

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

万玉玲 王迎 刘兵城 刘欣 弓晓媛 赵邢力 王婷玉
姜尔烈 冯四洲 韩明哲 邱录贵 秘营昌 王建祥

【摘要】 目的 探讨真实世界中伊马替尼(IM)联合化疗治疗BCR-ABL阳性急性淋巴细胞白血病(ALL)的疗效及相关预后因素。方法 2003年4月至2015年8月收治的209例治疗中包含IM的BCR-ABL阳性ALL患者纳入研究,106例患者接受造血干细胞移植(HSCT)。对患者的疗效和预后影响因素进行分析。结果 初诊患者诱导完全缓解(CR)率为97.9%。初诊时 $WBC \geq 100 \times 10^9/L$ 是总生存(OS)的不良预后因素($P=0.043$)。未接受HSCT、诱导治疗4周内未达CR和治疗过程中未达到分子生物学完全缓解(CMR)是OS(P 值分别为 <0.001 、 0.009 和 <0.001)和无复发生存(RFS)(P 值均 <0.001)的不良预后因素。接受异基因HSCT和自体HSCT的患者,其OS和RFS的差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。首次诱导治疗时联用IM的患者较未联用者显示出更高的5年RFS率(37.0%对24.0%, $P=0.005$)。在治疗过程中持续规律服用酪氨酸激酶抑制剂(TKI,40例患者由于复发、转录本水平下降不理想或出现突变换用其他TKI)的患者生存情况最佳,其次为骨髓抑制期间断停用TKI的患者,不规律服用TKI的患者生存情况最差,三组5年OS率分别为46.0%、28.0%、17.0%($P=0.004$),5年RFS率分别为38.0%、28.0%、17.0%($P<0.001$)。结论 TKI联合化疗获得CMR,序贯以HSCT可改善BCR-ABL阳性ALL患者预后,持续规律地联用TKI有助于BCR-ABL阳性ALL患者疗效的提高。

【关键词】 白血病,淋巴细胞,急性; 费城染色体; 伊马替尼; 治疗结果

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(81400136);“十二五”国家科技支撑计划课题(2014BAI09B12);天津市应用基础与前沿技术研究计划(15JCYBJC25000、15JCYBJC25700)

Application of imatinib in BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia treatment in the real world Wan Yuling, Wang Ying, Liu Bingcheng, Liu Xin, Gong Xiaoyuan, Zhao Xingli, Wang Tingyu, Jiang Erlie, Feng Sizhou, Han Mingzhe, Qiu Lugui, Mi Yingchang, Wang Jianxiang. Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China
Corresponding author: Wang Ying, Email: wangying1@ihcams.ac.cn

【Abstract】 Objective To explore the efficacy and prognostic factors of imatinib (IM) combined with chemotherapy for BCR-ABL gene positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** A total of 209 BCR-ABL⁺ ALL patients treated with imatinib plus chemotherapy from April 2003 to August 2015 were enrolled in the study, and 106 patients underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). **Results** The complete remission (CR) rate was 97.9% in newly diagnosed patients. $WBC \geq 100 \times 10^9/L$ at diagnosis was a poor factor for overall survival (OS) ($P=0.043$). Without HSCT, not achieved CR within 4 weeks in the first cycle induction chemotherapy and complete molecular remission (CMR) not achieved during the treatment were adverse factors for OS ($P<0.001$, $P=0.009$, $P<0.001$, respectively), as well as for relapse free survival (RFS) ($P<0.001$, <0.001 and <0.001 , respectively). Of the 106 patients who underwent allo-HSCT or auto-HSCT, there was no statistically significant difference on the OS and RFS. There was no significant difference on OS in patients treated with imatinib or not in the induction chemotherapy, but the former showed higher 5-year RFS rate (37.0% vs 24.0%, $P=0.005$). The survival of the patients who took tyrosine kinase inhibitors (TKIs) regularly and continuously was the best (40 patients changed to other TKI due to relapse/unsatisfactory decrease in transcription level/occurrence of

mutation), followed by those who interrupted TKIs during the bone marrow suppression, those who took TKIs irregularly the worst. The 5-year OS rates among three groups were 46.0%, 28.0% and 17.0%, respectively ($P=0.004$). The 5-year EFS rates among three groups were 38.0%, 28.0% and 17.0%, respectively ($P<0.001$). **Conclusion** TKIs plus chemotherapy followed by HSCT improved the prognosis of the patients with BCR-ABL⁺ ALL patients. It is important to administer TKIs regularly and continuously to improve the outcome of BCR-ABL⁺ ALL patients.

【Key words】 Leukemia, lymphoblastic, acute; Ph chromosome; Imatinib; Treatment outcome

Fund program: National Natural Science Foundation (81400136); National Science & Technology Pillar Program during the Twelfth Five-year Plan Period (2014BAI09B12); Tianjin Research Program of Application Foundation and Advanced Technology (15JCYBJC25000, 15JCYBJC25700)

BCR-ABL 融合基因阳性急性淋巴细胞白血病 (BCR-ABL⁺ALL) 是一种特殊类型的急性白血病, 发病率随年龄增长而增高, 而在儿童 ALL 中仅占 3%~5%, 成人 ALL 患者中则占 25%~30%, 50 岁以上者高达 43%^[1]。以往儿童和成人 BCR-ABL⁺ALL 化疗缓解率低、缓解期短、易复发、预后差, 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 被引入治疗方案后, BCR-ABL⁺ALL 的疗效显著改善, 完全缓解 (CR) 率达 90%~100%, 总生存 (OS) 率达 40%~60%^[2-3]。疗效的提高得益于 TKI 的应用使得 BCR-ABL⁺ALL 患者缓解率提高、缓解时间延长, 从而更多的患者有机会接受造血干细胞移植 (HSCT); 移植前 TKI 的应用使得患者缓解质量提高, 达到更低的残留病水平; 移植后 TKI 的应用减少移植后复发。我们回顾性总结我院近十余年收治的 209 例接受伊马替尼 (IM) 联合化疗治疗的 BCR-ABL⁺ALL 患者的临床资料, 对其影响预后的因素进行分析。

病例与方法

1. 病例: 2003 年 4 月至 2015 年 8 月我院收治的 209 例 BCR-ABL⁺ALL 患者, 诊断标准符合文献[4]且均排除了慢性髓性白血病 (CML) 急淋变患者。

2. 治疗方案: 诱导化疗采用 VDCP 方案 (长春新碱+柔红霉素/吡柔比星+环磷酰胺+泼尼松), CR 后部分患者给予改良的 Hyper-CVAD/MA (A/B) 方案交替巩固强化治疗, 部分患者给予 CAM (环磷酰胺+阿糖胞苷+6-巯基嘌呤) 方案、大剂量甲氨蝶呤 (MTX)、MA (米托蒽醌+阿糖胞苷) 方案、COATD (环磷酰胺+长春新碱+阿糖胞苷+替尼泊苷+地塞米松) 方案序贯巩固治疗。有移植意愿的患者根据有无合适供者进行异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 或自体造血干细胞移植 (auto-HSCT), HSCT 后部分患者接受 1~2 年的维持治疗 (IM 单药或 IM 联合小剂量化疗)。其他患者继续完成再诱导、晚

期巩固和维持治疗。所有患者达 CR 后即开始鞘内注射预防中枢神经系统白血病, 移植前均接受 6~10 次三联鞘内注射 (甲氨蝶呤+阿糖胞苷+地塞米松)。所有患者在治疗过程中均规律或不规律联合 IM 300~600 mg/d, 口服。

3. 骨髓检查: 骨髓涂片经瑞特染色后进行细胞形态学检查。采用多色流式细胞术进行免疫表型分析。应用 Leica Q500 染色体自动分析仪进行核型分析。采用实时定量聚合酶链反应 (RQ-PCR) 检测 BCR-ABL P210 和 P190 的转录本水平^[5]。采用一代测序法检测 ABL 激酶域突变。

4. 疗效判定: ①血液学 CR: 骨髓检查表明三系血细胞恢复, 原始细胞 < 5%; 脱离输血; 无髓外白血病表现; 中性粒细胞绝对计数 (ANC) > 1.0 × 10⁹/L, PLT > 100 × 10⁹/L。CR 伴血细胞不完全恢复 (CRi) 定义为除了 ANC < 1.0 × 10⁹/L 和 (或) PLT ≤ 100 × 10⁹/L, 其他指标满足 CR 的标准。②分子生物学完全缓解 (CMR): BCR-ABL 融合基因检测为阴性。③血液学复发: 骨髓原始细胞 > 5% 或髓外再次出现白血病细胞。④分子生物学复发: 获得 CMR 的患者融合基因再次转为阳性。

5. 随访: 巩固治疗过程中每疗程复查骨髓, 行相关细胞形态学、分子生物学检查, 维持治疗阶段每 3 个月复查 1 次。维持治疗结束后第 1 年每 3 个月复查 1 次, 以后每 6 个月复查 1 次直至治疗结束后 5 年。此后电话随访。随访截止日期为 2015 年 12 月 8 日。中位随访时间 22 (1~121) 个月。OS 时间指确诊日期至患者死亡 (包括任何原因) 或末次随访日; 无复发生存 (RFS) 时间指自达 CR 至复发 (分子生物学或血液学) 或死亡 (各种原因) 日止, 无上述事件发生的患者计算至末次随访日。

6. 统计学处理: 应用 SPSS 17.0 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,并进行Log-rank检验。对单因素分析的预测值采用Cox回归风险模型进行多因素分析,以确定独立预后因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般临床特征

209例患者中位年龄为33(6~64岁),18岁以下患者18例(8.6%), ≥ 60 岁5例(2.4%)。男135例(64.6%),女74例(35.4%),男女比例1.82:1。初诊时中位WBC $34.0(1.0\sim 681.0)\times 10^9/L$;中位PLT $38(2\sim 532)\times 10^9/L$ 。177例患者完成有效染色体核型检查,正常核型46例(26.0%),单纯Ph染色体阳性64例(36.2%),伴有附加染色体异常67例(37.8%)。208例患者行BCR-ABL融合基因检测,均为阳性,其中P190阳性142例(68.3%),P210阳性38例(18.3%),P190和P210双阳性28例(13.5%)。移植组与未移植组患者在性别、年龄、外周血白细胞计数、血小板计数、染色体核型、BCR-ABL融合基因差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)(表1)。

二、疗效

209例患者在治疗过程中均联合IM 300~600 mg/d,口服。其中140例于第1疗程诱导化疗的第8~14天开始加用IM,137例(97.9%)CR,2例(1.4%)早期死亡,1例(0.7%)未缓解(NR);69例患者首次诱导化疗NR或复发,再诱导化疗时联合使用IM,其中68例(98.6%)CR,1例(1.4%)NR。180例患者达CR后持续规律使用IM,40例患者由于复发、转录本水平下降不理想或出现突变换用其他TKI。8例患者出现T315I突变。

209例患者中有103例未进行HSCT,仅应用化疗联合TKI治疗。106例患者于第1次CR(CR₁)或CR₂期进行HSCT,其中18例患者行auto-HSCT;88例行allo-HSCT,其中亲缘全相合HSCT 41例,非亲缘全相合HSCT 19例,亲缘单倍体HSCT 28例。18例auto-HSCT患者中16例移植后维持治疗中联合IM,88例allo-HSCT患者中37例移植后维持治疗中联合IM。91例为CR₁期接受HSCT,其中14例为auto-HSCT,77例为allo-HSCT;15例为CR₂期接受

表1 209例BCR-ABL阳性急性淋巴细胞白血病不同治疗组患者临床特征[例(%)]

临床特征	移植组 (106例)	未移植组 (103例)	总体 (209例)	P 值
性别				0.307
男	72 (67.9)	63 (61.2)	135 (64.6)	
女	34 (32.1)	40 (38.8)	74 (35.4)	
年龄(岁)				0.099
<18	12 (11.3)	6 (5.8)	18 (8.6)	
18~<35	50 (47.2)	39 (37.9)	89 (42.6)	
35~<60	43 (40.6)	54 (52.4)	97 (46.4)	
≥ 60	1 (0.9)	4 (3.9)	5 (2.4)	
WBC($\times 10^9/L$)				0.811
<30	50 (47.2)	50 (48.5)	100 (47.8)	
30~<100	37 (34.9)	32 (31.1)	69 (33.0)	
≥ 100	19 (17.9)	21 (20.4)	40 (19.1)	
PLT($\times 10^9/L$)				0.169
<20	32 (30.2)	20 (19.4)	52 (24.9)	
20~<50	39 (36.8)	40 (38.8)	79 (37.8)	
≥ 50	35 (33.0)	43 (41.7)	78 (37.3)	
染色体核型 ^a				0.711
正常核型	25 (26.6)	21 (25.3)	46 (26.0)	
单纯Ph染色体阳性	36 (38.3)	28 (33.7)	64 (36.2)	
伴有附加染色体异常	33 (35.1)	34 (41.0)	67 (37.9)	
BCR-ABL融合基因 ^b				0.455
BCR-ABL P190阳性	76 (71.7)	66 (64.7)	142 (68.3)	
BCR-ABL P210阳性	16 (15.1)	22 (21.6)	38 (18.3)	
BCR-ABL P190/P210双阳性	14 (13.2)	14 (13.7)	28 (13.5)	

注:a:117例患者完成染色体核型检查,移植组和未移植组分别为94和83例;b:208例患者完成BCR-ABL融合基因检查,移植组和未移植组各为106和102例

HSCT,其中4例为 auto-HSCT,11 例为 allo-HSCT。

209 例患者总体 5 年 OS 率和 RFS 率分别为 36.0% 和 33.0%。移植组与未移植组患者在联用 TKI 情况及达到血液学 CR 的差异无统计学意义 (P 值均 > 0.05),但移植组患者达 CMR 率明显高于未移植组,复发率更低 (P 值均 < 0.001) (表 2)。

三、预后分析

1. 发病时疾病特征与生存的关系:对 209 例患者发病时的疾病特征进行分析显示,仅初诊时 $WBC \geq 100 \times 10^9/L$ 是 OS 的不良预后因素 ($P=0.043$),年龄、性别、初诊 PLT、是否伴有附加染色体异常以及 BCR-ABL 融合基因类型对 OS、RFS 的影响均未显示出统计学意义 (P 值均 > 0.05)。

2. 移植对生存的影响:接受移植的患者 5 年 OS 率和 5 年 RFS 率均明显高于未接受移植的患者 (56.0% 对 12.0%, 49.0% 对 13.0%, P 值均 < 0.001)。接受 allo-HSCT 和 auto-HSCT 的患者 5 年 OS 率分别为 55.0% 和 60.0%, 5 年 RFS 率分别为 54.0% 和 31.0%, 差异均无统计学意义 (P 值均 > 0.05)。接受 auto-HSCT 的患者 5 年 OS 率和 5 年 RFS 率亦高于未接受移植的患者 (P 值分别 < 0.001 、 0.025)。

3. 治疗反应对生存的影响:诱导治疗 4 周达 CR 的患者较 4 周末达 CR 的患者在 5 年 OS 率和 5 年 RFS 率上均显示出明显的优势 (43.0% 对 20.0%, $P=0.009$; 40.0% 对 17.0%, $P < 0.001$)。分子生物学反应对生存的影响更为明显,治疗过程中从未达到过

CMR 的患者 5 年 OS 率和 5 年 RFS 率分别为 8.0% 和 13.0%, 明显低于治疗过程中曾达到过 CMR 的患者 (5 年 OS 率 52.0%, 5 年 RFS 率 43.0%)。治疗 3 个月内达到 CMR 的患者 5 年 OS 率和 5 年 RFS 率均明显高于治疗 3 个月内未能达到 CMR 的患者 (52.0% 对 31.0%, $P=0.048$; 51.0% 对 27.0%, $P=0.001$)。

4. IM 应用情况与生存的关系:首次诱导治疗时联用 IM 的患者与未联用 IM 的患者 5 年 OS 率分别为 40.0% 和 29.0%, 差异无统计学意义 ($P=0.261$); 5 年 RFS 率分别为 37.0% 和 24.0%, 前者明显高于后者 ($P=0.005$)。在治疗过程中持续规律服用 TKI 的患者生存情况最佳,其次为骨髓抑制期间断停用 TKI 的患者,不规律服用 TKI 的患者生存情况最差,三组 5 年 OS 率分别为 46.0%、28.0%、17.0% ($P=0.004$), 5 年 RFS 率分别为 38.0%、28.0%、17.0% ($P < 0.001$)。

5. 多因素分析:对单因素分析中有预后意义的因素采用 Cox 回归进行多因素分析,结果显示初诊时 WBC ($HR=0.590$, 95% CI 0.360~0.964, $P=0.035$)、移植 ($HR=0.388$, 95% CI 0.255~0.591, $P < 0.001$)、治疗中达 CMR ($HR=0.388$, 95% CI 0.245~0.616, $P < 0.001$) 及规律应用 TKI ($HR=0.488$, 95% CI 0.244~0.978, $P=0.043$) 是影响 BCR-ABL⁺ ALL 患者 OS 的独立预后因素;移植 ($HR=0.362$, 95% CI 0.241~0.545, $P < 0.001$)、诱导治疗 4 周达 CR ($HR=0.440$, 95% CI 0.294~0.659, $P < 0.001$)、治疗中达 CMR ($HR=0.359$, 95% CI 0.231~0.557, $P < 0.001$)、治疗 3

表 2 BCR-ABL 阳性急性淋巴细胞白血病不同治疗组患者治疗情况与疗效比较

临床特征	移植组 (106 例)	未移植组 (103 例)	总体 (209 例)	P 值
首次诱导化疗联用 IM [例(%)]	75 (70.8)	65 (63.1)	140 (67.0)	0.240
TKI 应用情况 [例(%)]				0.387
规律服用 TKI	61 (58.1)	42 (48.3)	103 (53.6)	
骨髓抑制期间断停用 TKI	37 (35.2)	37 (42.5)	74 (38.5)	
不规律服用 TKI	7 (6.7)	8 (9.2)	15 (7.8)	
换用其他 TKI [例(%)]	22 (20.8)	18 (17.5)	40 (19.1)	0.574
CR [例(%)]	106 (100.0)	99 (96.1)	205 (98.1)	0.057
达 CR 时间 [d, M (范围)]	40 (19~386)	39 (20~227)	39 (19~386)	0.371
首次诱导达 CR 时 BCR-ABL [例(%)]				0.323
阴性	15 (14.4)	9 (9.8)	24 (12.2)	
阳性	89 (85.6)	83 (90.2)	172 (87.8)	
CMR [例(%)]	91 (86.7)	38 (44.7)	129 (67.9)	< 0.001
复发 [例(%)]				< 0.001
分子生物学复发	17 (16.2)	3 (3.4)	20 (10.3)	
血液学复发	26 (24.8)	63 (70.8)	89 (45.9)	
未复发	62 (59.0)	23 (25.8)	85 (43.8)	

注:IM:伊马替尼;TKI:酪氨酸激酶抑制剂;CR:完全缓解;CMR:分子生物学完全缓解

个月内达CMR($HR=0.524$, $95\%CI$ 0.318~0.864, $P=0.011$)及规律应用TKI($HR=0.263$, $95\%CI$ 0.138~0.503, $P<0.001$)是影响BCR-ABL⁺ALL患者RFS的独立预后因素。

讨 论

Ph染色体由t(9;22)(q34;q11)形成,其形成的BCR-ABL融合基因编码的细胞内P190或P210融合蛋白具有自主酪氨酸激酶活性,在白血病致病中起着至关重要的作用^[6]。IM是ABL酪氨酸激酶的竞争性小分子抑制剂,能有效地竞争ABL激酶上的三磷酸腺苷(ATP)结合位点,阻断ABL激酶的细胞内信号传导。对于BCR-ABL⁺ALL,IM联合化疗与单纯化疗相比疗效显著提高。IM联合化疗能使更多的患者获得allo-HSCT机会,显著降低复发率。但是IM联合化疗取得CR的患者约30%仍将复发。这在本组患者中也得到验证,未接受移植的患者5年OS率和5年RFS率仅为12.0%和13.0%,而接受移植的患者5年OS率和5年RFS率分别可达56.0%和49.0%。

尽管allo-HSCT是BCR-ABL⁺ALL治疗中的首选,但并非每例患者都有条件接受allo-HSCT。在TKI时代,BCR-ABL⁺ALL的治疗中加入TKI后,缓解质量得以提高,移植前应用可降低微小残留病,移植后应用可减少分子生物学复发,移植疗效显著提高。auto-HSCT再次进入了我们的视野,欧洲血液和骨髓移植小组(EBMT)提出经TKI治疗达到CMR后联合auto-HSCT有可能治愈BCR-ABL⁺ALL患者。我院既往报道16例患者在TKI联合化疗后序贯进行auto-HSCT,3年OS率接近70%^[7]。本研究中有18例患者接受auto-HSCT,5年OS率和RFS率分别为60.0%和31.0%,与接受allo-HSCT的患者(5年OS率55.0%,5年RFS率54.0%)相比差异无统计学意义,其中auto-HSCT患者的RFS率略低于allo-HSCT患者,考虑与18例auto-HSCT患者中有4例于CR₂期进行移植有关。而且接受auto-HSCT的患者5年OS率和RFS率亦优于未接受移植的患者(60.0%对12.0%, $P<0.001$;31.0%对13.0%, $P=0.025$)。结合本研究中对治疗反应与生存的关系分析显示3个月内达到CMR的患者可获得更好的预后,我们认为早期分子生物学反应良好的患者接受auto-HSCT有可能不劣于allo-HSCT,这将在今后的临床试验中进一步验证。

在真实世界中,由于多种外界因素的干扰,TKI的使用并非理想化。我们根据治疗过程中TKI的使用情况,将患者分为三组:持续规律服用TKI、骨髓抑制期间停用TKI和不规律服用TKI。生存分析显示无论是OS,还是RFS,持续规律服用TKI的患者生存情况均为最佳,其次为骨髓抑制期间停用TKI的患者,最差的是不规律服用TKI的患者。另外,国外资料显示IM与化疗同时应用的分子生物学缓解率为52%,而序贯治疗者仅为19%,差异有统计学意义^[8],在BCR-ABL⁺ALL的治疗中,TKI持续使用疗效优于间断或脉冲式给药^[9-10]。本研究结果亦显示首次诱导治疗时联用IM的患者RFS优于未联用IM的患者。因此,联用TKI对BCR-ABL⁺ALL患者的治疗十分重要,而规律正确地使用TKI对其疗效的切实提高同样重要。在规范治疗的同时系统地监测白血病残留水平同样至关重要,本研究显示BCR-ABL融合基因的定量监测有助于对预后的判断,治疗过程中从未达到过CMR的患者5年OS率和5年RFS率非常低,仅分别为8.0%、13.0%,而治疗3个月内达到CMR的患者无论是OS率还是RFS率均明显高于治疗3个月内未能达到CMR的患者。提示在治疗过程中能够更早获得更深分子生物学反应的患者预后良好,而对于分子生物学反应不佳的患者应及时调整治疗方案,比如更换二代TKI,以提高疗效。

TKI联合化疗序贯HSCT是BCR-ABL⁺ALL目前的一线治疗选择。近来有临床试验的初步结果显示将能够克服ABL激酶域T315I突变的第三代TKI——普纳替尼与化疗联合一线治疗BCR-ABL⁺ALL,2年无事件生存率达81%,且是否移植并未影响生存情况^[11]。随着新药、新技术的不断涌现,BCR-ABL⁺ALL的疗效将会进一步提高,治疗模式将进一步优化。

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/encr.22881.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Gabert J, Beillard E, van der Velden VH, et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia - a Europe Against Cancer program [J]. Leukemia, 2003, 17 (12):2318-2357. doi: 10.1038/sj.leu.2403135.
- [6] Lionberger JM, Wilson MB, Smithgall TE. Transformation of myeloid leukemia cells to cytokine independence by Bcr-Abl is suppressed by kinase-defective Hck[J]. J Biol Chem, 2000, 275 (24):18581-18585. doi: 10.1074/jbc.C000126200.
- [7] 刘欣, 姜尔烈, 黄勇, 等. 自体造血干细胞移植联合伊马替尼治疗 Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病 16 例临床观察[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35 (3):250-252. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.03.018.
- [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] Bassan R, Rossi G, Pogliani EM, et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00 [J]. J Clin Oncol, 2010, 28 (22):3644-3652. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1287.
- [10] Pfeifer H, Goekbuget N, Volp C, et al. Long-term outcome of 335 patients receiving different schedules of imatinib and chemotherapy as front-line treatment for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL)[J]. Blood, 2010, 116: abstract 173.
- [11] Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(15):1547-1555. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00207-7.

(收稿日期:2016-04-14)

(本文编辑:王叶青)

首届中国血液学青年论坛通知

中国生理学会血液学专业委员会(CABS)将于2016年12月16日至18日在江苏徐州举办首届中国血液学青年论坛。论坛由中国生理学会血液学专业委员会、中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)主办,徐州医科大学承办。本次论坛将邀请血液学领域的国际及国内著名学者作主旨报告;设立国家杰青、优青、青年千人等优秀青年学者的经验分享报告;组织优秀研究生汇报研究进展。本次论坛是我国血液学研究者、青年学者、研究生及相关领域科技工作者的一次难得的交流机会。热烈欢迎全国各研究院所、高校、医院及企业参会。论坛将授予国家级继续教育 I 类学分 10 分。

一、会议征文

征文范围:①造血调控(包括造血发育与造血干细胞等);②红细胞及相关疾病(含骨髓衰竭);③血小板及相关疾病;④白细胞及相关疾病;⑤血液肿瘤;⑥造血干细胞移植及并发症;⑦细胞及免疫治疗、血液组、血液学研究新方法等。

征文要求:论文摘要必须注明题目、作者姓名、单位、所在城市、邮编、摘要内容、关键词、联系方式等。每篇摘要字数 800~1 000 字,请于 2016 年 11 月 15 日前将论文摘要上传至 qywu82@163.com。

二、会议日期:2016 年 12 月 16 日至 18 日。12 月 16 日 13:00 报到,18 日下午离会。

三、注册方式:注册费:在职人员 800 元、学生 600 元(均不含住宿),可现场注册或银行汇款。单位:徐州医学院附属医院,开户行:江苏省徐州农行淮海路支行,账号:10230101040002600,用途:血液生理学会注册费。

中国生理学会血液学专业委员会
中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)
徐州医科大学附属医院