

自体与同胞全相合造血干细胞移植 治疗Ph⁺急性淋巴细胞白血病的疗效比较

吕梦楠 姜尔烈 何祎 杨栋林 马巧玲 庞爱明 翟卫华 魏嘉璘 黄勇
张桂新 张荣莉 冯四洲 韩明哲

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),实验血液学国家重点
实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,天津 300020

通信作者:张荣莉,Email:zhangrongli@ihcams.ac.cn

【摘要】 目的 比较自体造血干细胞移植(auto-HSCT)和同胞全相合造血干细胞移植(MSD-HSCT)治疗费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Ph⁺ ALL)的疗效,为患者移植方式的选择提供依据。**方法** 回顾性总结2008年1月至2017年12月于中国医学科学院血液病医院行 auto-HSCT(31例)及 MSD-HSCT(47例)的78例 Ph⁺ ALL 患者的临床特征,比较不同移植方式患者的总生存(OS)率、无白血病生存(LFS)率、累积复发率(CIR)及非复发死亡率(NRM),并观察是否3个月内实现完全分子学缓解并持续至移植(s3CMR)条件下不同移植方式对预后的影响。**结果** auto-HSCT组、MSD-HSCT组粒细胞植入的中位时间分别为12(10~29)d、14(11~24)d($P=0.006$),血小板植入的中位时间分别为17.5(10~62)d、17(10~33)d($P=0.794$)。MSD-HSCT组中,II~IV度和III~IV度急性移植抗宿主病(GVHD)的发生率分别为27.7%(13/47)和8.5%(4/47),局限型和广泛型慢性GVHD的发生率为17.0%(8/47)和12.8%(6/47)。auto-HSCT组、MSD-HSCT组3年CIR、NRM、LFS率差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。在达到s3CMR的44例患者中,auto-HSCT组和MSD-HSCT组的3年OS率[(84.0±8.6)%对(78.0±8.7)%, $P=0.612$]、LFS率[(70.3±10.3)%对(68.2±10.1)%, $P=0.970$]、CIR[(24.9±10.0)%对(14.4±8.0)%, $P=0.286$]和NRM[(4.7±4.7)%对(17.4±8.1)%, $P=0.209$]差异均无统计学意义;未达到s3CMR的34例患者中,auto-HSCT组与MSD-HSCT组相比,3年CIR明显升高[(80.0±14.7)%对(39.6±10.9)%, $P=0.057$]。**结论** 对于化疗后达s3CMR的Ph⁺ ALL患者,auto-HSCT是一种有效的巩固治疗选择,与MSD-HSCT疗效相当;对于未达到s3CMR的患者,MSD-HSCT复发率更低。

【关键词】 费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病; 异基因造血干细胞移植; 自体造血干细胞移植; 完全分子学缓解

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.05.003

Comparison of autologous versus matched sibling donor stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia

Lyu Mengnan, Jiang Erlic, He Yi, Yang Donglin, Ma Qiaoling, Pang Aiming, Zhai Weihua, Wei Jialin, Huang Yong, Zhang Guixin, Zhang Rongli, Feng Sizhou, Han Mingzhe

Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Zhang Rongli, Email: zhangrongli@ihcams.ac.cn

【Abstract】 Objective To compare the efficacy of autologous HSCT (auto-HSCT) with matched sibling donor (MSD) HSCT in Ph⁺ ALL and provide a basis for the choice of transplantation method. **Methods** We retrospectively investigated the outcomes of 78 adult patients with Ph⁺ ALL who underwent auto-HSCT ($n=31$) and MSD-HSCT ($n=47$) in Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, from January 2008 to December 2017. The overall survival (OS) rate, leukemia-free survival (LFS) rate, cumulative incidence of relapse (CIR) rate, nonrelapse mortality (NRM) rate, and the impact of achievement of complete molecular response (CMR) within 3 months and sustaining CMR up to transplantation (s3CMR) on transplantation method were explored. **Results** The median time of neutrophil and platelet reconstitution in auto-HSCT and MSD-HSCT groups were 12 (10 - 29) days vs

14 (11 - 24) days ($P=0.006$) and 17.5 (10 - 62) days vs 7 (10 - 33) days ($P=0.794$), respectively. In the MSD-HSCT group, the incidence of II - IV and III - IV acute graft-versus-host disease (GVHD) was 27.7% (13/47) and 8.5% (4/47), respectively. The incidence of limited and extensive chronic GVHD was 17.0% (8/47) and 12.8% (6/47), respectively. The estimated CIR, NRM, LFS, and OS at 3 years were not significantly different between auto-HSCT and MSD-HSCT groups ($P>0.05$). For 44 patients who achieved s3CMR, 3-year OS [(84.0±8.6)% vs (78.0±8.7)%], LFS [(70.3±10.3)% vs (68.2±10.1)%], CIR [(24.9±10.0)% vs (14.4±8.0)%], and NRM [(4.7±4.7)% vs (17.4±8.1)%] of the auto-HSCT and MSD-HSCT groups were not significantly different. However, for 34 patients who did not reach s3CMR, 3-year cumulative relapse rate of patients in the auto-HSCT group was significantly higher than MSD-HSCT group [(80.0±14.7)% vs (39.6±10.9)%], $P=0.057$].

Conclusions auto-HSCT with maintenance therapy after HSCT appears to be an attractive treatment option for patients with Ph⁺ ALL especially for those with s3CMR maintained up to transplantation. For non-s3CMR patients, allogeneic transplantation may be more effective from lower relapse.

【Key words】 Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia; Allogeneic stem cell transplantation; Autologous stem cell transplantation; Complete molecular response

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.05.003

成人费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Ph⁺ ALL)是一组高危白血病亚型^[1-2]。近年来,得益于酪氨酸激酶抑制剂(TKI)联合化疗的应用,Ph⁺ ALL患者的完全缓解(CR)率大幅提高^[3],目前,异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)仍然是此类患者的标准巩固治疗方案^[4-6]。欧洲血液和骨髓移植学会(EBMT)急性白血病工作组的一项分析表明,对于能够获得首次完全分子学缓解(CMR)的患者,清髓性自体造血干细胞移植(auto-HSCT)和allo-HSCT的疗效相当^[7]。此外,法国的一项研究已经建议将auto-HSCT作为低水平微小残留病(MRD)患者的治疗方案^[8]。因此,对那些没有合适供者的Ph⁺ ALL患者来说,auto-HSCT联合TKI不失为一种行之有效的巩固治疗方案。本研究中,我们回顾性分析了本院接受auto-HSCT及同胞全相造血干细胞移植(MSD-HSCT)Ph⁺ ALL患者的临床资料,比较两种移植方式的疗效,为此类患者移植方式的选择提供参考。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析2008年1月至2017年12月本院行auto-HSCT或MSD-HSCT的78例Ph⁺ ALL患者临床资料。入选标准:①15~65岁;②根据WHO标准诊断为Ph⁺ ALL;③造血干细胞移植前均接受TKI治疗;④移植时达到CR状态;⑤行清髓性预处理。

2. 移植前化疗联合TKI治疗:所有78例Ph⁺ ALL患者均接受VDCP标准诱导方案化疗:长春新碱1.4 mg·m⁻²·d⁻¹(最大剂量2 mg/d),第1、8、15、22天;柔红霉素45 mg·m⁻²·d⁻¹,第1~3天和第15~

17天;环磷酰胺750 mg·m⁻²·d⁻¹,第1、8天;泼尼松1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,第1~28天^[9]。患者一旦检测出费城染色体或BCR/ABL融合基因,立即加用伊马替尼400~600 mg/d或达沙替尼100~120 mg/d或尼洛替尼600~800 mg/d。患者获得血液学缓解后进入巩固治疗阶段,主要包括以下几种方案:①VDCP(同诱导化疗);②大剂量甲氨蝶呤(2 g·m⁻²·d⁻¹,第1天);③CAM(环磷酰胺750 mg·m⁻²·d⁻¹,第1、15天;阿糖胞苷200 mg·m⁻²·d⁻¹,第1~3天、第8~10天;6-巯基嘌呤60 mg·m⁻²·d⁻¹,第1~7天);④DOAME(地塞米松0.15 mg·kg⁻¹·d⁻¹,第1~5天;长春新碱1.4 mg·m⁻²·d⁻¹,最大剂量2 mg/d,第1天;阿糖胞苷2 g·m⁻²·d⁻¹,第1~3天;米托蒽醌8 mg·m⁻²·d⁻¹,第2、3天;依托泊苷0.1 g/d,第3~5天)。所有患者达到CR后均行鞘内化疗6~8次以预防中枢神经系统白血病。TKI持续应用到移植预处理前2周。

3. 造血干细胞的动员和采集:HLA相合同胞供者G-CSF 5~10 μg·kg⁻¹·d⁻¹动员5~6 d后应用血细胞单采机采集外周血干细胞(PBSC)。27例auto-HSCT组患者在接受DOAME方案化疗后应用G-CSF动员并采集自体外周血干细胞,4例患者在自体外周血干细胞动员采集不足(2个采集日内CD34⁺细胞低于1×10⁶/kg)后,采集患者骨髓造血干细胞。

4. 移植方式:75例患者采用了包含全身照射(TBI)的清髓性预处理:TBI(7 Gy, -7 d或3.3 Gy, -9 d~-7 d)、环磷酰胺(40 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -6、-5 d)、氟达拉滨(30 mg·m⁻²·d⁻¹, -4 d~-2 d)和阿糖胞苷(2 g·m⁻²·d⁻¹, -4 d~-2 d)。其余3例接受以白消安为基础的清髓性预处理,其中TBI替换为白消安

3.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -9 d ~ -7 d, 余不变。auto-HSCT组输注单个核细胞、CD34⁺细胞中位数分别为5.38 (1.32 ~ 22.00) × 10⁸/kg、2.45 (1.44 ~ 6.09) × 10⁶/kg, MSD-HSCT组输注单个核细胞、CD34⁺细胞中位数分别为8.00 (2.00 ~ 16.00) × 10⁸/kg、2.67 (1.30 ~ 6.06) × 10⁶/kg。

5. 移植物抗宿主病(GVHD)预防(MSD-HSCT患者):环孢素A(1 mg·kg⁻¹·d⁻¹)联合短疗程甲氨蝶呤(MTX, 15 mg/m², +1 d; 10 mg·m⁻²·d⁻¹, +3, +6 d); GVHD分级采用美国西雅图标准^[10-11], 糖皮质激素为GVHD一线治疗方案。

6. 造血干细胞移植后的维持治疗:auto-HSCT患者在造血重建后(WBC ≥ 3 × 10⁹/L、PLT ≥ 50 × 10⁹/L)接受以TKI为基础的维持治疗,具体方案为:①TKI联合VP或VDP或VIP(长春新碱1.4 mg/m²第1、8天+泼尼松1 mg·kg⁻¹·d⁻¹第1~14天±柔红霉素20~30 mg·m⁻²·d⁻¹或去甲氧柔红霉素6 mg·m⁻²·d⁻¹第1、8天);②TKI联合MM方案(MTX 15~20 mg·m⁻²·d⁻¹, 第1、8天; 6-巯基嘌呤50~75 mg·m⁻²·d⁻¹, 第1~14天)。2个方案交替进行,持续1~1.5年。MSD-HSCT患者移植后未进行常规维持治疗,移植后定期监测白血病MRD及供者嵌合度,一旦出现MRD转阳,立即给予TKI治疗;连续2次MRD阳性或出现白血病血液学复发,即按照移植后复发处理:减停免疫抑制剂、加用TKI、供者淋巴细胞输注(联合或不联合化疗)等。

7. 定义:CMR定义为骨髓样本中BCR-ABL定量低于RT-PCR的检测极限(<0.01%, 我院能检测到白血病细胞的残留数量为0.003 2%)。s3CMR定义为在治疗后3个月内达到CMR且持续至移植。粒细胞植入:中性粒细胞绝对计数>0.5 × 10⁹/L连续3 d。血小板植入:血小板计数>20 × 10⁹/L连续7 d且脱离血小板输注。总生存(OS)时间:从移植日开始至死亡或末次随访时间。无白血病生存(LFS)时间:从移植日开始至白血病复发或末次随访时间。非复发死亡时间:从移植日到非复发死亡时间或末次随访时间。复发:骨髓涂片、形态学检查、白血病细胞>5%或髓外浸润或分子学检测阳性。

8. 随访:随访截止到2018年7月30日,随访资料来源于住院病历、门诊病历及电话随访记录。评价患者移植相关并发症的发生情况,OS、LFS及复发等指标。存活患者的中位随访时间为47(9~105)个月。8例(10.3%)患者失访,生存时间按照末次随访日期计算。

9. 统计学处理:采用SPSS 22.0及R 3.5.1软件进行数据分析。连续变量采用Mann-Whitney *U*检验进行比较;分类变量采用卡方检验或Fisher精确概率法进行比较。通过Kaplan-Meier法进行生存分析,并采用Log-rank检验比较组间差异。复发、非复发死亡采用竞争风险模型分析,Gray检验比较组间差异。

结 果

1. 患者基本临床特征:本研究共纳入78例Ph⁺ ALL患者,包括31例auto-HSCT患者和47例MSD-HSCT患者(见表1)。与MSD-HSCT组相比,auto-HSCT组移植前达CMR的比例更高(93.5%对70.2%, *P* = 0.027)。auto-HSCT组确诊至移植的中位时间为9(5~20)个月,MSD-HSCT组为7(3~35)个月(*P* < 0.001)。auto-HSCT组的中位巩固化疗疗程数为5(3~10)个而MSD-HSCT组为4(3~18)个(*P* < 0.001)。两组在性别、年龄、移植前状态、WBC、PLT、染色体核型、BCR-ABL类型和s3CMR方面差异均无统计学意义。本研究中74例患者仅服用一种TKI,其余4例相继服用了两种TKI。在仅应用一种TKI的患者中,服用伊马替尼后达CMR的患者比例为76.4%(42/55),服用达沙替尼/尼洛替尼后达CMR的患者比例为89.5%(17/19)(*P* = 0.371);伊马替尼组达s3CMR的比例为50.9%(28/55),达沙替尼/尼洛替尼组达s3CMR的比例为73.7%(14/19)(*P* = 0.084)。

2. 造血重建和GVHD:所有患者均获得造血重建。auto-HSCT组、MSD-HSCT组粒细胞植入的中位时间分别为12(10~29)d、14(11~24)d(*P* = 0.006),血小板植入的中位时间分别为17.5(10~62)d、17(10~33)d(*P* = 0.794)。在MSD-HSCT组中,II~IV度和III~IV度急性GVHD的发生率分别为27.7%(13/47)和8.5%(4/47),局限型和广泛型慢性GVHD的发生率为17.0%(8/47)和12.8%(6/47)。auto-HSCT组造血重建后开始维持治疗,总疗程为1~1.5年,共进行12~15个疗程的维持化疗。

3. 随访情况:所有患者的中位随访时间为移植后29(3~105)个月。auto-HSCT组和MSD-HSCT组移植后3年OS率分别为(71.8 ± 8.5)%、(74.1 ± 6.5)%(*P* = 0.919),3年LFS率分别为(51.1 ± 9.7)%、(55.8 ± 7.5)%(*P* = 0.803)。截止随访终点,auto-HSCT组中有41.9%(13/31)的患者在移植后复

表1 auto-HSCT与MSD-HSCT组费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病患者临床特征比较

临床特征	auto-HSCT组 (31例)	MSD-HSCT组 (47例)	P值
性别[例(%)]			0.091
男	23(74.2)	26(55.3)	
女	8(25.8)	21(44.7)	
年龄[例(%)]			0.284
<40岁	19(61.3)	23(48.9)	
≥40岁	12(38.7)	24(51.1)	
初诊时WBC [×10 ⁹ /L, M(范围)]	15.70 (1.30~370.19)	36.47 (0.59~530.83)	0.097
初诊时PLT [×10 ⁹ /L, M(范围)]	31 (10~206)	36 (2~159)	0.837
初诊时染色体核型[例(%)] ^a			0.887
t(9;22)	22(71.0)	29(72.5)	
附加染色体核型	9(29.0)	11(27.5)	
初诊时BCR-ABL类型[例(%)]			0.598
P190	25(80.7)	31(65.9)	
P210	5(16.1)	13(27.7)	
P190+P210	1(3.2)	2(4.3)	
不典型	0(0.0)	1(2.1)	
移植前是否达CMR[例(%)]			0.027
是	29(93.5)	33(70.2)	
否	2(6.5)	14(29.8)	
是否达s3CMR[例(%)]			0.101
是	21(67.7)	23(48.9)	
否	10(32.3)	24(51.1)	
干细胞来源[例(%)]			0.022
外周血	27(87.1)	47(100.0)	
骨髓	1(3.2)	0(0.0)	
外周血+骨髓	3(9.7)	0(0.0)	
移植前状态[例(%)]			1.000
CR ₁	29(93.5)	44(93.6)	
CR ₂	2(6.5)	3(6.4)	
确诊至移植时间 [月, M(范围)]	9(5~20)	7(3~35)	<0.001
移植前化疗疗程 [个, M(范围)]	5(3~10)	4(3~18)	<0.001

注:auto-HSCT:自体造血干细胞移植;MSD-HSCT:同胞全相合造血干细胞移植;CMR:完全分子学缓解;s3CMR:治疗3个月内实现CMR并持续至移植;CR₁:第一次完全缓解;CR₂:第二次完全缓解;^a7例MSD-HSCT无染色体核型资料

发,中位复发时间为5(2~31)个月;MSD-HSCT组中25.5%(12/47)患者复发,中位复发时间为6(2~29)个月;两组患者移植后3年累积复发率(CIR)分别为(45.7±9.9)%和(27.2±6.9)%(*P*=0.127)。全部78例患者中22例(28.2%)死亡,其中auto-HSCT组的死亡率为29%(9/31);8例患者因复发死亡,

1例死于感染;MSD-HSCT组死亡率为27.7%(13/47);5例因复发死亡,死于感染5例、死于GVHD 3例。MSD-HSCT组与auto-HSCT组患者3年累积非复发死亡率(NRM)分别为(17.0±5.5)%、(3.2±3.2)%(*P*=0.072)。

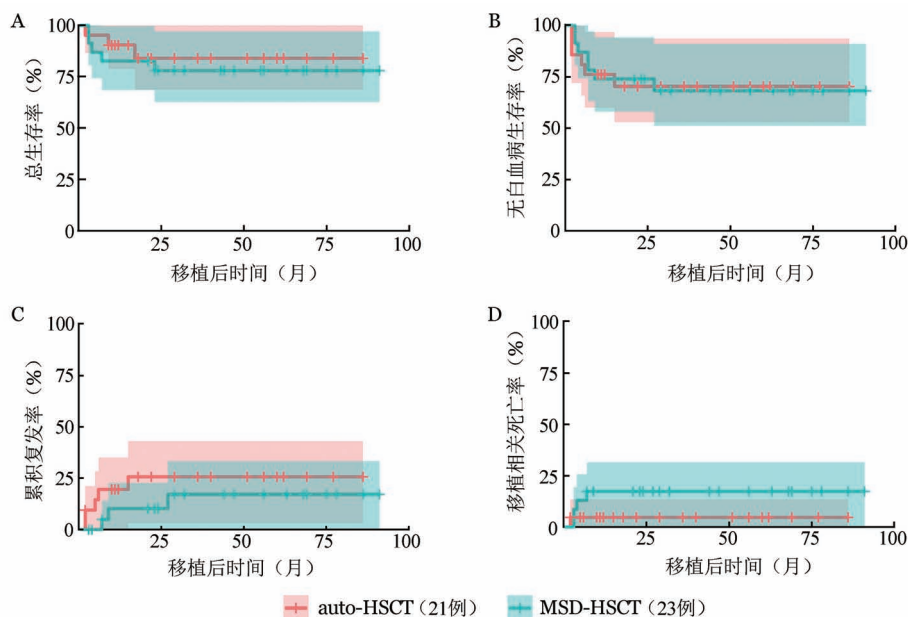
4. 是否达s3CMR对不同移植方式预后的影响:移植前44例患者达到s3CMR,34例未达s3CMR。在达到s3CMR的患者中,auto-HSCT组、MSD-HSCT组的3年OS率[(84.0±8.6)%对(78.0±8.7)%,*P*=0.612]、LFS率[(70.3±10.3)%对(68.2±10.1)%,*P*=0.970]、CIR[(24.9±10.0)%对(14.4±8.0)%,*P*=0.286]和NRM[(4.7±4.7)%对(17.4±8.1)%,*P*=0.209]差异均无统计学意义(图1);而未达到s3CMR的患者中,auto-HSCT组与MSD-HSCT组相比,3年CIR明显升高[(80.0±14.7)%对(39.6±10.9)%,*P*=0.057]、LFS率[(20.0±12.6)%对(43.7±10.7)%,*P*=0.344]和OS率[(40.0±15.5)%对(61.8±11.6)%,*P*=0.338]差异无统计学意义(图2)。

讨 论

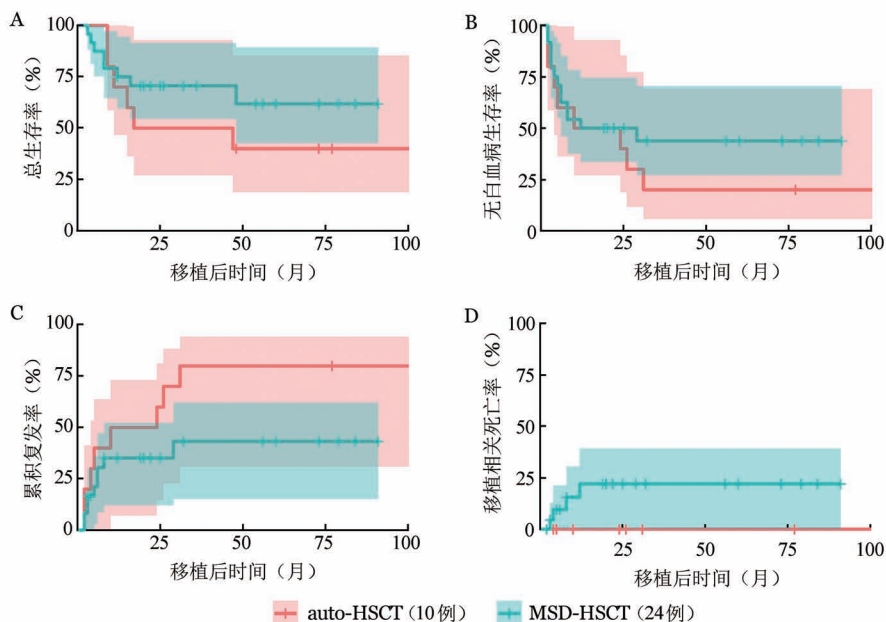
在过去的十余年中,Ph⁺ ALL患者的疗效由于TKI的应用而有了重大飞跃^[12-14]。伊马替尼联合化疗改善了疾病的缓解速度和深度,延长了缓解的持续时间^[15-17]。El Fakih等^[18]报道,伊马替尼的CMR率为28%~50%,达沙替尼的CMR率为45%~65%,普纳替尼的CMR率为78%。然而,目前allo-HSCT仍然是缓解后的标准巩固治疗^[19]。由于考虑到寻找合适供者的难度以及allo-HSCT的相关并发症,auto-HSCT有可能是一些患者可采取的替代治疗^[20]。Giebel等^[7]认为,TKI联合清髓性化疗的auto-HSCT有潜力治愈Ph⁺ ALL。随后的研究报告也指出auto-HSCT与同胞全合及无关全合造血干细胞移植疗效相当^[7-8,21]。因此,auto-HSCT对某些患者可能行之有效的。

在本组患者中,auto-HSCT组和MSD-HSCT组LFS和OS率差异无统计学意义,与MSD-HSCT组相比,auto-HSCT组NRM低、CIR高。我们将s3CMR定义为患者在治疗3个月内达到CMR且维持至移植。

为了更好地选择移植方式,我们根据s3CMR将患者分为不同的亚组。结果提示,对于达s3CMR患者,auto-HSCT组和MSD-HSCT组患者的3年LFS、OS率和CIR差异无统计学意义。但是,在未达



auto-HSCT:自体造血干细胞移植;MSD-HSCT:同胞全相造血干细胞移植;A:总生存;B:无白血病生存;C:累积复发;D:移植相关死亡
图1 治疗3个月内实现完全分子学缓解并持续至移植患者 auto-HSCT与MSD-HSCT后生存曲线比较



auto-HSCT:自体造血干细胞移植;MSD-HSCT:同胞全相造血干细胞移植;A:总生存;B:无白血病生存;C:累积复发;D:移植相关死亡
图2 未实现治疗3个月内完全分子学缓解并持续至移植患者 auto-HSCT与MSD-HSCT后生存曲线比较

s3CMR患者中, auto-HSCT组患者的3年CIR明显高于MSD-HSCT组。因此, s3CMR对疾病的预后和治疗反应的评估有很大影响。获得s3CMR的患者进行auto-HSCT也可获得与MSD-HSCT相似的疗效;但对于未达到s3CMR的患者, MSD-HSCT则可降低复发。需要强调的是, 在我们的研究中, auto-HSCT患者均接受了TKI联合化疗的维持治疗, 并持续了1~1.5年, 这是提高auto-HSCT的重要保障。

我们研究还提示了不同TKI对Ph⁺ ALL患者CMR的影响。应用二代TKI, 如达沙替尼或尼洛替尼联合化疗的患者, 在3个月内和移植前的CMR率都要高于应用伊马替尼联合化疗的患者。因此, 二代TKI联合化疗可能会像在慢性髓性白血病中的作用一样^[22-23], 更迅速、更深入地清除白血病克隆, 但也要重视二代TKI的不良反应。

综上所述, 我们的研究强调了CMR的速度和持续性, 在TKI时代, 对于那些s3CMR患者,

auto-HSCT是一种有效的治疗选择,移植后的维持化疗有利于降低白血病复发;对于未达s3CMR的患者,MSD-HSCT则是更为有利的治疗方法。

参考文献

- [1] Saini L, Brandwein J. New Treatment Strategies for Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2017, 12 (2):136-142. DOI: 10.1007/s11899-017-0372-3.
- [2] Tekgündüz E, Göker H, Kaynar L, et al. Adult Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Daily Practice: A Multicenter Experience[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, 16 (5): 269-274. DOI: 10.1016/j.clml.2016.01.007.
- [3] Short NJ, Kantarjian H, Jabbour E, et al. Which tyrosine kinase inhibitor should we use to treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia?[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2017, 30 (3): 193-200. DOI: 10.1016/j.beha.2017.05.001.
- [4] Ribera JM. Optimal approach to treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: how to best use all the available tools [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(1):21-27. DOI: 10.3109/10428194.2012.708753.
- [5] Ravandi F. Managing Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: role of tyrosine kinase inhibitors [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2011, 11 (2):198-203. DOI: 10.1016/j.clml.2011.03.002.
- [6] Brissot E, Labopin M, Beckers MM, et al. Tyrosine kinase inhibitors improve long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2015, 100 (3): 392-399. DOI: 10.3324/haematol.2014.116954.
- [7] Giebel S, Labopin M, Potter M, et al. Comparable results of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia in first complete molecular remission: An analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 96:73-81. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.03.018.
- [8] Giebel S, Labopin M, Gorin NC, et al. Improving results of autologous stem cell transplantation for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: a report from the Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50 (2): 411-417. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.08.027.
- [9] Ding Z, Han MZ, Chen SL, et al. Outcomes of Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation and the Significance of Pretransplantation Minimal Residual Disease: Analysis from a Single Center of China [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(15):2065-2071. DOI: 10.4103/0366-6999.161365.
- [10] Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2003, 9 (4): 215-233. DOI:10.1053/bbmt.2003.50026.
- [11] Deeg HJ, Storb R. Graft-versus-host disease: pathophysiological and clinical aspects [J]. *Annu Rev Med*, 1984, 35:11-24. DOI: 10.1146/annurev.me.35.020184.000303.
- [12] Fielding AK. How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2010, 116 (18):3409-3417. DOI: 10.1182/blood-2010-01-242750.
- [13] Thomas X, Heiblig M. Diagnostic and treatment of adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Int J Hematol Oncol*, 2016, 5(2):77-90. DOI: 10.2217/ijh-2016-0009.
- [14] Malagola M, Papayannidis C, Baccarani M. Tyrosine kinase inhibitors in Ph + acute lymphoblastic leukaemia: facts and perspectives [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95 (5):681-693. DOI: 10.1007/s00277-016-2617-y.
- [15] Ronson A, Tvito A, Rowe JM. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphocytic Leukemia [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18 (3):20. DOI: 10.1007/s11864-017-0455-3.
- [16] Hatta Y, Mizuta S, Matsuo K, et al. Final analysis of the JALSG Ph+ALL202 study: tyrosine kinase inhibitor-combined chemotherapy for Ph+ALL [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(9):1535-1545. DOI: 10.1007/s00277-018-3323-8.
- [17] Fujisawa S, Mizuta S, Akiyama H, et al. Phase II study of imatinib-based chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(4):367-374. DOI: 10.1002/ajh.24653.
- [18] El Fakih R, Jabbour E, Ravandi F, et al. Current paradigms in the management of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93 (2):286-295. DOI: 10.1002/ajh.24926.
- [19] Doki N, Ohashi K, Oshikawa G, et al. Clinical outcome of hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph + ALL): experience from a single institution [J]. *Pathol Oncol Res*, 2014, 20(1):61-66. DOI: 10.1007/s12253-013-9658-5.
- [20] Tanguy-Schmidt A, Rousselot P, Chalandon Y, et al. Long-term follow-up of the imatinib GRAAPH-2003 study in newly diagnosed patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a GRAALL study [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19 (1): 150-155. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.08.021.
- [21] Wetzler M, Watson D, Stock W, et al. Autologous transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia achieves outcomes similar to allogeneic transplantation: results of CALGB Study 10001 (Alliance) [J]. *Haematologica*, 2014, 99 (1): 111-115. DOI: 10.3324/haematol.2013.085811.
- [22] Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (20):2333-2340. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
- [23] Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial [J]. *Leukemia*, 2016, 30 (5):1044-1054. DOI: 10.1038/leu.2016.5.

(收稿日期:2019-12-22)

(本文编辑:刘爽)