

一代与二代酪氨酸激酶抑制剂为基础的 方案治疗BCR-ABL阳性急性 淋巴细胞白血病疗效比较

刘莹 米瑞华 陈琳 袁芳芳 尹青松 符粤文 朱兴虎 刘新建 张龔莉
张文林 魏旭东

郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院血液科 450008

通信作者:魏旭东, Email: weixudong63@126.com

【摘要】 目的 探讨应用一代与二代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)为基础的方案治疗BCR-ABL阳性急性淋巴细胞白血病(BCR-ABL⁺ ALL)临床疗效差异及预后因素。方法 回顾性分析2012年4月至2018年6月收治的89例BCR-ABL⁺ ALL患者临床特征及预后影响因素,比较应用一代与二代TKI是否存在临床疗效差异。结果 应用一代TKI(伊马替尼)组患者60例,二代TKI(达沙替尼)组患者29例,两组患者在性别、年龄、初诊时WBC、HGB、PLT、核型、融合基因类型、异基因造血干细胞移植比例、TKI开始应用时间等差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。一代与二代TKI组比较:诱导治疗4周完全缓解(CR)率分别为83.3%和89.7%($P=0.637$),治疗过程中获得分子学完全缓解(CMR)率分别为48.3%和58.6%($P=0.363$),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(34.9±7.4)%、(64.0±10.8)%($\chi^2=4.743, P=0.029$),2年无复发生存(RFS)率分别为(17.2±6.1)%、(55.0±11.3)%($\chi^2=8.801, P=0.003$),差异均有统计学意义。多因素分析结果显示治疗过程中获得CMR($HR=0.281, 95\% CI 0.151\sim0.523, P<0.001$)是OS良好的独立影响因素,治疗过程中获得CMR($HR=0.209, 95\% CI 0.112\sim0.390, P<0.001$)、应用二代TKI($HR=0.318, 95\% CI 0.158\sim0.641, P=0.001$)是RFS良好的独立影响因素。结论 二代TKI为基础的方案治疗BCR-ABL⁺ ALL,在OS时间及RFS时间均优于一代TKI。

【关键词】 白血病,淋巴细胞,急性; 酪氨酸激酶抑制剂; BCR-ABL阳性

基金项目:河南省省部共建项目(201701027)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.09.005

Comparison of clinical efficacy between first-generation and second-generation tyrosine kinase inhibitors based regimen in the treatment of patients with BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia

Liu Ying, Mi Ruihua, Chen Lin, Yuan Fangfang, Yin Qingsong, Fu Yuwen, Zhu Xinghu, Liu Xinjian, Zhang Yanli, Zhang Wenlin, Wei Xudong

Department of Hematology, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Henan Provincial Tumor Hospital, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: Wei Xudong, Email: weixudong63@126.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical efficacy and prognostic factors of first-generation and second-generation tyrosine kinase inhibitors (TKI) based regimen in the treatment of patients with BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** Retrospectively analyze the clinical characteristics and prognostic factors of 89 patients with BCR-ABL positive ALL from April 2012 to June 2018 in our hospital, the clinical efficacy of first-generation and second-generation TKI was compared. **Results** 60 patients were classified into the first-generation TKI (imatinib) group, and 29 patients were in the second-generation TKI (dasatinib) group. There were no significant differences in gender, age, WBC, hemoglobin concentration, PLT, chromosomal karyotype, the types of fusion genes, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and TKI initiation time between the two groups. The first-generation and second-generation TKI groups, for which the complete remission (CR) rate at the

fourth week of induction therapy was 83.3% and 89.7% ($P=0.637$), respectively, and the complete molecular remission (CMR) was 48.3% and 58.6% ($P=0.363$), respectively, the difference was not statistically significant. The 2-year overall survival (OS) rate of first-generation and second-generation TKI group was 34.9% and 64.0% ($\chi^2=4.743$, $P=0.029$), the 2-year relapse free survival (RFS) rate was 17.2% and 55.0% ($\chi^2=8.801$, $P=0.003$), respectively. Multivariate analysis showed that complete molecular remission ($HR=0.281$, 95% CI 0.151–0.523, $P<0.001$) was independent favorable prognostic factor for overall survival (OS), complete molecular remission ($HR=0.209$, 95% CI 0.112–0.390, $P<0.001$) and second-generation TKI ($HR=0.318$, 95% CI 0.158–0.641, $P=0.001$) were independent favorable prognostic factors for RFS. **Conclusion** For TKI-based regimen of BCR-ABL positive ALL, second-generation TKI is superior to first-generation TKI in OS and RFS time.

【Key words】 Leukemia, lymphoblastic, acute; Tyrosine kinase inhibitor; BCR-ABL positive

Fund program: Province-ministry Co-constructed Project of Henan Province (201701027)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.09.005

Ph 染色体为 9 号和 22 号染色体易位形成,即 t(9;22)(q34;q11),同时 9 号染色体长臂上 C-ABL 原癌基因易位至 22 号染色体长臂的断裂点簇集区 (BCR) 形成 BCR-ABL 融合基因^[1]。BCR-ABL 阳性急性淋巴细胞白血病 (BCR-ABL⁺ ALL) 是 ALL 的一种特殊类型,其预后不佳,酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 的出现,极大改善了该类患者预后^[2]。本研究中,我们回顾性分析了 89 例 BCR-ABL⁺ ALL 患者的临床特征及预后影响因素,比较一代与二代 TKI 临床疗效是否存在差异。

病例与方法

1. 病例:以 2012 年 4 月至 2018 年 6 月我院收治的初治且临床资料完整的 89 例 BCR-ABL⁺ ALL 患者为研究对象,诊断符合文献[3]标准,排除慢性髓性白血病急淋变患者。

2. 治疗方案:诱导化疗均采用 VDCP±L 方案 (长春新碱+柔红霉素+环磷酰胺+泼尼松±左旋门冬酰胺酶或培门冬酶),强化治疗给予患者 Hyper-CVAD/MA (A/B)、CAM (环磷酰胺+阿糖胞苷+6-巯嘌呤)、大剂量甲氨蝶呤 (MTX)、COAD (环磷酰胺+长春新碱+阿糖胞苷+地塞米松) 等方案序贯巩固治疗。部分患者治疗过程中行异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT),对于这部分患者,采用 BuCy (白消安+环磷酰胺)、改良 BuCy (司莫司汀+阿糖胞苷+白消安+环磷酰胺) 等方案和 (或) 全身照射 (TBI) 进行预处理。均为外周血造血干细胞移植,CD34⁺ 细胞输注量 > 2×10⁶/kg,有核细胞数 > 5×10⁸/kg。给予环孢素 A (CsA) 联合 MTX 预防移植物抗宿主病 (GVHD)。allo-HSCT 后部分患者 1~2 年内行 TKI 维持治疗。

3. TKI 使用情况:一经确诊,推荐所有患者尽早

应用 TKI,根据 TKI 应用时机不同,可分为诱导治疗期和诱导治疗后 (诱导治疗结束或第 1 次巩固治疗时开始);根据起始应用 TKI 种类不同分为一代 TKI (伊马替尼) 组患者 60 例和二代 TKI (达沙替尼) 组患者 29 例;TKI 剂量:成年患者伊马替尼初始剂量为 400 mg/d,最大剂量 600 mg/d,儿童患者为 260 mg·m⁻²·d⁻¹,最大剂量 340 mg·m⁻²·d⁻¹。成人达沙替尼的初始剂量为 70 mg 每日 2 次,最大剂量 100 mg 每日 2 次,儿童患者初始剂量为 50 mg/d,最大剂量 100 mg/d;根据血常规、融合基因水平调整剂量。

4. 疗效评价及随访:评价疗效参照张之南等^[3] 血液病诊断及疗效标准,包括形态学完全缓解 (CR) 及复发,分子生物学完全缓解 (CMR) 指 PCR 检测 BCR-ABL 融合基因为阴性;总生存 (OS) 时间指自确诊至患者任何原因死亡或未次随访时间;无复发生存 (RFS) 时间指自获得 CR 至患者任何原因死亡、形态学复发或未次随访时间。对患者进行返院复查或电话随访,随访截止时间为 2018 年 7 月。

5. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,计量资料以中位数表示,采用秩和检验比较,计数资料应用卡方检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,并绘制生存曲线,应用 Log-rank 检验进行组间生存分析的比较。采用 Cox 回归风险模型进行多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:89 例 BCR-ABL⁺ ALL 患者中,男 46 例、女 43 例;中位年龄 31 (4~64) 岁;初诊时血常规:WBC 41.16 (0.59~515.81)×10⁹/L、HGB 81 (20~161) g/L、PLT 48 (3~479)×10⁹/L;82 例患者有染色体核型资料,正常核型 21 例 (25.6%)、单纯 Ph⁺ 28 例 (34.1%)、Ph⁺ 伴附加染色体异常 33 例 (40.2%);

BCR-ABL 融合基因类型:65例(73.0%)为p190阳性、20例(22.5%)为p210阳性、4例(4.5%)为双阳性;行allo-HSCT患者23例(25.8%);一代TKI组与二代TKI组患者在性别、年龄、初诊时WBC、HGB、PLT、染色体核型、融合基因类型、allo-HSCT比例等差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)(表1)。

表1 89例BCR-ABL阳性急性淋巴细胞白血病一代与二代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)组患者临床特征[例(%)]

临床特征	一代TKI组 (60例)	二代TKI组 (29例)	P 值
性别			0.368
男	33(55.0)	13(44.8)	
女	27(45.0)	16(55.2)	
年龄			0.161
≥ 40 岁	16(26.7)	12(41.4)	
< 40 岁	44(73.3)	17(58.6)	
WBC			0.131
$\geq 50 \times 10^9/L$	33(55.0)	11(37.9)	
$< 50 \times 10^9/L$	27(45.0)	18(62.1)	
HGB			0.655
≥ 80 g/L	32(53.3)	14(48.3)	
< 80 g/L	28(46.7)	15(51.7)	
PLT			0.071
$\geq 50 \times 10^9/L$	25(41.7)	18(62.1)	
$< 50 \times 10^9/L$	35(58.3)	11(37.9)	
染色体核型 ^a			0.385
正常核型	15(27.3)	6(22.2)	
单纯Ph ⁺	16(28.1)	12(44.4)	
Ph ⁺ 伴附加染色体异常	24(43.6)	9(33.3)	
BCR-ABL类型			0.899
p190阳性	43(71.7)	14(75.9)	
p210阳性	22(23.3)	6(20.7)	
双阳性	3(5.0)	1(3.4)	
异基因造血干细胞移植	14(23.3)	9(25.8)	0.437

注:^a82例患者有染色体核型资料,一代和二代TKI组分别为55和27例;21例患者为正常染色体,有10例经FISH证实Ph染色体为阳性,5例为阴性,6例未通过FISH证实染色体异常情况

2. 治疗情况与临床疗效:89例患者中67例(75.3%)诱导治疗期即开始应用TKI,22例(24.7%)诱导治疗结束或第1次巩固治疗时开始应用TKI。一代TKI组诱导治疗期开始TKI治疗者46例(76.7%),二代TKI组诱导治疗期开始TKI治疗者21例(72.4%),差异无统计学意义($P=0.663$)。

比较诱导治疗4周CR情况,89例患者中CR

76例(85.4%),其中一代TKI组为50例(83.3%),二代TKI组为26例(89.7%),差异无统计学意义($P=0.637$);诱导治疗期开始应用TKI患者的CR率为89.6%(60/67),诱导治疗期未应用TKI患者的CR率为72.7%(16/22)($P=0.112$);一代TKI组与二代TKI组诱导治疗期开始应用TKI患者的CR率差异无统计学意义[91.3%(42/46)对85.7%(18/21), $P=0.796$]。

治疗过程中获得CMR情况:89例患者中CMR46例(51.7%),其中一代TKI组为29例(48.3%),二代TKI组为17例(58.6%),差异无统计学意义($P=0.363$)。35例为诱导治疗期应用TKI,11例为巩固治疗期应用TKI,诱导治疗期和巩固治疗期开始应用TKI患者的CMR率分别为52.2%(35/67)、50.0%(11/22),差异无统计学意义($P=0.885$)。

89例患者中共有86(96.6%)在观察期间达到CR,40例(46.5%)患者后期出现复发,其中一代TKI组复发30例(51.7%),二代TKI组复发10例(35.7%),差异无统计学意义($P=0.163$)。复发患者中20例(50.0%)在ABL激酶区出现T315I基因突变,一代TKI组为15例(25.9%),二代TKI组为5例(17.9%),差异无统计学意义($P=0.410$)。出现中枢神经系统白血病复发患者共4例,其中一代TKI组3例,二代TKI组1例。

3. 移植情况:89例患者中,66例(74.2%)全程应用TKI联合化疗,23例(25.8%)治疗过程中行allo-HSCT。移植前状态:16例于CR₁期行allo-HSCT,4例于CR₂期行allo-HSCT,此外,还有3例患者移植前骨髓象处于未缓解状态(2例患者于第1次复发时行allo-HSCT,1例患者于第2次复发时行allo-HSCT);移植后情况:至随访终点,7例患者因GVHD半年内死亡,1例于1年后因肺部感染死亡,13例存活,2例失访。

4. 生存分析:至末次随访时间,一代和二代TKI组2年OS率分别为(34.9 \pm 7.4)%、(64.0 \pm 10.8)%、2年RFS率分别为(17.2 \pm 6.1)%、(55.0 \pm 11.3)%;一代TKI组中位OS时间为15.934(95%CI 9.565~22.304)个月,二代TKI组中位OS时间为32.296(95%CI 18.534~46.057)个月($\chi^2=4.743$, $P=0.029$);一代TKI组中位RFS时间为8.279(95%CI 6.092~10.467)个月,二代TKI组中位RFS时间为24.772(95%CI 21.153~28.391)个月($\chi^2=8.801$, $P=0.003$)(图1)。移植患者中,一代和二代TKI组2年OS率分别为(33.2 \pm 15.1)%、(37.5 \pm 20.3)%($\chi^2=$

0.353, $P = 0.552$); 2年RFS率分别为 $(27.5 \pm 15.0)\%$ 、

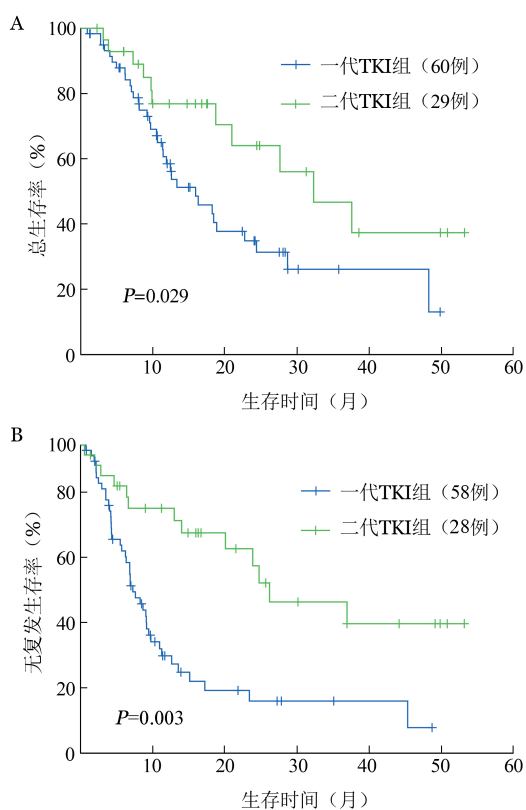


图1 一代与二代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)联合化疗治疗BCR-ABL⁺急性淋巴细胞白血病患者总生存时间(A)与无复发生存时间(B)比较

$(38.1 \pm 20.4)\%$ ($\chi^2 = 0.806, P = 0.369$)。

5. 预后分析:单因素分析结果见表2,治疗过程中是否达CMR($\chi^2 = 19.016, P < 0.001$)、是否应用二代TKI($\chi^2 = 4.743, P = 0.029$)等因素对OS预后影响有意义,诱导治疗4周是否获得CR($\chi^2 = 4.037, P = 0.045$)、治疗过程中是否获得CMR($\chi^2 = 26.385, P < 0.001$)、是否应用二代TKI($\chi^2 = 8.801, P = 0.003$)等因素对RFS预后影响有意义。将单因素分析中有意义影响因素进一步纳入Cox多因素模型分析,结果显示治疗过程中获得CMR($HR = 0.281, 95\% CI 0.151 \sim 0.523, P < 0.001$)是OS预后良好的独立影响因素,治疗过程中获得CMR($HR = 0.209, 95\% CI 0.112 \sim 0.390, P = 0.000$)、应用二代TKI($HR = 0.318, 95\% CI 0.158 \sim 0.641, P = 0.001$)是RFS预后良好的独立影响因素。

讨 论

在引入TKI之前,BCR-ABL⁺ ALL的预后很差,具有治愈率极低、生存期短等特点^[4-6]。TKI使更多

BCR-ABL⁺ ALL患者获得长期生存的可能。应用TKI联合化疗是目前BCR-ABL⁺ ALL最适当的一线治疗方案^[7-9]。德国多中心急性淋巴细胞白血病(GMALL)Ⅱ期研究评估了92例诱导化疗时同时或交替联用伊马替尼的初治BCR-ABL⁺ ALL患者,结果显示96%的患者获得了血液学缓解,同时或交替应用伊马替尼患者的分子学缓解率分别为52%和19%,2年OS率分别为43%和36%^[8];在35例新诊断的Ph⁺ ALL患者中进行达沙替尼加化疗的Ⅱ期临床试验中,CR率为94%,中位随访14个月,2年OS率为64%^[9]。本研究一代、二代TKI组患者治疗4周后CR率分别为83.3%和89.7%,治疗过程中CMR率为48.3%和58.6%,2年OS率为 $(34.9 \pm 7.4)\%$ 和 $(64.0 \pm 10.8)\%$,与上述研究基本一致。

达沙替尼作为二代TKI,其体外活性为伊马替尼的300倍^[10],并对伊马替尼耐药的BCR-ABL⁺ ALL仍有效^[11]。美国MD安德森癌症中心报道的伊马替尼和达沙替尼分别与Hyper-CVAD方案联合的对照研究结果中,两组患者CR率相似,分别为93%和94%,达沙替尼组患者显现出更好的生存优势^[12]。本研究中,一代与二代TKI组在治疗4周后CR率和治疗过程中CMR率方面差异均无统计学意义;一代和二代TKI组2年OS率与RFS率差异均有统计学意义,长期疗效上,二代TKI组优于一代TKI组,与上述报道相符。

本次研究中allo-HSCT对RFS和OS无明显影响,且移植患者中一代TKI组与二代TKI组的RFS和OS无统计学差异,与其他中心研究并不相符^[13-14],可能的影响因素为:①移植患者于本次研究中所占比例较少(25.8%),长期疗效比较时存在误差;②移植前患者的骨髓状态不佳,3例患者移植前骨髓处于未缓解状态,还有4例为CR₂期行allo-HSCT;③移植后患者早期死亡比例较高,7例患者因GVHD半年内死亡,1例于1年后因肺部感染死亡。

然而,在当前的TKI时代,关于allo-HSCT在Ph⁺ ALL中的作用存在着重大的争议,特别是对于那些经过最初的治疗就达到深层分子反应的患者^[15]。在一项以伊马替尼为基础作为Ph⁺ ALL一线治疗的总体研究中,移植与整体的RFS显著相关^[16]。然而,根据分子反应对患者进行分层,达到主要分子反应的患者似乎没有受益于HSCT。同样的,在Hyper-CVAD联合达沙替尼的研究中,尽管观察到allo-HSCT患者有显著的生存获益,但MRD分

表2 89例BCR-ABL阳性急性淋巴细胞白血病患者总生存(OS)及无复发生存(RFS)影响因素分析

因素	OS				RFS			
	例数	OS率(% , $\bar{x}\pm s$)	χ^2 值	P值	例数	RFS率(% , $\bar{x}\pm s$)	χ^2 值	P值
年龄			2.586	0.108			0.011	0.918
≥ 40 岁	28	21.5 \pm 4.1			26	21.6 \pm 4.2		
< 40 岁	61	26.3 \pm 3.0			60	17.5 \pm 2.3		
WBC			1.893	0.169			1.090	0.296
$\geq 50 \times 10^9/L$	44	23.2 \pm 3.4			41	18.0 \pm 3.2		
$< 50 \times 10^9/L$	45	27.5 \pm 3.3			45	19.9 \pm 2.8		
HGB			0.227	0.634			0.033	0.855
≥ 80 g/L	46	27.0 \pm 3.4			44	19.6 \pm 3.2		
< 80 g/L	43	23.2 \pm 3.2			42	17.2 \pm 2.5		
PLT			0.061	0.804			1.714	0.190
$\geq 50 \times 10^9/L$	43	29.9 \pm 3.6			42	19.6 \pm 3.0		
$< 50 \times 10^9/L$	46	22.2 \pm 3.0			44	17.8 \pm 2.9		
染色体核型			1.464	0.481			0.671	0.715
正常核型	21	23.9 \pm 5.1			21	18.0 \pm 4.7		
单纯Ph ⁺	28	24.4 \pm 3.5			26	22.0 \pm 4.0		
Ph ⁺ 伴附加染色体异常	33	26.4 \pm 2.6			32	18.9 \pm 3.4		
BCR-ABL类型			1.969	0.374			1.462	0.481
p190阳性	65	26.4 \pm 2.9			62	20.2 \pm 2.6		
p210阳性	20	28.7 \pm 4.9			20	14.5 \pm 3.0		
双阳性	4	12.3 \pm 4.1			4	8.1 \pm 3.0		
是否行异基因造血干细胞移植			2.613	0.106			3.669	0.055
是	23	33.0 \pm 4.5			23	24.5 \pm 4.0		
否	66	23.0 \pm 2.6			63	16.4 \pm 2.4		
TKI开始治疗时间			0.121	0.728			0.041	0.840
诱导治疗期	67	26.0 \pm 2.8			65	18.3 \pm 2.3		
诱导治疗期后	22	24.4 \pm 4.5			21	16.4 \pm 3.4		
诱导治疗4周是否获得CR			3.820	0.051			4.037	0.045
是	76	27.4 \pm 3.0			76	19.9 \pm 2.3		
否	13	13.4 \pm 2.7			10	8.3 \pm 2.4		
治疗中获得CMR			19.016	0.000			26.385	0.000
是	46	33.3 \pm 3.1			46	26.5 \pm 3.0		
否	43	16.1 \pm 2.7			40	8.9 \pm 1.8		
TKI种类			4.743	0.029			8.801	0.003
一代	60	22.2 \pm 2.7			58	14.5 \pm 2.3		
二代	29	32.8 \pm 4.2			28	27.3 \pm 3.9		

注:TKI:酪氨酸激酶抑制剂;CR:完全缓解;CMR:分子学完全缓解

层数据尚未报道^[17]。因此,关于allo-HSCT在Ph⁺ALL患者治疗中的作用还不能得出结论。

预后分析中,治疗过程中获得CMR($HR = 0.281, 95\% CI 0.151 \sim 0.523, P < 0.001$)是OS预后良好的独立影响因素,治疗过程中获得CMR($HR = 0.209, 95\% CI 0.112 \sim 0.390, P < 0.001$)、应用二代TKI($HR = 0.318, 95\% CI 0.158 \sim 0.641, P = 0.001$)是

RFS预后良好的独立影响因素。由此证明治疗过程中达CMR,将改善患者的长期生存及无病生存;与一代TKI相比,二代TKI可使患者获得更长久的无病生存。

总之,本次研究比较了一代与二代TKI为基础的方案治疗BCR-ABL⁺ALL的临床疗效,提示二代TKI在OS时间、RFS时间上优于一代TKI,但本研

究为单中心研究,该结论需更多中心更大样本量研究证实。

参考文献

- [1] Chandra HS, Heisterkamp NC, Hungerford A, et al. Philadelphia Chromosome Symposium: commemoration of the 50th anniversary of the discovery of the Ph chromosome[J]. *Cancer Genet*, 2011, 204 (4): 171-179. DOI: 10.1016/j.cancergen.2011.03.002.
- [2] Chiaretti S, Vitale A, Vignetti M, et al. A sequential approach with imatinib, chemotherapy and transplant for adult Ph+ acute lymphoblastic leukemia: final results of the GIMEMA LAL 0904 study [J]. *Haematologica*, 2016, 101 (12):1544-1552. DOI: 10.3324/haematol.2016.144535.
- [3] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京:科学出版社, 2007: 106-116.
- [4] Thomas X, Thiebaut A, Olteanu N, et al. Philadelphia chromosome positive adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, prognostic factors and treatment outcome[J]. *Hematol Cell Ther*, 1998, 40(3):119-128.
- [5] Pui CH, Crist WM, Look AT. Biology and clinical significance of cytogenetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 1990, 76(8):1449-1463.
- [6] 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.
- [7] Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, 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]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(3):460-466. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.2177.
- [8] Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N, et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL)[J]. *Blood*, 2006, 108(5):1469-1477. DOI: 10.1182/blood-2005-11-4386.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354 (24): 2531-2541. DOI: 10.1056/NEJMoa055229.
- [12] Ravandi F, Jorgensen JL, Thomas DA, et al. Detection of MRD may predict the outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive ALL treated with tyrosine kinase inhibitors plus chemotherapy [J]. *Blood*, 2013, 122 (7):1214-1221. DOI: 10.1182/blood-2012-11-466482.
- [13] 杨飞,蔡文治,杨小冬,等. 一代与二代酪氨酸激酶抑制剂联合化疗序贯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[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(2):110-115. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.02.007.
- [14] 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.
- [15] Litzow MR. Should anyone with Philadelphia chromosome-positive ALL who is negative for minimal residual disease receive a hematopoietic stem cell transplant in first remission? [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2016, 29(4):345-350. DOI: 10.1016/j.beha.2016.10.009.
- [16] 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.
- [17] Ravandi F, Othus M, O'Brien SM, et al. US Intergroup Study of Chemotherapy Plus Dasatinib and Allogeneic Stem Cell Transplant in Philadelphia Chromosome Positive ALL [J]. *Blood Adv*, 2016, 1(3): 250-259. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016001495.

(收稿日期:2018-11-05)

(本文编辑:刘爽)