

## 白血病および白血病類縁疾患における分子標的治療

前田 嘉信\*, 谷本 光音

岡山大学病院 血液・腫瘍内科

キーワード：白血病, 分子標的薬, チロシンキナーゼ阻害薬

### Molecular targeted therapies in leukemia

Yoshinobu Maeda\*, Mitsune Tanimoto

Department of Hematology and Oncology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

#### 諸 言

分子標的薬は大きく、小分子の阻害薬と高分子の抗体薬剤に分けられる。造血器腫瘍領域における最初の分子標的療法は、急性前骨髄球性白血病 (APL) に対する全トランス型レチノイン酸 (ATRA) による分化誘導療法と考えられるが、この薬剤の標的が APL の遺伝子異常 PML/RAR $\alpha$  であることは後に証明されたものである。それに対し、腫瘍特異的な異常を標的に分子設計から開発された最初の薬剤は、慢性骨髄性白血病 (CML) に対するチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) イマチニブである。また、抗体薬剤では抗 CD 抗体リツキシマブが、悪性リンパ腫に画期的な治療効果の改善をもたらした。両薬剤の成功は、その後の造血器腫瘍領域に加え、様々な分野でのチロシンキナーゼ阻害薬や抗体薬剤の開発、治療効果の改善をもたらしたと言える。また、CML および悪性リンパ腫に続き、2013 年は慢性リンパ性白血病 (CLL) に対する BTK 阻害薬、PI3K デルタ阻害薬、抗体療法に革新的な薬剤が登場し、まさに CLL には big year となった。本稿では、分子標的薬をリードし続ける白血病および白血病類縁疾患領域の現状と本邦での臨床応用が近いと考えられる分子標的薬を中心に概説する。

#### チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI)

蛋白質のチロシン残基をリン酸化するチロシンキナーゼの異常活性化は造血器腫瘍を含む多くのがんで共

通して見られる異常であるが、CML に対するイマチニブの成功以来、ゲフィチニブ (肺がん)、エルロチニブ (肺がん)、ラパチニブ (腺がん)、クリゾチニブ (肺がん)、スニチニブ (腎がん)、ソラフェニブ (腎がん、肝がん)、アキシチニブ (腎がん)、パゾパニブ (軟骨肉腫) など、多種多様な薬剤が本邦でも承認されている。チロシンキナーゼ阻害薬の扉を開いたイマチニブ (CML) だが、さらに現在、一部に存在する治療抵抗症例に対して、第二世代、第三世代のチロシンキナーゼ阻害剤が開発され進化し続けている。また、BCR/ABL 融合遺伝子を認めない骨髄増殖性疾患や慢性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病 (AML) にも有効なチロシンキナーゼ阻害剤が開発されている。

#### 1. ABL チロシンキナーゼ阻害剤

CML は、多能性幹細胞レベルの細胞に染色体転座が起こり、フィラデルフィア染色体上に形成された BCR/ABL 融合遺伝子が恒常的な活性化型チロシンキナーゼとして過剰な生存・増殖をもたらす疾患である。イマチニブは、アデノシン三リン酸 (ATP) 結合部位に ATP と競合的に結合し、ターゲットである ABL チロシンキナーゼの活性化を阻害する。一部の症例でイマチニブに耐性を示すが、その原因としてはイマチニブ濃度の低下、SRC ファミリーチロシンキナーゼの活性化、BCR/ABL 遺伝子の突然変異などが挙げられる。BCR/ABL の点突然変異はイマチニブ抵抗症例の約 60% に検出され、なかでも T315I 変異は現在市販されている全ての TKI に対し抵抗性を示す。イマチニブ耐性克服を目的として、第 2 世代 TKI が開発され、本邦でもすでに、ニロチニブとダサチニブが 2009 年に承認されている。ニロチニブは化学構造の改変により BCR/ABL キナーゼへの結合がイマチニブより約 30 倍

平成 26 年 1 月受理

\*〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1

電話：086-235-7227 FAX：086-232-8226

E-mail：yosmaeda@md.okayama-u.ac.jp

強力になっている。初発 CML CP（慢性期）に対する TKI 治療として、イマチニブとニロチニの有効性と安全性を比較した試験では、イマチニブ群に比較して、ニロチニ群では頭痛が多く、皮疹は少なかった。好中球減少の発生頻度はニロチニ治療群が11~12%とイマチニブ治療群の21%に比較して頻度が少なかった<sup>1)</sup>。ダサチニブは ABL の不活性化型、活性型ともに阻害し、SRC ファミリーキナーゼも阻害する。さらに、ダサチニブは ABL に対する親和性もイマチニブの約325倍と強力で、イマチニブ耐性に関与するほとんどの変異 BCR/ABL に有効だが、T315I 変異に対しては無効である。初発 CML-CP に対する TKI 治療として、イマチニブとダサチニブの有効性と安全性を比較した試験では、ダサチニブの2年細胞遺伝学的完全寛解 (CCyR) が86%であり、イマチニブに比べ累積 CCyR が有意に優れていた。また、ダサチニブの副作用は、胸水貯留と血小板減少以外は、イマチニブに比して軽度であった<sup>2)</sup>。ボスチニブ (SKI606) は SRC と ABL のチロシンキナーゼを阻害する経口分子標的薬で、類似のキナーゼである PDGFR と c-kit はほとんど阻害せず、副作用が少ないことが期待されている。イマチニブとダサチニブ、または、イマチニブとニロチニに治療抵抗性の患者に対しても有効、かつ副作用が軽度であり、欧米で承認された。わが国でも「前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML」を対象として承認申請されている (2013年12月現在)。

ABL チロシンキナーゼ阻害剤は CML に対し、画期的な予後の改善をもたらしたが、フィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) に対しても予後の大幅な改善をもたらした。Ph+ALL は、成人 ALL の約3割を占める予後不良の白血病である。イマチニブ出現以前では、Ph+ALL の成績は、寛解期間が通常12ヵ月未満で、event-free survival (EFS) は10%未満と非常に不良であった。しかし、イマチニブの登場以来、Ph+ALL の治療はイマチニブを化学療法と併用することにより、劇的に変化した。まず、イマチニブ単剤の Ph+ALL および CML-lymphoid crisis に対する効果が Druker らにより報告された。14/20例 (70%) に血液学的効果が得られたが、ほとんどの症例は3ヵ月以内に再発しており、イマチニブ単独では Ph+ALL の予後の改善は困難であると考えられた<sup>3)</sup>。そのため現在では、イマチニブと化学療法が併用されるにいたっている。イマチニブと化学療法併用療法に

より Ph+ALL の成績を従来と比べ飛躍的に改善させることが、JALSG を始め世界各国から報告された<sup>4)</sup>。現在では、TKI と化学療法を併用することが標準となっている。ダサチニブは、イマチニブ耐性に関与するほとんどの変異に対して有効であり、イマチニブ抵抗性となった Ph+ALL にも有効である。MD アンダーソンがんセンターで施行された TKI 併用の hyper-CVAD 療法では、イマチニブ群よりダサチニブ群で BCR-ABL 融合遺伝子の低下率が良好であった。JALSG (Japan adult leukemia study group) により化学療法との併用試験 (Ph+ALL210R) の登録は完了しており、解析結果が待たれる。ダサチニブは日本でも Ph+ALL に対して保険適応である。

以上の第一世代、第二世代 TKI は、フィラデルフィア染色体陽性の CML や ALL に著効するが、T315I 変異に対しては無効である。この T315I 変異に有効な第三世代の薬剤として、ポナチニブ、オマセタキシン、DCC-2036などの薬剤が開発されている。特に、ポナチニブは第二世代 TKI 抵抗性・不耐容例、その中でも特に T315I 変異を有する症例に対して有効であることが海外の第II相試験 (PACE 試験) で示されている<sup>5)</sup>。現在、わが国でも第I/II相試験が施行され、その結果が期待される。

## 2. JAK1/2 阻害薬 ruxolitinib (図1)

慢性骨髄性白血病 (CML) を除く真性赤血球増加症 (PV)、本態性血小板血症 (ET) および原発性骨髄線維症 (PMF) の3疾患は、フィラデルフィア染色体陰性の古典的骨髄増殖性腫瘍 (MPN) と呼ばれるが、CML に遅れること約20年後の2005年に、これらの3

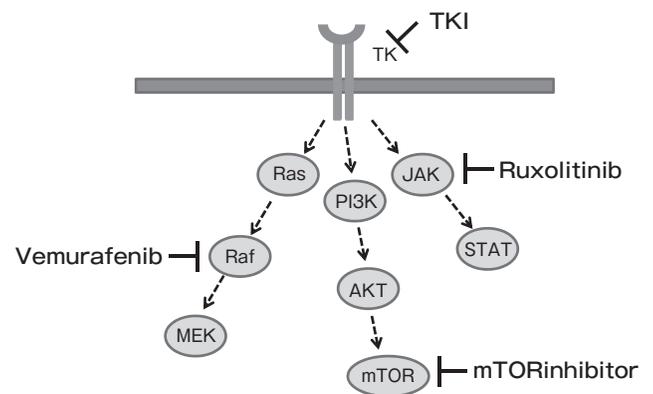


図1 チロシンキナーゼの活性化による腫瘍増殖のシグナルは、Ras-RAF-MAP キナーゼ、PI3 キナーゼ-AKT-mTOR、JAK-STAT 経路を介して細胞内での増殖関連遺伝子、生存関連遺伝子の発現が生じる。

疾患には JAK2 遺伝子変異 (V617F) が高頻度に検出されることが発見された。この変異が生じると JAK2 のチロシンキナーゼ活性が上昇し、細胞増殖が亢進する。JAK1/2 阻害薬の ruxolitinib は2011年に骨髄線維症では初めての適応が、米国の食品医薬品局 (FDA) から認可された。二重盲検無作為化比較臨床試験の結果では<sup>6,7)</sup>、脾腫の著明な縮小、炎症性サイトカイン血症による骨痛や疲労感、盗汗、皮膚掻痒感、発熱、体重減少などの全身症状の改善がみられた。一方、骨髄の病理組織学的異常、貧血、血小板減少、白赤芽球症、染色体異常、JAK2V617F 量には改善を認められず、CML と異なり治療効果に限界が見られた。病態の複雑性が関与したと考えられる。

### 3. BTK 阻害薬 ibrutinib (図2)

ブルトン型チロシンキナーゼ (Bruton tyrosine kinase ; BTK) は、抗原刺激を受けたB細胞抗原受容体 (BCR) からの情報伝達で重要な役割を果たしている。BTK 阻害薬としてイブルチニブ (ibrutinib) が開発され、慢性リンパ性白血病 (CLL/SLL)、濾胞性リンパ腫 (FL)、マントル細胞リンパ腫 (MCL)、その他の低悪性度リンパ腫 (indolent NHL) などのB細胞性悪性腫瘍に対する効果が期待されている。特に再発例<sup>8)</sup> に続いて行われた初発 CLL/SLL に対する第 I / II 相試験の結果、奏効率71%と大変期待の持てる結果であった<sup>9)</sup>。副作用は、下痢、咳、倦怠感、吐き気、斑状出血などであり、骨髄抑制と感染症が主な副作用であった。これを受けて CLL/SLL を対象とする ibrutinib の第 III 相比較試験 (RESONATE) が行われ、予定より早く目標登録数の350人に達し、登録は終了、その結果が待たれる。

### 4. FLT3 阻害薬

FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) は、造血幹細胞や前駆細胞に特異的に発現するレセプター型チロシンキナーゼであり、血液細胞の分化、増殖および造血幹細胞の自己複製に重要なシグナル伝達に関与している。FLT3 の膜直下領域変異 internal tandem duplication (ITD) は AML の約30%に認められる最も高頻度の遺伝子変異であり、AML の予後不良因子である。FLT3 チロシンキナーゼ阻害剤である経口 quizartinib (AC220) を60歳以上の再発・難治 AML に対して投与した第 I / II 相試験では奏効率72%、複合完全寛解 (CRc : composite complete remission) 率も54%に得られた (アメリカ血液学会2012)。この結果を受けて、

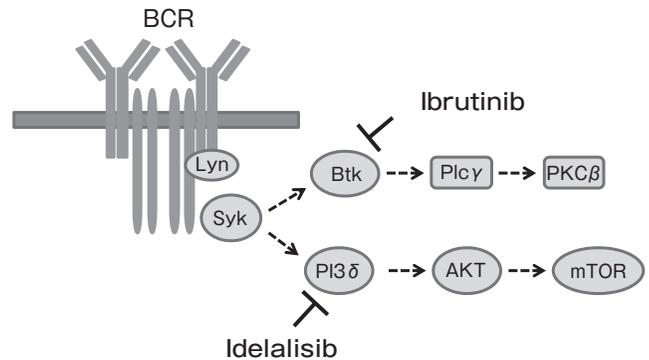


図2 抗原刺激を受けたB細胞抗原受容体 (BCR) からの情報伝達においてブルトン型チロシンキナーゼ (Bruton Tyrosine Kinase ; BTK), ホスホイノシタイド3キナーゼ (PI3K) デルタは重要な役割を果たしている。両者に対する阻害剤はB細胞性悪性腫瘍に対し高い有効性を示す。

無作為化第 III 相試験が開始される予定である。Midosutaurin は FLT3 チロシンキナーゼ阻害を含むマルチターゲットプロテインキナーゼ阻害剤で、60歳以下の未治療 AML 患者に対する第 III 相試験が終了し結果が待たれる。

### シグナル経路阻害剤

腫瘍増殖のシグナルは、多くはチロシンキナーゼの活性化に始まり、Ras-RAF-MAP キナーゼ、PI3 キナーゼ-AKT-mTOR, JAK-STAT 経路を介して細胞内での増殖関連遺伝子、生存関連遺伝子の発現を生じる。これらのシグナル経路を阻害する薬剤の開発が進んでいる (図1)。

#### 1. PI3K デルタ阻害薬 idelalisib (図2)

ホスホイノシタイド3キナーゼ (PI3K) デルタは、Bリンパ球の活性化と増殖、生存に必須のたんぱく質で、B細胞性のリンパ腫と白血病の多くに PI3K デルタの過剰発現が見られている。Idelalisib は、PI3K デルタに対する特異性の高い阻害薬であり、CLL や他の B細胞性悪性疾患に対して高い有効性を示す。多数の治療歴がありさらに化学療法を行うのが不適切とされる再発・難治 CLL 患者を対象に二重盲検の無作為化第 III 相試験が行われ、中間解析で無増悪生存率、全奏効率、全生存期間の全てで idelalisib が改善することが判明し、無作為化試験が早期中止されている。無増悪生存期間中央値がリツキシマブ+偽薬群の5.5か月に対し、idelalisib +リツキシマブ群は達せず、24週での無増悪生存率も46% vs 93%と統計学的に有意に良好であった (アメリカ血液学会2013)。重篤な副作用は肺

炎（6%）および発熱（6%）、発熱性好中球減少（5%）であった。この結果を受け、FDAはidelalisibを「ブレイクスルー治療」に指定しており、CLLを対象とする承認申請の審査期間が短縮される見込みである（2013年12月現在）。

## 2. BRAF 阻害薬 vemurafenib (図1)

BRAFたんぱく質は、Ras-RAF-MAPキナーゼ伝達系の重要な構成要素で、BRAFの変異により伝達系が常時活性化された状態になると、細胞の増殖と生存は制御不能になる。ヘアリーセル（有毛細胞）白血病は、主として骨髄・脾臓に浸潤するB細胞系の稀な造血器悪性腫瘍で、進行が遅く、形態学的な特徴として毛のような不規則な細胞質の突起がみられる。ヘアリーセル白血病は、BRAF変異が陽性であり、腫瘍の成長を促進する変異型BRAFを選択的に阻害する経口低分子薬vemurafenibは、治療抵抗性ヘアリーセル白血病に対して使用され有効例が報告されている<sup>10</sup>。

## 3. mTOR 阻害薬 rapamycin

mTOR (mammalian target of rapamycin) はマクロライド系抗生物質ラパマイシンの標的分子として同定されたセリン・スレオニンキナーゼであり、細胞の分裂や成長、生存における調節因子としての役割を果たしている。mTOR阻害薬はTおよびBリンパ球を抑制する作用を有し、日本での最初の適応症は「心臓移植後の拒絶反応抑制」であるが、現在は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」にも適応がある。細胞周期の進行及び血管新生を抑制することにより、腫瘍細胞の増殖を抑制する作用を有し、膵内分泌腫瘍、乳癌、悪性リンパ腫、胃癌に対する臨床試験が進められている。白血病領域ではAML、MDS、CLLなどへの臨床試験がなされている。

## エピジェネティク関連

エピジェネティクは塩基配列の変化を伴わずに、DNAやヒストンの化学的な修飾により、ゲノムの遺伝情報の発現を調節する仕組みである。エピジェネティクに関わる修飾としてはメチル化、アセチル化、リン酸化、ユビキチン化、ADPリボース化など知られている。骨髄異形成症候群（MDS）には、さまざまな染色体異常や遺伝子変異に加えて、遺伝子そのものの異常ではなく、エピジェネティックな異常も高頻度に見られる。これらのエピジェネティックな異常をもたらすメカニズムとして、TET (ten-eleven transloca-

tion) やEZH2 (enhancer of zeste homolog 2), DNMT3 (DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3) などの遺伝子変異の関与が明らかになりつつある。アザシチジンはDNAメチル化阻害剤の1つであり、大規模臨床試験CALGB9221試験<sup>11</sup>とAZA-001試験<sup>12</sup>が行われた。その結果、高齢者を含む高リスクMDS患者の生存を有意に改善することが示された。これより、アザシチジンは、移植が非適応の高リスクMDS症例の標準的治療としての地位を確立している。

## 抗体療法

抗体療法は、まずマウスモノクローナル抗体が用いられたが、抗マウス抗体(human anti-mouse antibody; HAMA)によるアナフィラキシー反応、活性阻害、血中濃度の低下などのために十分な効果が得られなかった。しかし遺伝子工学の発達によりマウス抗体にヒト配列が導入され、ヒト抗体化されたためにアレルギー反応が抑制、抗体活性の維持と血中濃度の維持が可能となった。抗体療法の抗腫瘍効果はADCC (antibody-dependent-cellular-cytotoxicity: 抗体依存性細胞傷害) 活性、CDC (complement-dependent cytotoxicity: 補体依存性細胞傷害) 活性、直接の細胞傷害活性の3種類の作用による。

### 1. アレムツツマブ (alemtuzumab)

B細胞性腫瘍における抗CD20抗体(リツキシマブ)は、悪性リンパ腫に画期的な治療効果の改善をもたらしたが、最近、CDC活性を高めたオフアツムマブ(後述)がCLLに保険適用された。CLLは小型で細胞質が乏しい成熟Bリンパ球が骨髄、リンパ節、末梢血で増加する慢性白血病である。欧米では白血病の中でも多い病型であるが、アジア人には少ない疾患である。95%がB細胞性でT細胞性は稀である。B細胞白血病のうち、稀なものとしてヘアリーセル白血病がある。CD52は正常細胞ではB細胞やT細胞、単球由来樹状細胞、腫瘍ではほとんどのB細胞リンパ腫とT細胞リンパ腫の一部に発現しているが、アレムツツマブは抗CD52抗体(campath-1H)である。CLL治療にはクロラムブシルやフルダラビンが用いられるが、フルダラビン治療抵抗例にアレムツツマブが有効(PR: 33%)であることが明らかにされた。また、アレムツツマブはT-PLL(T細胞性前リンパ球性白血病 T-prolymphocytic leukemia)にも著効し、ヘアリーセル白血病にも有効性が報告されている。副作用は点滴静注時の発熱、発

赤，嘔気，などのほか，HSV，CMV 感染やB型肝炎の再活性化を呈する可能性など，著明な免疫抑制がある。このB細胞やT細胞が著減する効果を狙って，免疫抑制剤としても開発されている。

## 2. オファツムマブ (ofatumumab)

オファツムマブは完全ヒト型抗体でリツキシマブとは異なるCD20陽性細胞上のエピトープを認識する。B細胞表面にあるCD20抗原は大ループと小ループからなり細胞膜を4回貫通するタンパクで，リツキシマブは大ループにのみ結合するのに対し，オファツムマブはCD20抗原の大ループと小ループの両方に強力に結合し，CD20抗原発現が少ない細胞でもリツキシマブと比べてより強い殺細胞効果を発揮することができる。単剤での効果はCLLとB細胞型非ホジキンリンパ腫で証明されている。さらにフルダラビンにもアレムツマブにも抵抗性を示したものに対してオファツムマブが58%の有効性を示した（いずれも中央値で治療が有効であった期間；7.1ヵ月，進行なしの生存期間；5.7ヵ月，全生存期間；13.7ヵ月）としてFDA承認されている。オファツムマブはCLLに対して承認を獲得した日本で初めての抗体製剤になる。オファツムマブの副作用には最初の点滴静注の際にinfusion reactionsが44%に見られたとされている。その他の主な副作用には好中球減少，白血球減少，血中乳酸脱水素酵素増加，感染症が報告されている。

## 3. オビヌツズマブ (obinutuzumab)

抗CD20抗体は，二つのグループに分類され，タイプIと呼ばれる抗体（リツキシマブ）は補体を強く活性化し強いCDC活性を示す一方，同型細胞凝集能力が弱くアポトーシス誘導能が低い。逆にタイプIIと呼ばれる抗体はCDC活性が弱い一方，強く同型細胞凝集，アポトーシス誘導をひきおこす。オビヌツズマブはタイプIIに属し，糖鎖工学技術を用いて糖鎖を改変した抗CD20抗体製剤で，標的細胞に結合した抗体がマクロファージやNK細胞などの免疫細胞を呼び寄せ，標的細胞を殺傷する抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性や直接的な細胞死の誘導能もリツキシマブと比較して増強されている。多施設無作為化第Ⅲ相試験（CLL11試験）にてCLL781名に対する無増悪生存期間をクロランブシル単剤，リツキシマブ＋クロランブシルとオビヌツズマブ＋クロランブシルが比較された。その結果，オビヌツズマブ併用群およびクロランブシル単剤投与群の奏効率は，それぞれ79.5%および

32.1%で，オビヌツズマブ併用群はクロランブシル単剤投与と比べて病性進行・死亡リスクを84%軽減（ $p < 0.0001$ ）し，無増悪生存期間（PFS）を有意に延長（11.1ヵ月→23.0ヵ月）した。さらに，オビヌツズマブ＋クロランブシルは，リツキシマブ＋クロランブシルと比較してもPFS26.7ヵ月と15.2ヵ月（ $p = 0.009$ ）と有意に延長した（アメリカ血液学会2013）。現在，FDAはオビヌツズマブをCLL治療薬として承認している。

## 4. ゲムツズマブオゾガマイシン (gemtuzumab ozogamicin)

抗体単独ではなく，抗体に放射性物質を結合させた「放射性同位元素結合抗体」，また抗がん剤を結合させた「抗腫瘍性化学物質結合抗体」が開発されている。AMLの細胞上の標的とされる抗原として，CD33，CD45，CD66，GM-CSF受容体等があるが，ゲムツズマブオゾガマイシンはCD33抗体にカリケアマイシンという抗がん剤を結合させた遺伝子組み換えタイプの抗体医薬である。CD33抗原は，造血幹細胞やリンパ系細胞，血液細胞以外の細胞では認められないが，極めて少量発現しているのみであるが，一部の正常な血液細胞（顆粒球，単球，一部の赤芽球と巨核球系）と白血病細胞の80～90%に発現している。ゲムツズマブオゾガマイシンは白血病細胞に発現しているCD33に結合したのち細胞内に吸収され，細胞傷害活性を発揮する，「ミサイル療法」とも呼ばれる発想から生まれた新薬である。米国では，他の細胞傷害性化学療法の適応がない60歳以上のCD33陽性急性骨髄性白血病初回再発患者に対し，単剤療法で用いる薬剤として2000年に迅速承認された。その後，実施された第Ⅲ相臨床試験では，60歳以下の未治療AMLを対象に，標準的な初回寛解導入療法であるダウノルビシンとシタラビンの併用療法へのゲムツズマブオゾガマイシンの併用効果，及び，大量シタラビン療法による地固め療法後のゲムツズマブオゾガマイシンの追加投与の効果を検討されたが，有効性の改善がみられず，逆に致死の有害事象の発現率は有意に高いという結果となった。この結果に基づき，FDAの承認が取り下げられた。しかし，60歳以上の再発AMLに対し，ゲムツズマブオゾガマイシン単剤療法が予後を伸ばすかどうかは，まだ分かっていない。また，ゲムツズマブオゾガマイシンを含んだ5つの無作為比較試験のメタアナリシスで，予後良好な染色体CBF白血病で予後を改善する

可能性が示唆され、対象を限ればゲムツズマプオゾガマイシンの有効性が再認識されつつある（アメリカ血液学会2013）主な副作用として、骨髄抑制、発熱、悪心、嘔吐、食欲不振、肝臓機能障害以外に、特有の副作用として、静脈閉塞性肝疾患（VOD：veno-occlusive disease）/類洞閉塞症候群（SOS：sinusoidal obstruction syndrome：SOS）の合併が報告されている。

## おわりに

分子標的薬の登場により、先述のとおり慢性骨髄性白血病や慢性リンパ性白血病の無病生存率と全生存率は極めて良好となっている。一方、急性白血病はその圧倒的な恩恵にまだ浴さず、治療成績に改善の余地を残している。今後、急速に進むゲノムワイド関連解析（genome wide association study：GWAS）とエピジェネティクス研究により病態の解明が進むにつれ、より効果的かつより個別化された医療の展開が期待される。

## 文 献

- 1) Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, Jones D, Giles F, Garcia-Manero G, Faderl S, Ravandi F, Rios MB, Shan J, Cortes J : Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon-alpha-based regimens in newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* (2006) 108, 1835-1840.
- 2) Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, Wang J, Ipiña JJ, Kim DW, Ogura M, Pavlovsky C, Junghanss C, 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, 1123-1129.
- 3) Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, Capdeville R, Talpaz M : Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* (2001) 344, 1038-1042.
- 4) Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, Kobayashi T, Ueda Y, Takeuchi M, Miyawaki S, Maruta A, Emi N, et al. : High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia : a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* (2006) 24, 460-466.
- 5) Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DiPersio J, DeAngelo DJ, et al. : A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* (2013) 369, 1783-1796.
- 6) Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger M, Miller C, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, et al. : A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* (2012) 366, 799-807.
- 7) Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovska V, McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoops L, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. : JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* (2012) 366, 787-798.
- 8) Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn ZW, Burger JA, Blum KA, Grant B, Sharman JP, Coleman M, Wierda WG, Jones JA, Zhao W, et al. : Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* (2013) 369, 32-42.
- 9) O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, Sharman JP, Burger JA, Blum KA, Grant B, Richards DA, Coleman M, Wierda WG, Jones JA, Zhao W, et al. : Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma : an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol* (2014) 15, 48-58.
- 10) Dietrich S, Glimm H, Andrusis M, von Kalle C, Ho AD, Zenz T : BRAF inhibition in refractory hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* (2012) 366, 2038-2040.
- 11) Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, Stone RM, Nelson D, Powell BL, DeCastro CM, Ellerton J, Larson RA, et al. : Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome : a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* (2002) 20, 2429-2440.
- 12) Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, Schoch R, Gattermann N, Sanz G, List A, Gore SD, Seymour JF, et al. : Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes : a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* (2009) 10, 223-232.