

一代与二代酪氨酸激酶抑制剂联合化疗序贯异基因造血干细胞移植治疗Ph⁺急性淋巴细胞白血病疗效比较

杨飞 蔡文治 杨小冬 陈苏宁 唐晓文 孙爱宁 吴德沛 钱卫清 仇惠英

【摘要】 目的 探讨一线应用一代与二代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)联合化疗序贯 allo-HSCT 治疗 Ph⁺急性淋巴细胞白血病的疗效差异。方法 回顾性分析2011年6月至2015年12月行allo-HSCT的76例Ph⁺ALL患者的临床特征及转归,比较一线应用一代TKI与二代TKI的疗效是否存在差异。结果 一线应用伊马替尼患者57例,为一代TKI组;应用二代TKI患者19例(尼洛替尼10例,达沙替尼9例),为二代TKI组。两组患者在年龄、初诊时WBC、染色体核型、诊断至移植时间、移植类型、预处理方案等差异均无统计学意义。一代和二代TKI组比较:诱导治疗4周完全缓解率分别为93.0%和94.7%($P=1.000$),诱导治疗4周主要分子学反应(MMR,BCR-ABL拷贝数较基线下降3个对数级)率分别为46.0%和40.0%($\chi^2=0.169, P=0.681$),移植前复发率分别为14.0%和10.5%($P=1.000$),移植前MMR率分别为54.4%和68.4%($\chi^2=1.152, P=0.283$),差异均无统计学意义。一代和二代TKI组2年总生存(OS)率分别为62.0%、94.7%,2年无事件生存(EFS)率分别为46.3%、84.2%,两组OS、EFS时间差异均有统计学意义($\chi^2=5.765, P=0.016; \chi^2=5.644, P=0.018$)。单因素分析显示二代TKI可改善OS($HR=0.126, 95\% CI 0.017 \sim 0.939, P=0.043$)。多因素分析显示应用二代TKI($HR=0.267, 95\% CI 0.081 \sim 0.873, P=0.029$)和移植前获得MMR($HR=0.496, 95\% CI 0.254 \sim 0.968, P=0.040$)是EFS预后良好的独立影响因素。结论 本回顾性小系列研究结果提示,TKI联合化疗并序贯allo-HSCT治疗Ph⁺ALL患者时,一线应用二代TKI的长期疗效优于一代TKI。

【关键词】 酪氨酸激酶抑制剂; 造血干细胞移植, 异基因; 费城染色体; 白血病

基金项目: 国家自然科学基金(81370626); 国家高科技研究发展计划(863计划)(2012AA02A505); 江苏省临床医学中心(ZX201102); 江苏高校优势学科建设工程(PAPD)资助项目

Efficacy comparison of sequential treatment with first-line administration of second-generation and first-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with Ph⁺ acute lymphoblastic leukemia followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Yang Fei*, Cai Wenzhi, Yang Xiaodong, Chen Suning, Tang Xiaowen, Sun Aining, Wu Depei, Qian Weiqing, Qiu Huiying*. *Jiangsu Institute of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Jiangsu Clinical Medicine Center, Suzhou 215006, China*

Corresponding author: Qiu Huiying, Email: qiuhuiying@aliyun.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of sequential treatment with first-line administration of second-generation tyrosine kinase inhibitors (TKI) and first-generation TKI (imatinib) in patients with Ph⁺ acute lymphoblastic leukemia (Ph⁺ ALL) followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** Retrospective analysis of clinical features and prognosis of 76 newly diagnosed Ph⁺ ALL patients from June 2011 to December 2015 treated by allo-HSCT combined with first-line administration of second-generation or first-generation TKI was performed and the efficacy compared. **Results** Of 76 Ph⁺ ALL patients, first-generation TKI was administered in 57 cases, second-generation TKI in 19 cases, including 10 cases of nilotinib and 9 cases of dasatinib. There was no significant difference in age, WBC counts, additional chromosomal abnormalities, time from diagnosis to

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.02.007

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所;卫生部血栓与止血重点实验室,血液学协同创新中心(杨飞、蔡文治、杨小冬、陈苏宁、唐晓文、孙爱宁、吴德沛、仇惠英);苏州卫生职业技术学院(钱卫清)

通信作者:仇惠英,Email:qiuhuiying@aliyun.com

transplantation, transplantation type, conditioning regimen or TKI initiation time between the two groups. Complete remission (CR) rates at the fourth week of induction therapy in first-generation TKI group and second-generation TKI group was 93.0% and 94.7% ($P = 1.000$), respectively. Major molecular response (MMR, BCR-ABL/ABL reduce 3 log) rates meanwhile were 46.0% and 40.0% ($\chi^2 = 0.169$, $P = 0.681$). Relapse rates before transplantation were 14.0% and 10.5% ($P = 1.000$). MMR rates before transplantation were 54.4% and 68.2% ($\chi^2 = 1.152$, $P = 0.283$). The 2-year overall survival (OS) rates of first-generation and second-generation TKI group were 62.0% and 94.7% ($\chi^2 = 5.765$, $P = 0.016$), 2-year event-free survival (EFS) rates were 46.3% and 84.2% ($\chi^2 = 5.644$, $P = 0.018$), respectively. Univariate analysis showed that second-generation TKI could improve OS ($HR = 0.126$, 95% CI 0.017–0.939, $P = 0.043$). Multiple factors analysis showed that second-generation TKI ($HR = 0.267$, 95% CI 0.081–0.873, $P = 0.029$) and MMR before transplantation ($HR = 0.496$, 95% CI 0.254–0.968, $P = 0.040$) were good independent prognostic factors of EFS. **Conclusions** There was significant difference in the efficacy of second-generation TKI and first-generation TKI for Ph⁺ ALL patients treated by allo-HSCT. First-line administration of second-generation TKI showed better efficacy than that of first-generation TKI for Ph⁺ ALL patients.

【Key words】 Tyrosine kinase inhibitor; Hematopoietic stem cell transplantation, allogeneic; Philadelphia chromosome; Leukemia

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81370626); National High-tech R&D Program of China (863 Program) (2012AA02A505); Jiangsu Province's Key Medical Center (ZX201102); Project Funded by the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (PAPD)

Ph⁺急性淋巴细胞白血病(Ph⁺ ALL)在成人ALL患者中占25%~30%,在50岁以上ALL患者中占43%^[1]。既往Ph⁺ ALL患者预后极差,早期复发率高,单纯化疗长期生存率不超过10%,行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)长期生存率也仅为30%~35%^[2]。一代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)甲磺酸伊马替尼明显改善了Ph⁺ ALL患者的预后^[3-4]。二代TKI尼洛替尼与达沙替尼因具有更强的抗BCR-ABL及ABL激酶区突变能力而应用于慢性髓性白血病(CML)及Ph⁺ ALL的治疗。但目前研究结果仅证实二代TKI对伊马替尼耐药患者具有明显优势,对初诊Ph⁺ ALL患者是否有优势暂无定论^[5-7]。本研究中,我们回顾性分析行allo-HSCT的Ph⁺ ALL患者的临床、形态学与分子学特征及TKI使用情况,比较一线应用一代TKI与二代TKI疗效是否存在差异。

病例与方法

1. 研究对象:以2011年6月至2015年12月在苏州大学附属第一医院行allo-HSCT的76例Ph⁺ ALL患者为研究对象。入组标准:美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分<2分,重要脏器功能良好。

2. 诊断依据:诊断符合文献[8]标准,根据骨髓细胞形态学、免疫表型分析、细胞遗传学、分子生物学(MICM)进行诊断分型。骨髓细胞形态分析参考NCCN2012建议,原始幼稚淋巴细胞>0.200诊断为ALL。免疫表型分析采用FACS Calibur型流式细胞仪(美国Becton Dickinson公司产品)检测白血病细

胞表面抗原表达水平。对于免疫表型分析提示B细胞ALL的患者,立即行FISH以快速辅助诊断。采用R显带技术进行染色体核型分析,按《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN)(2013)》描述核型异常。对于染色体核型分析正常或因分裂相少无法确定核型的患者,采用多重巢式PCR检测BCR-ABL融合基因以确定Ph⁺ ALL的诊断。采用RQ-PCR法确定BCR-ABL融合基因拷贝数,通过对ABL激酶区216AA-540AA行一代测序检测ABL激酶区突变。

3. 化疗方案:全部76例患者均接受BDH ALL2000/02治疗方案诱导治疗,即联合长春地辛或长春新碱、去甲氧柔红霉素或柔红霉素、环磷酰胺、地塞米松或泼尼松为主的诱导化疗方案,加或不加左旋门冬酰胺酶或培门冬酶。

4. TKI治疗及分组:FISH检查确诊Ph⁺ ALL后1周内联合TKI治疗,部分患者因粒细胞缺乏和(或)感染而将TKI治疗推迟至诱导治疗后或第1次巩固治疗时。按起始应用TKI类型进行分组,若起始TKI为伊马替尼则归入一代TKI组,后续因伊马替尼不耐受(1例)或ABL激酶区突变(3例)更换为二代TKI的患者仍归入一代TKI组。若起始TKI为尼洛替尼或达沙替尼则归入二代TKI组。其中一代TKI组57例,二代TKI组19例(尼洛替尼10例,达沙替尼9例)。两组患者移植前均未应用三代TKI,移植后TKI应用情况不限定。TKI剂量:伊马替尼400~600 mg/d,尼洛替尼600~800 mg/d,达沙替尼100~140 mg/d,巩固及维持治疗期间持续口服TKI

直至allo-HSCT。

5. 移植情况:预处理采用改良白消安(BU)/环磷酰胺(CY)或全身照射(TBI)/CY方案。供者来源包括同胞全相合、无关全相合及单倍体相合供者。造血干细胞采集自外周血和(或)骨髓,单个核细胞输注量为 $(6\sim 8)\times 10^8/\text{kg}$, $\text{CD}34^+$ 细胞输注量为 $(2\sim 4)\times 10^6/\text{kg}$ 。粒系重建定义为外周血ANC持续 $3\text{ d} > 0.5 \times 10^9/\text{L}$,巨核系重建定义为脱离血小板输注且外周血PLT持续 $7\text{ d} > 20 \times 10^9/\text{L}$ 。移植物抗宿主病(GVHD)预防:同胞全相合移植采用长程环孢素A(CsA)联合甲氨蝶呤(MTX)方案;无关全相合移植、单倍体相合移植采用长程CsA联合霉酚酸酯(MMF)、MTX及抗胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)方案。采用MTX联合地塞米松鞘注预防中枢神经系统侵犯。

6. 疗效评价标准及随访:形态学完全缓解(CR)与复发的定义参照文献[8]。主要分子学反应(MMR)定义为BCR-ABL拷贝数较基线下降3个对数级。随访截止日期为2017年2月24日,中位随访20(4~59)个月,其中一代TKI组中位随访23(4~59)个月,二代TKI组中位随访19(13~49)个月。6例患者失访,均为一代TKI组。因失访者较少故行生存分析时未剔除而计入删失,计算至末次随访日。诱导、巩固治疗后及移植前后复查骨髓象,行细胞形态学、BCR-ABL拷贝数检查以评估疗效。疾病进展者检测ABL激酶区突变。总生存(OS)时间指自确诊日期至患者任何原因死亡或末次随访日;无事件生存(EFS)时间指自达CR至血液学复发或死亡日,无上述事件发生者计算至末次随访日。

7. 统计学处理:应用SPSS 23.0软件进行统计分析。计量资料以中位数(范围)表示,采用Mann-Whitney *U*检验进行比较;分类资料以例(百分比)表示,采用卡方检验或Fisher精确概率法进行比较。Kaplan-Meier法进行生存分析,并采用Log-rank检验进行组间比较。采用Cox风险模型进行OS、EFS的单因素及多因素分析,单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:76例 Ph^+ ALL患者中,男46例,女30例,中位年龄30(14~55)岁。初诊时中位WBC $46.6(1\sim 650)\times 10^9/\text{L}$ 。56例患者有染色体核型分析结果,其中正常核型12例(21.4%),单纯 Ph^+ 23例

(41.1%), Ph^+ 伴附加染色体异常21例(37.5%)。76例患者诊断至移植中位时间为3(2~14)个月,其中一代TKI组为3(2~14)个月,二代TKI组为5(2~8)个月。同胞全相合移植23例(30.3%),无关全相合移植16例(21.0%),单倍体相合移植37例(48.7%)。76例患者中73例(96.1%)获得粒系、巨核系重建。2例一代TKI组患者造血重建不理想,分别在移植后3个月和4个月死于感染并发症;1例一代TKI组患者于移植后1周内因感染性休克死亡,无法评估造血重建情况。一代TKI组与二代TKI组患者在年龄、性别、初诊时WBC、染色体核型、诊断至移植时间、移植类型、预处理方案等方面差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05)(表1)。

2. TKI开始治疗时间:76例患者中65例(85.5%)诱导治疗期即开始TKI治疗,11例(14.5%)诱导治疗结束或第1次巩固治疗时开始TKI治疗。一代TKI组诱导期开始TKI治疗者49例(86.0%),二代TKI组诱导期开始TKI治疗者16例(84.2%),差异无统计学意义($P = 1.000$)。

3. 诱导治疗4周形态学与分子学缓解情况比较:全部76例患者形态学完全缓解(CR)率为93.4%(71例),其中一代TKI组为93.0%(53/57),二代TKI组为94.7%(18/19),差异无统计学意义($P = 1.000$);完成有效BCR-ABL拷贝数检测者65例,29例(44.6%)获得MMR,其中一代TKI组MMR率为46.0%(23/50),二代TKI组为40.0%(6/15),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.169, P = 0.681$)。

4. 移植前状态比较:移植前10例(13.0%)患者复发,其中一代TKI组8例(14.0%)复发,二代TKI组2例(10.5%)复发($P = 1.000$)。其中ABL激酶区突变7例,占总样本量的9.2%(7/76),其中一代TKI组5例(8.8%)、二代TKI组2例(10.5%)($P = 1.000$)。一代TKI组5例移植前ABL激酶区突变患者中,2例同时伴T315I、E255K突变,1例同时伴V229A、I314N突变,1例为单独E255K突变,1例因E255K突变改用达沙替尼治疗,后疾病再次进展并同时出现T315I、Q252H突变。二代TKI组2例患者均仅伴T315I突变。76例患者移植前MMR率为57.9%(44/76),其中一代TKI组MMR率为54.4%(31/57),二代TKI组为68.4%(13/19),差异无统计学意义($\chi^2 = 1.152, P = 0.283$)。

5. 不良反应与并发症:血液学不良反应:移植前一代TKI组30例(52.6%)患者外周血 $\text{ANC} \leq 0.01 \times 10^9/\text{L}$,二代TKI组11例(57.9%)患者外

表1 一线应用一代与二代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)Ph⁺急性淋巴细胞白血病异基因造血干细胞移植患者临床特征比较

临床特征	一代TKI组 (57例)	二代TKI组 (19例)	统计量	P值
年龄[岁, M(范围)]	30(14~55)	29(15~55)	-0.570(z值)	0.569
性别[例(%)]			1.836(χ^2 值)	0.175
男	32(56.1)	14(73.7)		
女	25(43.9)	5(26.3)		
初诊时WBC[$\times 10^9/L$, M(范围)]	46.6(1~650)	34(5~415)	-0.116(z值)	0.908
染色体核型[例(%)]			1.144(χ^2 值)	0.766
正常核型	9(15.8)	3(15.8)		
单纯Ph ⁺	18(31.6)	5(26.3)		
Ph ⁺ 伴附加染色体异常	14(24.6)	7(36.8)		
不确定	16(28.0)	4(21.1)		
诊断至移植时间[月, M(范围)]	3(2~14)	5(2~8)	-0.948(z值)	0.343
移植类型[例(%)]			0.212(χ^2 值)	0.900
同胞全相合移植	18(31.6)	5(26.3)		
无关全相合移植	12(21.0)	4(21.1)		
单倍体相合移植	27(47.4)	10(52.6)		
预处理方案[例(%)]				0.594
BU/CY	54(94.7)	17(89.5)		
TBI/CY	3(5.3)	2(10.5)		

注: BU:白消安;CY:环磷酰胺;TBI:全身照射

周血ANC $\leq 0.01 \times 10^9/L$;两组外周血PLT $\leq 10 \times 10^9/L$ 患者分别为12例(21.0%)和4例(21.0%)。非血液学不良反应:一代TKI组依次为转氨酶升高(8例)、血肌酐升高(3例)、腹泻(2例)、胆红素升高(1例)、皮疹(1例);二代TKI组依次为胆红素升高(6例,均为尼洛替尼组患者)、转氨酶升高(3例)、腹泻(3例)、血肌酐升高(1例)。感染:一代TKI组17例(28.8%)发生感染,其中单纯肺部感染6例,单纯肛周感染5例,单纯血流感染4例,1例合并肺部感染和肛周感染,1例合并肺部感染和血流感染;二代TKI组12例(63.1%)发生感染,其中单纯肺部感染3例,单纯肛周感染2例,单纯血流感染4例,1例合并肺部感染和肛周感染,2例合并肺部感染和血流感染。不良反应及感染经对症治疗后均获控制。

6. 生存分析:截至末次随访,一代TKI组2年OS及EFS率分别为62.0%、46.3%;二代TKI组2年OS及EFS率分别为94.7%、84.2%。两组中位OS时间均未达到,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.765, P = 0.016$)。一代TKI组的中位EFS时间为19.4(95%CI 4.6~34.2)个月,二代TKI组中位EFS时间未达到,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.644, P = 0.018$)(图1)。

7. 预后影响因素分析:纳入年龄(≥ 40 岁/ < 40 岁)、初诊时WBC($\geq 30 \times 10^9/L$ / $< 30 \times 10^9/L$)、是否伴附加染色体异常、移植类型(无关全相合移植/同

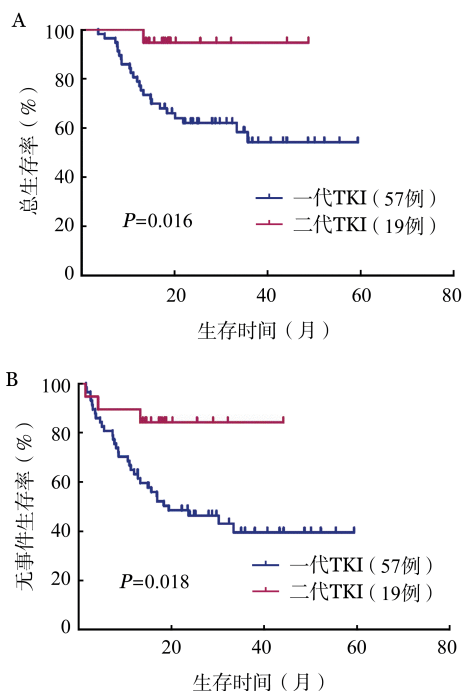


图1 一线应用一代与二代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)Ph⁺急性淋巴细胞白血病异基因造血干细胞移植患者总生存(A)与无事件生存(B)比较

胞全相合移植/单倍体相合移植)、预处理方案(BU/CY/TBI/CY)、诱导治疗4周是否获得CR、诱导治疗4周是否获得MMR、移植前是否获得MMR、是

否为二代TKI等因素对OS及EFS的影响分别进行单因素分析,结果见表2,仅二代TKI($HR = 0.126$, $95\%CI 0.017 \sim 0.939$, $P = 0.043$)对OS的影响有意义,其余因素均无统计学意义(P 值均 > 0.1),无法进行多因素分析;而诱导治疗4周是否获得CR、移植前是否获得MMR、是否二代TKI是EFS的影响因素,进一步纳入Cox多因素模型分析,结果示二代TKI($HR = 0.267$, $95\%CI 0.081 \sim 0.873$, $P = 0.029$)和移植前获得MMR($HR = 0.496$, $95\%CI 0.254 \sim 0.968$, $P = 0.040$)是EFS的独立预后良好因素,而诱导治疗4周获得CR($HR = 0.542$, $95\%CI 0.186 \sim 1.580$, $P = 0.262$)并非EFS的独立预后因素。

讨 论

伴随伊马替尼的临床应用,Ph⁺ALL患者的疗效及生存情况得到明显改善,对于有移植条件的患者,TKI联合化疗并序贯allo-HSCT不失为最佳方案,且同胞全相合移植、无关全相合移植以及单倍体相合移植疗效相当^[9-10]。本研究结果显示,伊马替尼联合化疗治疗Ph⁺ALL患者的4周CR率可达93.0%,联合allo-HSCT 2年OS及EFS率分别为62.0%及46.3%。

二代TKI尼洛替尼和达沙替尼在抑制BCR-ABL活性方面分别较伊马替尼增强20~50倍和325倍^[11-12],且对伊马替尼耐药的绝大多数突变(T315I除外)均有活性,对于单纯化疗的Ph⁺ALL患者,长期应用二代TKI有可能获得更好的血液学及分子学缓解^[13-14]。既往我院的相关研究也表明二代TKI治疗Ph⁺ALL及CML具有良好的疗效及安

全性^[15]。

国内外既往研究均表明,移植前获得MMR是移植后预后良好的重要影响因素^[16-17],我们的结果与之类似,移植前获得MMR是EFS的独立预后良好因素($HR = 0.496$, $95\%CI 0.254 \sim 0.968$, $P = 0.040$)。本研究中一代和二代TKI患者移植前MMR率分别为54.4%和68.4%,虽差异无统计学意义,但二代TKI组MMR率还是高于一代TKI组,今后可进一步增加样本量验证二代TKI是否有更好的预后。生存分析也提示二代TKI组的OS、EFS时间均优于一代TKI组。这与二代TKI较一代TKI对BCR-ABL具有更强的抑制活性相符。

既往北京大学人民医院的大样本研究表明,在中国CML人群中,服用TKI最常见不良反应依次为水肿、乏力、胃肠道不适、面部颜色改变、肌肉痉挛、皮疹、肝功能异常、体重增加和血细胞计数降低,其中一代TKI更容易伴发水肿,二代TKI尼洛替尼更易发生皮疹和肝功能异常,达沙替尼更易发生严重的血小板减少^[18]。本研究对象为Ph⁺ALL患者,TKI需结合高频率化疗使用,因此不良反应的发生情况与CML患者不尽一致。本研究显示一代与二代TKI患者均伴随较深程度的骨髓抑制,两组分别有52.6%和57.9%的患者外周血ANC $\leq 0.01 \times 10^9/L$,提示Ph⁺ALL患者TKI联合化疗时需密切监测血常规,并做好感染预防工作。两组分别有28.8%和63.1%的患者发生感染,二代TKI组略高,但经抗感染治疗后均好转。此外,二代TKI组中胆红素升高患者较多,且均为尼洛替尼组,提示对于肝功能不佳的Ph⁺ALL患者,应用尼洛替尼时应注意监测胆

表2 76例Ph⁺急性淋巴细胞白血病患者总生存(OS)及无事件生存(EFS)影响因素分析

因素	OS		EFS	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
年龄(≥ 40 岁/ < 40 岁)	1.027(0.439~2.404)	0.951	0.860(0.421~1.757)	0.680
白细胞计数($\geq 30 \times 10^9/L$ / $< 30 \times 10^9/L$)	1.367(0.579~3.224)	0.476	1.432(0.708~2.895)	0.317
是否伴附加染色体异常	1.159(0.785~1.172)	0.458	1.218(0.875~1.696)	0.242
移植类型				
无关全相合移植	1		1	
同胞全相和移植	0.353(0.091~1.363)	0.131	0.550(0.150~2.021)	0.550
单倍体相合移植	0.370(0.109~1.254)	0.110	0.365(0.109~1.226)	0.365
预处理方案(BU/CY与TBI/CY比较)	1.215(0.284~5.195)	0.793	2.353(0.822~6.736)	0.111
诱导治疗4周是否获得CR	0.708(0.166~32.222.012)	0.640	0.356(0.125~1.012)	0.053
诱导治疗4周是否获得MMR	0.923(0.388~2.193)	0.855	0.746(0.356~1.563)	0.437
移植前是否获得MMR	0.737(0.330~1.645)	0.456	0.489(0.251~0.954)	0.036
是否为二代TKI	0.126(0.017~0.939)	0.043	0.263(0.080~0.861)	0.027

注:BU:白消安;CY:环磷酰胺;TBI:全身照射;CR:完全缓解;MMR:主要分子生物学反应;TKI:酪氨酸激酶抑制剂

红素水平,并做好肝功能保护。

综上所述,本研究结果提示TKI联合化疗并序贯allo-HSCT治疗Ph⁺ALL患者时,一线应用二代TKI的疗效优于一代TKI。但鉴于本研究为回顾性研究,且二代TKI组病例数较少,随访时间较短,因此本研究结论尚需大样本的前瞻性研究进一步证实。

参考文献

- [1] Piccaluga PP, Paolini S, Martinelli G. Tyrosine kinase inhibitors for the treatment of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer*, 2007, 110 (6):1178-1186. DOI: 10.1002/cncr.22881.
- [2] Dombret H, Gabert J, Boiron JM, et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia-- results of the prospective multicenter LALA-94 trial [J]. *Blood*, 2002, 100 (7):2357-2366. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0704.
- [3] Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate [J]. *Blood*, 2004, 103 (12):4396-4407. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2958.
- [4] Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, et al. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2011, 25 (1):41-47. DOI: 10.1038/leu.2010.228.
- [5] Shimoni A, Leiba M, Schleming M, et al. Prior treatment with the tyrosine kinase inhibitors dasatinib and nilotinib allows stem cell transplantation (SCT) in a less advanced disease phase and does not increase SCT Toxicity in patients with chronic myelogenous leukemia and philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2009, 23 (1):190-194. DOI: 10.1038/leu.2008.160.
- [6] Benjamini O, Dumlaio TL, Kantarjian H, et al. Phase II trial of hyper CVAD and dasatinib in patients with relapsed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or blast phase chronic myeloid leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(3):282-287. DOI: 10.1002/ajh.23624.
- [7] Shimoni A, Volchek Y, Koren-Michowitz M, et al. Phase 1/2 study of nilotinib prophylaxis after allogeneic stem cell transplantation in patients with advanced chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer*, 2015, 121 (6): 863-871. DOI: 10.1002/cncr.29141.
- [8] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识 [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33 (9):789-792. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.09.028.
- [9] Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2015, 125(24):3711-3719. DOI: 10.1182/blood-2015-02-627935.
- [10] Gao L, Zhang C, Gao L, et al. Favorable outcome of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a multicenter study in Southwest China [J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8:90. DOI: 10.1186/s13045-015-0186-5.
- [11] Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl [J]. *Cancer Cell*, 2005, 7 (2):129-141. DOI: 10.1016/j.ccr.2005.01.007.
- [12] O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(11):4500-4505. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0259.
- [13] Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (24):2251-2259. DOI: 10.1056/NEJMoa0912614.
- [14] Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph⁺) acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2010, 116 (12):2070-2077. DOI: 10.1182/blood-2009-12-261586.
- [15] 余晓, 李彩霞, 吴小津, 等. 二代酪氨酸激酶抑制剂联合异基因造血干细胞移植治疗Ph染色体阳性白血病 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35 (2):129-133. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.02.015.
- [16] Lee S, Kim DW, Cho BS, et al. Impact of minimal residual disease kinetics during imatinib-based treatment on transplantation outcome in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2012, 26 (11): 2367-2374. DOI: 10.1038/leu.2012.164.
- [17] 万玉玲, 王迎, 刘兵城, 等. 真实世界中伊马替尼在BCR-ABL阳性急性淋巴细胞白血病中的应用 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37 (10):886-891. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.014.
- [18] 于露, 汪海波, 江倩. 中国慢性髓性白血病慢性期患者报告的酪氨酸激酶抑制相关不良反应及其对日常生活的影响研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(11):929-935. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.11.001.

(收稿日期:2017-06-14)

(本文编辑:刘爽)