型の経口薬である. 欧米の臨床研究により, 体格や体表面積や年齢にはあまり関係なく, 一日一回 400mg から 800mg/日の服用が

提唱されている。本邦においては、CML 慢性期に対しては 400mg から 600mg 投与が基準である。服用後の血中濃度の立ち上がりは速やかで、24-36 時間程度でピーク値の半分以下になる。200mg/日以下でも細胞遺伝学的効果が認められる例もある。しかし、低用量治療における遺伝子学的効果の程度がその後の予後に相関するか否かという点は不明である。

2006 年、European Leukemia Net から、治療効果の判断に関するめやすが提唱された（図 3、図 5）<sup>4)</sup>。Imatinib が有効であると判断する基準は、6 ヶ月以内の HCR、12 ヶ月以内の CCR、24 ヶ月以内の CCR 達成、さらに最終的には 3-4 log reduction までの腫瘍量の減少とされている。図に overlay しているように、新潟グリベック研究会ではこれよりも数ヶ月早く効果を確認することが可能となっている。

### imatinib の臨床効果

CML の臨床効果は他の腫瘍性疾患同様、生存率、病期進行率、腫瘍細胞（Ph 細胞）の減少率と減少効果の維持率によって評価される。

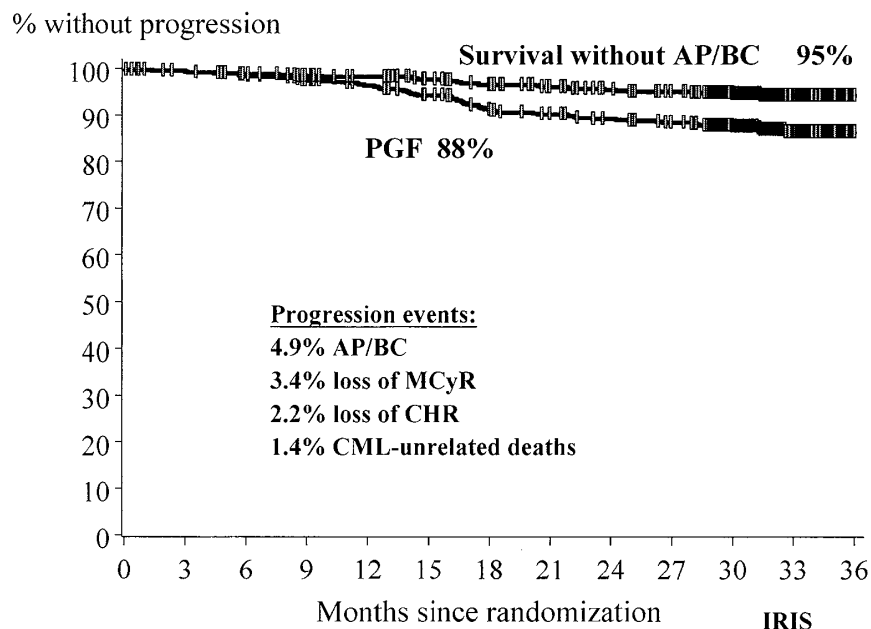
代表的な欧米（International Randomized study of IFN- $\alpha$  + Ara-C vs STI571: IRIS study）での治療効果を図 4 に示す。436 名の慢性期 CML を対象とした imatinib 400mg/日投与の効果と副作用を、ほぼ同数の IFN- $\alpha$  と経口 Ara-C 投与群と比較した大規模試験である<sup>5)6)</sup>。造血幹細胞移植普及前の CML の 50 % 生存期間が 3 年前後であったことを振り返ると、3 年生存率が 95 %、3 年無病期進行生存率が 88 %、30 ヶ月 CCR 達成率が 82 % と劇的な改善である。長期の IFN- $\alpha$  治療で効果が確認されなかった症例にも有効であることも確認している。

2002 年 1 月末より発足した「新潟グリベック研究会」の目的は、imatinib 治療に関して、1) 前方向的に有効性と安全性を確認する、2) 新潟県における CML 例の治療と検査を統一する の 2 点であり、現在まで約 140 例が登録され 5 年半のフォローアップを続けている。血液学的完解すなわ

ち血球数の正常化は投与後 1 ヶ月でほぼ全例が獲得し、3 ヶ月の時点で 90 % 以上の症例で Ph 細胞検出率は 100 分の一以下、すなわち 2 log reduction レベル以上であった。図 6 では 400mg 以上継続治療例の無病期進行生存率（60 ヶ月時点で 93 %）を示す。図 4 の IRIS の結果同様、極めて高い生存率が得られている。図 7 は、12 ヶ月以内に CCR に到達しさらにその後も 2 年間以上定期的 Q-PCR 測定が可能であった例の Q-PCR 値をプロットしたものである。全体として見れば、bcr-abl Q-PCR 値は右片下りに順調に低下していることが分かる。IRIS の報告に準じて、3 log reduction 以上の抑制効果が累積していくか否かを解析し比較したものが図 8 である。IRIS では 400mg 以上であり、新潟グリベック研究会ではそれより少ない 300mg 例も含めて評価しているが、投与開始後 24 ヶ月時点での 3 log reduction 以上の効果は、IRIS の成績よりも若干高い。この原因が、日本人の体格が欧米人に比較して小さいことによるものか、服薬コンプライアンスが良いことによるものか、アジア人の細胞内薬剤代謝など他の要素によるものかは定かではないが、一県という小さい単位で細かく経過を検討したことも関与しているのかもしれない。図 7 においては、僅かであるが 2 年を過ぎても他の症例に比して Q-PCR 値が高い症例の存在が認められる。これらの症例はその後、imatinib 増量か幹細胞移植に治療方針を変更されている。なお、200mg 以下の低用量群は遺伝子学的効果は深くないものの、細胞遺伝学的効果を認める例は多く、かなり高い無病期進行生存率を呈していることが分かる。なお、欧米の報告<sup>7)</sup> 同様に前治療として用いていた IFN- $\alpha$  で効果が確認されなかった症例に対する Ph クローンの抑制効果にも新規導入例との優位差は認めていない。

副作用に関しては、欧米からの報告と新潟グリベック研究会での経験は若干異なる。投与開始後 1 ヶ月以内に、grade 3-4 の血球減少や皮膚症状（皮疹、紅斑、浮腫）が出現する率が高く、従ってこの間は頻回の外来診療あるいは入院で経過を観察した方が安全である。1-3 週間の減量か休業、

### Progression-free Survival and Survival Without AP/BC on First-line Imatinib (N= 436)



### Estimated Response to First-line Imatinib (N= 436)

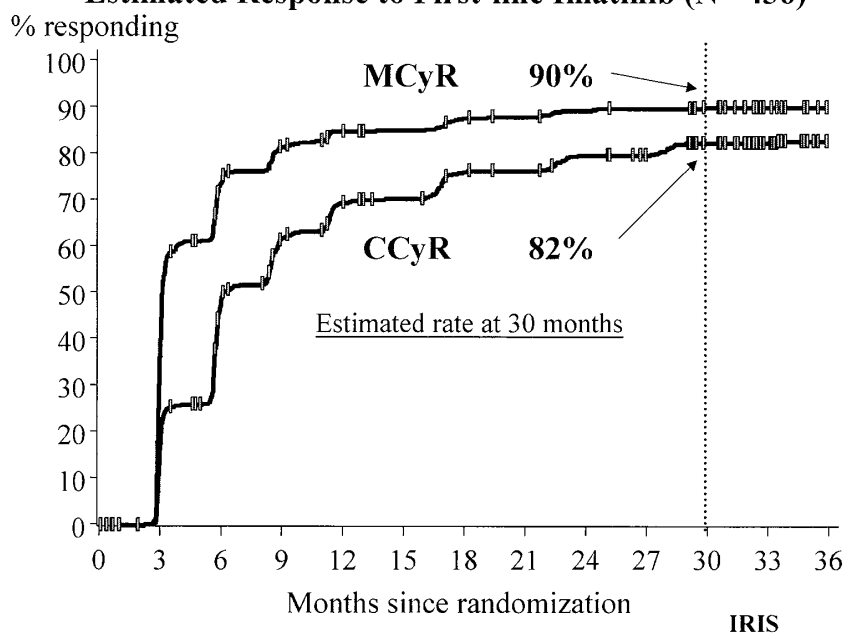


図4 (IRIS studyの報告より引用)

重症皮疹や紅斑に対してはステロイド少量併用などで対応する場合が多く、imatinibはできるだけ継続する方針を取っている。

#### 今後の課題

CML慢性期における課題は、1) 有効性を判断する最終的な基準の確立 (3 log reduction レベル

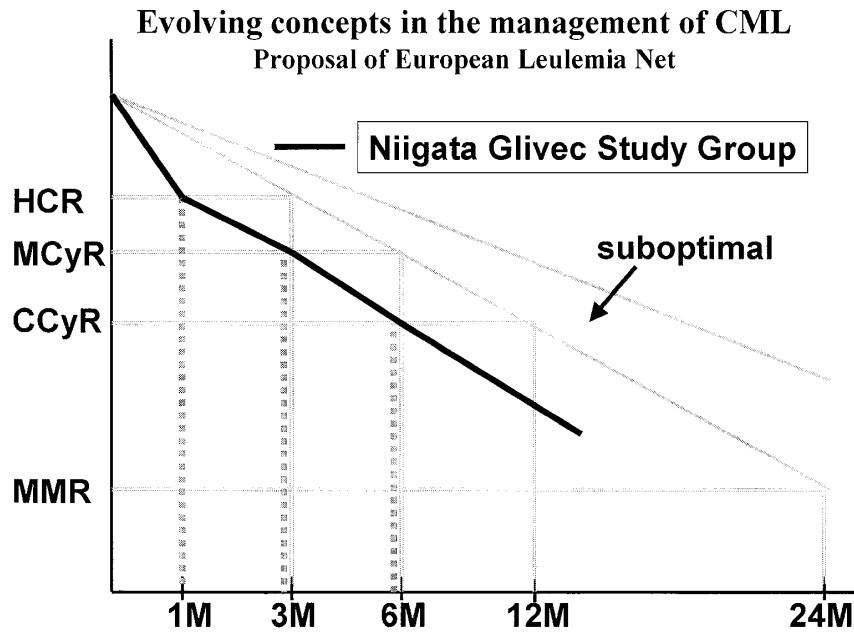


図 5

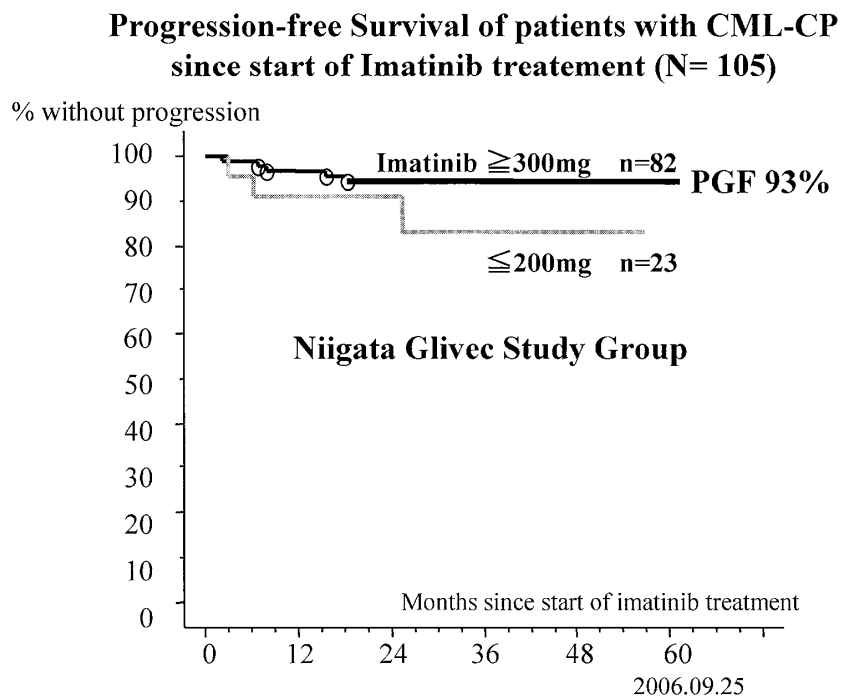
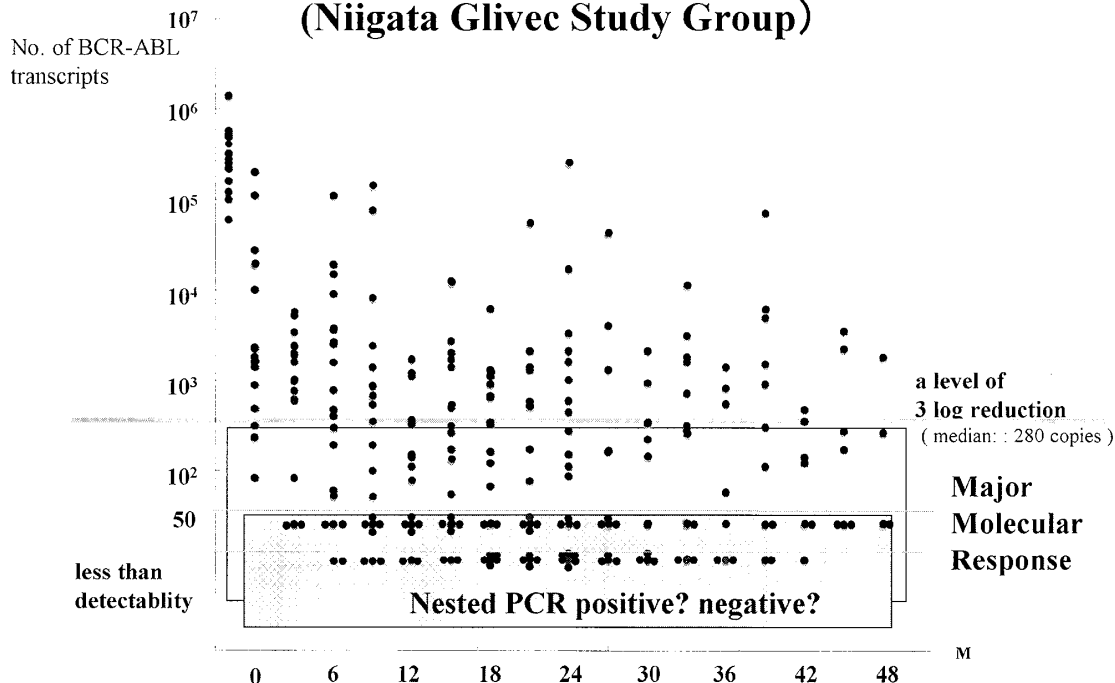


図 6

の維持の意義)<sup>8)</sup> 2) 耐性クローンの早期検出, 3) 造血幹細胞移植の導入時期の判断 が上げられる。さらに, 移行期や急転期の治療, Ph ALL に対

する治療方法の確立 など, まだ検討中の課題も多い。Imatinib 耐性例では Bcr-Abl タンパクにおける ATP 結合部位のアミノ酸配列において種々

## Effects of imatinib therapy on reduction of bcr-abl transcripts evaluated by Q-PCR in patients with CML in CP (Niigata Glivec Study Group)



42 patients, who were treated at a defined dose, confirmed as CCyR within 12M and analyzed by Q-PCR for 2 years, were involved in this study.

図 7

の変異が報告されている<sup>9)10)</sup>。しかし耐性の機序はアミノ酸の変異だけでは説明できない<sup>11)</sup>。長期 imatinib 治療における心毒性や Ph 陰性(正常)クローンにおける二次的染色体異常(例: inv16)の出現などの報告も出されている。今後多施設でその安全性と有効性を総合的に検討していく必要がある。

また, imatinib は CML 治療を劇的に変化させたが, その結果, CML 自体の発症や急転の機序はまだ十分に解明されていないまま課題として残ってしまっている。今後, 分子標的治療薬に対する耐性例や治療継続中の再燃例などに対する治療方法を再度検討するためにも, 地味ではあるが, CML 自体の病態に関する研究も継続されて行くものと思われる。

造血幹細胞移植は, CML においては既に第一選択ではなくなっている。しかし, 多くの CML

例が imatinib によりその予後が劇的に改善されているが故に, imatinib に対する反応が弱い例や副作用のために継続不可能な例に対しては, 大切な第二の治療法である。問題は, 理想的なドナーが確保できる場合, 「どの時期に移植適応と判断するか」ということであるが, 新規薬剤も登場してきており, 今後の国内外の様々な検討の場で方向が定まっていくものと思われる。

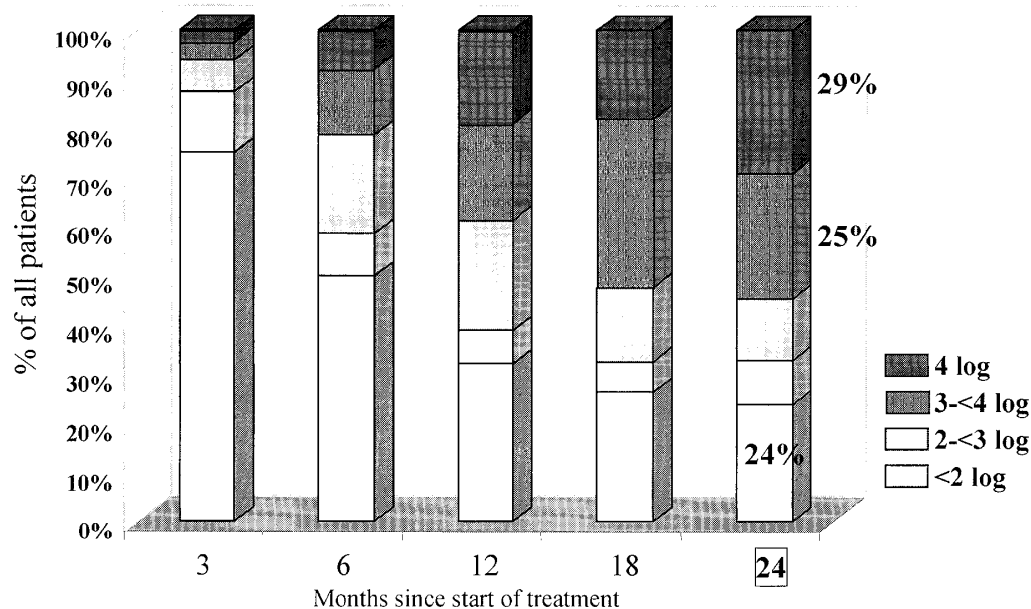
### 新しい展開(新規分子標的治療薬と検査法)

Bcr-Abl を標的とした新しい分子標的治療薬が開発されている。その代表は nilotinib (AMN107) と dasatinib (BMS354825) である<sup>12)13)</sup>。両者とも imatinib に対する耐性 Ph 陽性細胞に対する有効な作用を目標として開発された。前者では ATP 結合部位に対してさらに強力に結合しアミノ酸配



**IRIS****Overall estimated log reduction of Bcr-Abl  
after 1st-line treatment with imatinib**

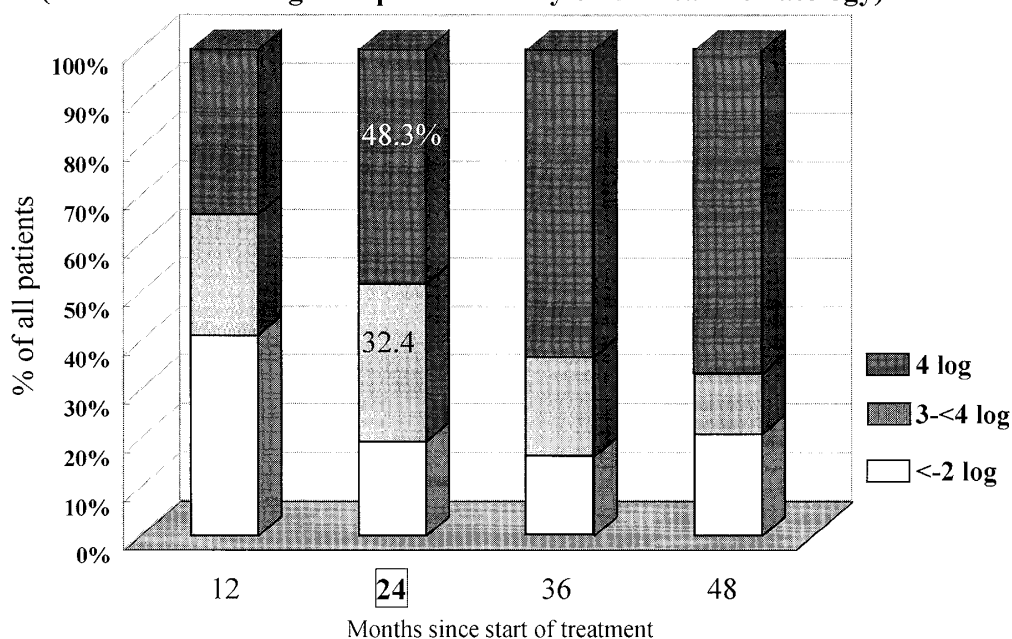
(2003 annual meeting of American Society of Hematology)



IRIS : International Randomized Study of Interferon + Ara-C vs Imatinib in CML

**Niigata Glivec Study Group****Overall estimated log reduction of Bcr-Abl  
after 1st-line treatment with imatinib**

(2006 47th meeting of Japanese Society of Clinical Hematology)



列において変異が存在しても結合能力が低下しないように工夫され、後者においては Bcr-Abl タンパク以外にも CML において多く認められる活性化された細胞内伝達系を阻害できるように標的分子を増やす調節がなされている。しかし、nilotinib は imatinib 耐性細胞において最も多く確認されている T315 の変異に対しては効果はなく、dasatinib では他の細胞内伝達系にも作用するためか imatinib では経験しなかった副作用が報告されている。今後これらの治療薬が導入されれば、分子標的治療薬の有効性と安全性に関する数値化された客観的評価がさらに大切となるであろうし、いかなる状態の症例をいかなる新規治療薬の適応にするか という点に関する評価法と評価時期の基準を設定していかななくてはならない。

imatinib の有効性を検討する上で、Ph 陽性細胞の精密な検出以外に、実際に Bcr-Abl チロシンチロシンキナーゼによってリン酸化される基質タンパクのリン酸化制御レベルを *in vitro* で測定する方法<sup>14)</sup>、imatinib の influx と reflux に関わる因子の測定の有効性<sup>15)</sup> が報告されてきている。Q-PCR 同様、分子標的治療薬の効果を「個別に数値化する」という意味で、今後の開発が期待される分野でもある。我々も、flow cytometry を用いた簡便な phospho-CrkL の測定や RT/Q-PCR を用いた OCT1 や MDR1 (ABCB1) の測定の基礎的検討を開始している (*in vitro* での検討に用いている imatinib は Novartis 社より供与頂いている)。imatinib 血中濃度の測定に関しても、至適測定ポイントの設定という問題はあがあるが、他の検査結果と照合することによりさらなる有効な投与方法が検討できるものと思われる。

imatinib は最初に述べたように、変異型 c-Kit や PDGFR といった Bcr-Abl 以外のチロシンキナーゼを抑制する効果も持っている。GIST に対しては投与適応も認可されており、本シンポジウムにおいてもご報告がある。この他、本邦での導入の時点で好酸球増多症や原発性骨髄繊維症などの慢性骨髄増殖症候群に対する治療効果も報告されていたが、比較的悪性度が低く他の治療も存在する疾患に対する投与は副作用との兼ね合いから

も推奨されていない。最近では、pancreatic cancer, glioblastoma や関節リウマチに対する効果、免疫担当細胞への効果など、当初予測されなかった効果も報告されてきている。分子標的検討方法は他の疾患の病態の解明にとっても新たな発見に繋がり得ることを示しているものと考えられる (我々も imatinib の樹状細胞機能への影響を報告している<sup>16)</sup>)。

imatinib は、その標的を有する悪性疾患が極めて限定され、その結果単独で 100 % 近くの効果を期待でき、かつ外来治療可能な経口薬であり、従来の悪性腫瘍に対する治療概念を根底から変化させた薬剤である<sup>17)</sup>。今後は、CML という腫瘍性疾患は分子標的治療薬で「コントロールする疾患」なのか「治癒可能な疾患か」ということが課題になるであろう。新潟県においても、前方向的・定期的・多元的検査の症例毎の蓄積と解析がさらに大切になると考えている。

## 謝 辞

本稿を書くにあたり、ご協力を頂きました新潟グリベック研究会の各施設の先生方(施設代表)(新潟大学第一内科:古川達雄先生,鳥羽健先生,増子正義先生,長岡赤十字病院:小池正先生,藤原正博先生,新潟市民病院:高井和江先生,済生会新潟第二病院:小山寛先生,県立中央病院:永井孝一先生,県立新発田病院:関義信先生,岸賢治先生,長岡中央病院:小林政先生,県立加茂病院:高橋芳右先生,刈羽郡総合病院:森山美昭先生,漆山勝先生,燕労災病院:斉藤弘行先生,新潟こばり病院:野本信彦先生,新潟赤十字センター:品田章二先生,新潟南病院:丸山聡一先生,柴田昭先生)とノバルティスファーマ株式会社に深謝致します。また,imatinib に関する *in vitro* の検討におきましては,長岡赤十字病院血液内科 佐藤直子先生,新潟大学保健学科 4 年生 山平晶恵さん,中村岳志くん,同大学院医歯学総合研究科大学院生 渡部紀宏くん,斉藤杏里さん,相澤義房教授,並びに大学院保健学研究科血液腫瘍学 高橋益廣教授に御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Hughes TP, Goldman JM and Radich JP: International Randomised Study of Interferon versus STI571 (IRIS) Study Group. Frequency

- of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 349: 1399 - 1401, 2003.
- 2) Testoni N, Martinelli G and Tura S: A new method of "in - cell reverse transcriptase - polymerase chain reaction" for the detection of BCR/ABL transcript in chronic myeloid leukemia patients. *Blood* 87: 3822 - 3827, 1996.
  - 3) Hochhaus A, Lin F and Cross NC: Quantification of residual disease in chronic myelogenous leukemia patients on interferon - alpha therapy by competitive polymerase chain reaction. *Blood* 87: 1549 - 1555, 1996.
  - 4) 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 and Hehlmann R: European LeukemiaNet. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European leukemia net. *Blood* 108: 1809 - 1820, 2006.
  - 5) Druker BJ, Guilhot F, Larson RA, IRIS Investigators: Five - Year Follow - up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 355: 2408 - 2417, 2006.
  - 6) Press RD, Love Z and Druker BJ: 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* 107: 4250 - 4256, 2006.
  - 7) Merx K, Müller MC and Hochhaus A: Early reduction of BCR - ABL mRNA transcript levels predicts cytogenetic response in chronic phase CML patients treated with imatinib after failure of interferon alpha. *Leukemia* 16: 1579 - 1583, 2002.
  - 8) Goldman J: Monitoring minimal residual disease in BCR - ABL - positive chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Curr Opin Hematol* 12: 33 - 39, 2005.
  - 9) Roche - Lestienne C, Soenen - Cornu, V and Preudhomme C: Several types of mutations of the Abl gene can be found in chronic myeloid leukemia patients resistant to STI571, and they can pre - exist to the onset of treatment. *Blood* 100: 1014 - 1018, 2002.
  - 10) 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 and 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* 108: 28 - 37, 2006.
  - 11) Wei Y, Hardling M and Wadenvik H: Not all imatinib resistance in CML are BCR - ABL kinase domain mutations. *Ann Hematol* 85: 841 - 847, 2006.
  - 12) O'Hare T, Walters DK and Druker BJ: AMN107: tightening the grip of imatinib. *Cancer Cell* 7: 117 - 119, 2005.
  - 13) Shah NP, Tran C and Sawyers CL: Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 305: 399 - 401, 2004.
  - 14) Hamilton A, Elrick L, Holyoake T, et al.: BCR - ABL activity and its response to drugs can be determined in CD34+ CML stem cells by CrkL phosphorylation status using flow cytometry. *Leukemia* 20: 1035 - 1039, 2006.
  - 15) Thomas J, Wang L, Clark RE and Pirmohamed M: Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance. *Blood* 104: 3739 - 3745, 2004.
  - 16) Sato N, Narita M, Takahashi M, Yagisawa K, Liu A, Abe T, Nikkuni K, Furukawa T, Toba K and Aizawa Y: The effects of STI571 on antigen presentation of dendritic cells generated from patients with CML. *Hematol Oncol* 21: 67 - 75, 2003.
  - 17) Deininger M, Buchdunger E and Druker BJ: The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood* 105: 2640 - 2653, 2005.