

达沙替尼联合多药化疗方案治疗成人初诊Ph⁺急性淋巴细胞白血病：一项单中心前瞻性研究

张广吉 弓晓媛 邱少伟 周春林 刘凯奇 林冬 刘兵城 魏辉 魏述宁 李艳 顾闰夏 宫本法 刘云涛 房秋云 秘营昌 王迎 王建祥

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: 王迎, Email: wangying1@ihcams.ac.cn

【摘要】 目的 评价达沙替尼联合多药化疗方案在Ph染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Ph⁺ ALL)患者中的疗效及安全性。方法 前瞻性、单臂、开放的临床研究。2016年1月至2018年4月中国医学科学院血液病医院收治的30例初诊成人Ph⁺ ALL患者入组。采用多药化疗方案,标准诱导化疗为期4周,自诱导化疗第8天开始口服达沙替尼(商品名依尼舒,正大天晴药业集团股份有限公司产品)100 mg/d,持续应用至整体治疗结束。有条件 and 意愿进行移植者,可进行异基因造血干细胞移植或自体造血干细胞移植。结果 所有30例患者在诱导治疗4周后均达到血液学完全缓解(HCR),累积完全分子学反应(MCR)率为70.0%(21/30)。中位随访时间为37.8(32.0~46.6)个月。3年总生存(OS)率为68.1%,3年无血液学复发生存(HRFS)率为61.6%。63.3%的患者在治疗3个月时达到主要分子学反应(MMR)(其中有43.3%患者达到MCR)。6个月时60.0%的患者达到MCR,达到MCR的患者具有更好的OS($P=0.004$)、HRFS($P=0.049$)和EFS($P=0.001$)。15例(50.0%)患者在第1次HCR期内进行移植,移植组患者HRFS($P=0.030$)和EFS($P=0.010$)优于化疗组。结论 达沙替尼联合多药化疗方案治疗初诊Ph⁺ ALL安全有效。临床试验注册 ClinicalTrials.gov, NCT02523976。

【关键词】 费城染色体; 白血病, 淋巴细胞, 急性; 达沙替尼

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2019-I2M-2-009); 国家自然科学基金青年科学基金(81800173); 重大新药创制国家科技重大专项(2017ZX09304024)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.02.004

Dasatinib combined with multi-agent chemotherapy regimen in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a prospective study from a single center

Zhang Guangji, Gong Xiaoyuan, Qiu Shaowei, Zhou Chunlin, Liu Kaiqi, Lin Dong, Liu Bingcheng, Wei Hui, Wei Shuning, Li Yan, Gu Runxia, Gong Benfa, Liu Yuntao, Fang Qiuyun, Mi Yingchang, Wang Ying, Wang Jianxiang

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

Corresponding author: Ying Wang, Email: wangying1@ihcams.ac.cn

【Abstract】 Objective This study evaluates the efficacy and safety of dasatinib combined with a multi-agent chemotherapy regimen of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph⁺ ALL) patients. **Methods** This prospective, single-arm, and open clinical study enrolled 30 adult Ph⁺ ALL patients who were newly diagnosed and treated from January 2016 to April 2018 in the center of this study. Standard induction chemotherapy was given for 4 weeks. However, dasatinib (100 mg/d) was continuously administered from day 8 until the end of the whole therapy in the induction therapy. Patients who are available for allogeneic or autologous stem cell transplantation (SCT) received transplantation when the disease was evaluated as complete remission. **Results** All 30 patients achieved hematological complete remission (HCR) after the induction chemotherapy, and 70.0% (21/30) of them achieved the

accumulated molecular complete remission (MCR). The patients were followed up with a median follow-up time of 37.8 months (32.0 - 46.6). The 3 year overall survival (OS) and 3 year hematological relapse-free survival (HRFS) were 68.1% and 61.6%, respectively. Moreover, 63.3% and 43.3% of the patients achieved molecular major remission and MCR, respectively. Consequently, 60.0% of the patients achieved MCR until 6 months. The patients who achieved MCR within 6 months had superior OS ($P=0.004$), HRFS ($P=0.049$), and event-free survival (EFS; $P=0.001$). Fifteen patients (50.0%) received SCT at the first HCR. However, HRFS ($P=0.030$) and EFS ($P=0.010$) in the SCT group were better than those in the chemotherapy group. **Conclusions** The regimen of dasatinib combined with a multi-agent chemotherapy was proven safe and effective in the treatment of newly diagnosed adult Ph⁺ ALL patients.

Clinical trial registration ClinicalTrials.gov, NCT02523976.

【Key words】 Philadelphia chromosome; Leukemia, lymphoblastic, acute; Dasatinib

Fund program: CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2019-I2M-2-009); National Nature Science Foundation of China (81800173); National Science and Technology Major Project of China (2017ZX09304024)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.02.004

Ph/BCR-ABL 融合基因阳性急性淋巴细胞白血病(Ph⁺ALL)是一种特殊类型的急性白血病。Ph⁺ALL 约占成人 ALL 患者的25%,随着年龄增长发病率增高,50岁以上者更高达40%^[1]。在传统化疗时代,Ph⁺ALL 患者3年的总生存(OS)率低于20%,如果在第1次完全缓解期(CR₁期)进行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),3年的OS率可以提高到44%^[2-7]。酪氨酸激酶抑制剂(TKI)在慢性髓性白血病的治疗中取得了极大的成功,多个临床研究将一代TKI药物伊马替尼应用到Ph⁺ALL的治疗中,血液学完全缓解(HCR)率达90%以上,完全分子学反应(MCR)率达50%,明显改善了患者的长期生存^[4-5,8-9]。但伊马替尼联合化疗取得CR的患者仍存在复发及不能耐受伊马替尼的问题。因此二代TKI药物,如尼洛替尼和达沙替尼开始应用于Ph⁺ALL患者的治疗。本中心前期在化疗基础上联合尼洛替尼治疗Ph⁺ALL患者,入组的30例患者在1个疗程治疗后均取得HCR,4年的OS率为45%,接受移植的患者有更好的长期生存^[10]。达沙替尼(dasatinib)作为二代TKI,较伊马替尼对BCR-ABL和c-KIT有更强的抑制作用,具有同时抑制Src激酶和BCR-ABL激酶,以及能透过血脑屏障的特性,理论上达沙替尼比伊马替尼有更好的疗效。目前已有多篇文献报道达沙替尼用于Ph⁺ALL的治疗,取得了很好的疗效^[11-17]。基于以上原因,我们采用多药化疗方案联合达沙替尼(商品名依尼舒)治疗成人初治Ph⁺ALL,观察其安全性及疗效。

病例与方法

1. 病例:2016年1月至2018年4月,中国医学科学院血液病医院收治的30例新诊断的成人Ph⁺ALL

患者入组。本研究为前瞻性、单臂、开放的临床研究,研究注册号为NCT02523976。所有患者自愿加入临床研究,并均已签署知情同意书,研究方案经我院伦理委员会批准。

2. 化疗方案:采用多药化疗方案。方案如下:诱导治疗采用VDCP方案。具体为长春新碱(VCR)1.4 mg/m²,最大剂量2 mg/次,第1、8、15、22天;柔红霉素(DNR)30 mg/m²,第1~3天;环磷酰胺(CTX)1200 mg/m²第1天,750 mg/m²第15天;泼尼松(Pred)1 mg/kg 第1~14天,0.5 mg/kg 第15~28天。巩固治疗采用COAP(CTX 750 mg/m²,第1天;VCR 1.4 mg/m²,第1天;阿糖胞苷100 mg/m²,第1~2,8~9天;Pred 1 mg/kg 第1~7天,0.5 mg/kg 第8~14天)、大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)(2 g/m²第1、14天)、DOAME(接受自体移植者使用该方案动员外周血造血干细胞,地塞米松10 mg,第1~5天;VCR 1.4 mg/m²,第1天;阿糖胞苷1.0 g/m²每12 h 1次,第1~3天;米托蒽醌6 mg/m²,第2~3天;依托泊苷100 mg/d,第3~5天)、VDCD(VCR 1.4 mg/m²,第1、8、15天;DNR 30 mg/m²,第1、8、15天;CTX 750 mg/m²,第1、15天;地塞米松8 mg/m²,第1~7,15~21天)、COAP、HD-MTX。维持治疗:VP方案(VCR 1.4 mg/m²,第1天;Pred 1 mg/kg,第1~5天)。标准诱导化疗为期4周。

自诱导化疗第8天开始口服达沙替尼(商品名依尼舒,正大天晴药业集团股份有限公司产品)100 mg/d,持续应用至整体治疗结束。诱导治疗未达HCR者直接进入巩固治疗,巩固治疗第一阶段完成后仍未达HCR者则退出本研究。有条件和意愿进行移植者可进行allo-HSCT,若无合适供者,在治疗3~6个月内BCR-ABL融合基因定量达到0的患

者可进行自体造血干细胞移植(auto-HSCT)。未接受移植患者,VP方案自强化治疗结束,每月1次,达沙替尼100 mg/d持续口服,直至持续CR 2年。接受allo-HSCT患者,达沙替尼服用至预处理前,移植后不再给予维持治疗。接受 auto-HSCT者,造血重建后给予达沙替尼100 mg/d联合VP方案维持治疗1年。如患者BCR-ABL转录本或流式细胞术微小残留病(MRD)水平上升但未达血液学复发,达沙替尼增加剂量至140 mg每日1次。

3. 有效性评估: ALL的疗效标准主要参考NCCN的ALL疗效判断标准。HCR定义为患者血象恢复正常,中性粒细胞绝对计数 $>1.0 \times 10^9/L$, PLT $>100 \times 10^9/L$;骨髓穿刺涂片中幼稚细胞 $<5\%$ (至少计数200个有核细胞),无髓外白血病持续存在。主要分子学反应(MMR):患者达到HCR后,BCR-ABL转录本水平较基线水平至少降低3个数量级。MCR:患者达到HCR后,无法监测到BCR-ABL转录本。总生存(OS)时间指从确诊至患者死亡或随访截止日期。无血液学复发生存(HRFS)时间指从患者第1次达到HCR到出现形态学复发的时间。

4. 安全性评估:所有不良事件按照NCI常见不良事件术语标准(NCI CTC AE)4.0版进行报告和分级^[18]。

5. 随访:采用电话的方式进行随访。随访截止日期为2020年6月30日,中位随访时间为37.8(32.0~46.6)个月。

6. 统计学处理:连续数据采用中位数和四分位数间距表示,分类数据采用例数和构成比表示。采用Kaplan-Meier法对HRFS和OS进行估计。所有统计学分析采用R 4.0.2软件。

结 果

一、患者的临床特征

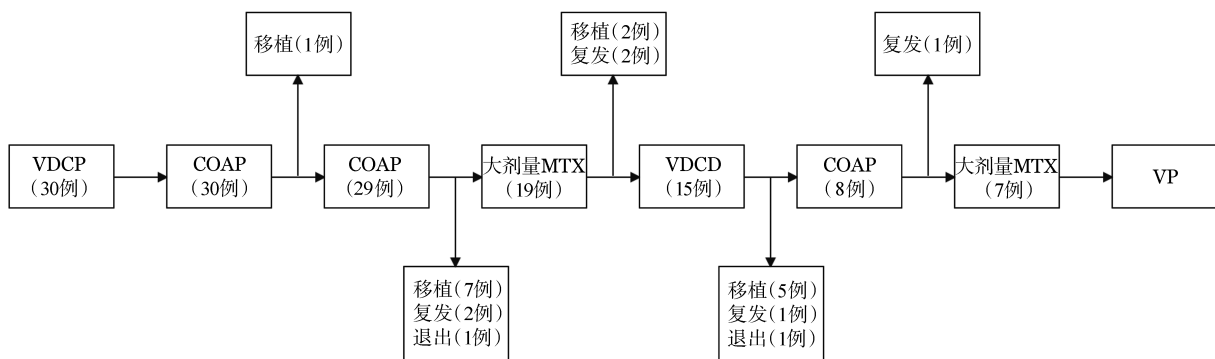
共30例患者入组本研究,所有患者的治疗及转归详见图1。患者中位年龄为37.5(19~50)岁,男17例(56.7%),女13例(43.3%);初诊中位WBC $35.10(1.31 \sim 330.08) \times 10^9/L$;正常核型者7例(23.3%),单纯Ph染色体阳性者14例(46.7%),附加其他异常核型者9例(30.0%);BCR-ABL融合基因P190阳性22例(73.3%),P210阳性8例(26.7%)。具体临床特征见表1。

二、治疗反应

所有患者在诱导治疗4周后均达到HCR,

表1 30例达沙替尼联合多药化疗方案治疗的成人初诊Ph⁺急性淋巴细胞白血病患者的一般临床特征

临床特征	数值
性别[例(%)]	
男	17(56.7)
女	13(43.3)
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	37.5(19, 5)
WBC[$\times 10^9/L$, $M(P_{25}, P_{75})$]	35.10(1.31, 330.08)
遗传学特征[例(%)]	
正常	7(23.3)
单纯Ph阳性	14(46.7)
Ph阳性合并其他异常	9(30.0)
BCR-ABL融合蛋白分型	
P190[例(%)]	22(73.3)
P190水平[$M(P_{25}, P_{75})$]	104.82(42.69, 159.34)
P210[例(%)]	8(26.7)
P210水平[$M(P_{25}, P_{75})$]	79.91(49.80, 144.93)



VDCP:长春新碱、柔红霉素、环磷酰胺、泼尼松;COAP:环磷酰胺、长春新碱、阿糖胞苷、泼尼松;MTX:甲氨蝶呤;VDCD:长春新碱、柔红霉素、环磷酰胺、地塞米松;VP:长春新碱、泼尼松

图1 30例达沙替尼联合多药化疗方案治疗的成人初诊Ph⁺急性淋巴细胞白血病患者治疗方案及转归

20.0%的患者达到MCR,累积MCR率为70.0%(21/30)。治疗3个月时,63.3%的患者达到流式细胞术MRD转阴,63.3%的患者达到MMR,43.3%的患者达到MCR;治疗6个月时,60.0%的患者达到MCR。30例患者中,15例(50.0%)在第1次HCR₁期(HCR₁期)内进行移植,其中 auto-HSCT 2例,allo-HSCT 13例,移植组复发率20.0%(3/15),非移植组复发率53.3%(8/15),虽然目前两组差异尚无统计学意义($P=0.058$),但移植组显示出明显更低的复发率。有5例患者由于BCR-ABL融合基因水平上升,在后续巩固治疗中将达沙替尼用量由100 mg/d增至140 mg/d。这5例患者对加量后的达沙替尼耐受性良好。

三、不良反应

大多数不良事件是可逆的,截至末次随访,无受试者出现肺动脉高压。8例患者治疗期间达沙替尼减量至50 mg/d,7例患者因应用伏立康唑需要减量,1例患者因出现持续性腹泻需要减量,影响因素去除后,均恢复正常剂量。在诱导治疗期间,所有患者均出现了3~4级的血液学不良反应,均进行了红细胞、血小板的输注。非血液学不良反应方面,最常见的为感染、乏力、恶心、肝损害、低钾血症、胸腔积液。这些不良反应绝大部分为1~2级。12例(40.0%)患者出现了胸腔积液,经利尿治疗后,胸腔积液可消失。常见不良反应见表2。另外,有5例患者在治疗期间出现T315I突变,这些患者均发生形态学复发并死亡。

四、生存分析

所有患者3年的OS率为68.1%,3年的HRFS率为61.6%,3年的EFS率为48.8%。

1. HRFS:3个月是否达MCR对HRFS无明显影响($P=0.900$);6个月达MCR与未达MCR患者的中位HRFS时间差异有统计学意义($P=0.049$)。30例患者中,15例(50.0%)在HCR₁期内进行移植,在HCR₁期是否进行移植对HRFS有明显影响($P=0.030$)。研究表明,治疗后6个月内达到MCR的患者及在HCR₁期进行造血干细胞移植的患者有更好的HRFS。

2. OS:3个月是否达MCR对OS无明显影响($P=0.510$);6个月达MCR与未达MCR患者中位OS时间差异有统计学意义($P=0.004$)(图2);是否在HCR₁期进行移植对OS无明显影响($P=0.200$)。移植组20.0%(3/15)患者最终死亡,非移植组为40.0%(6/15),两组差异无统计学意义($P=0.427$)。

表2 达沙替尼联合多药化疗方案治疗成人初诊Ph⁺急性淋巴细胞白血病患者不良反应[例(%)]

症状	全部	1~2级	3~4级
感染	22(73.3)	17(56.7)	5(16.7)
乏力	20(66.7)	20(66.7)	0(0)
恶心	19(63.3)	18(60.0)	1(3.3)
肝损害	17(56.7)	17(56.7)	0(0)
低钾血症	13(43.3)	12(40.0)	1(3.3)
胸腔积液	12(40.0)	9(30.0)	3(10.0)
心悸	10(33.3)	10(33.3)	0(0)
发热	9(30.0)	9(30.0)	0(0)
头痛	9(30.0)	8(26.7)	1(3.3)
低蛋白血症	8(26.7)	8(26.7)	0(0)
水肿	7(23.3)	7(23.3)	0(0)
黄疸	6(20.0)	6(20.0)	0(0)
腹泻	6(20.0)	6(20.0)	0(0)
骨痛	6(20.0)	6(20.0)	0(0)
肾损害	5(16.7)	4(13.3)	1(3.3)
高血糖	5(16.7)	5(16.7)	0(0)
皮疹	4(13.3)	4(13.3)	0(0)
肠梗阻	1(3.3)	1(3.3)	0(0)

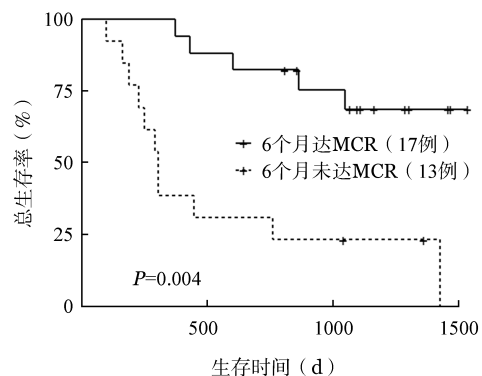


图2 6个月达完全分子学反应(MCR)及未达MCR对初诊Ph⁺急性淋巴细胞白血病患者总生存的影响

3. EFS:3个月是否达MCR对EFS无明显影响($P=0.300$);6个月达MCR与未达MCR患者中位EFS时间差异有统计学意义($P=0.001$)(图3),HCR₁期移植组及未移植组中位EFS时间差异亦有统计学意义($P=0.010$)。

讨 论

在目前的临床实践中,TKI药物联合化疗已经成为Ph⁺ALL的一线治疗选择。在TKI药物选择方面,达沙替尼作为二代TKI,较伊马替尼对BCR-ABL和c-KIT有更强的抑制作用,同时还对SRC激

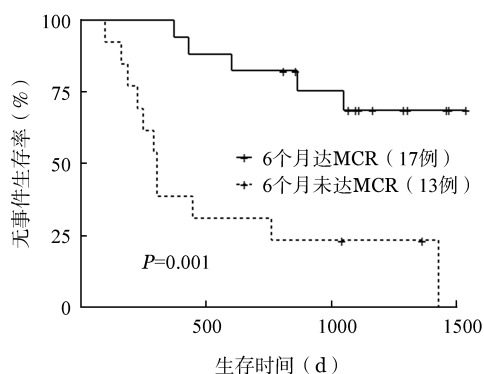


图3 6个月达完全分子学反应(MCR)及未达MCR对初诊Ph⁺急性淋巴细胞白血病患者无事件生存的影响

酶具有抑制作用,多项临床研究已经证实Ph⁺ALL患者应用达沙替尼比伊马替尼有更好的获益。在化疗方案的选择方面,儿童方案治疗成人ALL疗效优于成人方案^[19]。儿童方案主要采用非骨髓抑制性药物,使患者的耐受性明显提高。我们采用的多药化疗方案也减少了骨髓抑制性药物的应用,并去除了成人耐受性差的门冬酰胺酶,明显提高了成人患者的耐受性。我们的研究证实:应用达沙替尼联合多药化疗方案治疗成人Ph⁺ALL安全、有效。这项研究也证实了之前的假设。

在诱导治疗阶段,VDCP方案联合达沙替尼应用1个疗程,30例患者均获得了HCR。在我们研究中,通过监测BCR-ABL转录本水平评估分子生物学反应,结果发现63.3%的患者在治疗3个月后达到MMR(其中有43.3%患者达到MCR)。此外,在6个月内达到MCR的患者具有更好的HRFS、OS和EFS。分子生物学的MRD水平与患者的复发和预后相关^[10,14,20-23],Short等^[24]研究发现,3个月时获得MCR的Ph⁺ALL患者的4年OS率为66%,未获得MCR患者的4年OS率为32%。早期达到MCR预示有更好的OS。

本组30例患者中,15例进行了造血干细胞移植,其中3例复发;15例患者未进行移植,其中8例复发。移植组有3例患者死亡,未移植组有6例患者死亡。在CR₁期移植的患者有更好的HRFS和EFS($P=0.030$, $P=0.010$)。而在CR₁期是否进行allo-HSCT对OS无明显影响($P=0.200$)。既往研究证实:在单纯化疗时代和一代TKI药物治疗时代,Ph⁺ALL患者仍然需要进行allo-HSCT以提高长生存^[25-26]。GRAAPH-2003研究显示,伊马替尼联合化疗的基础上进行allo-HSCT的患者,4年OS率为

76%~80%,单纯伊马替尼联合化疗者4年OS率为33%^[27]。二代TKI治疗时代,allo-HSCT的地位出现了争议。本诊疗中心前期研究发现,尼洛替尼联合化疗患者,CR₁期进行allo-HSCT会有更好的OS^[10]。Chang等^[11]研究发现,初诊Ph⁺ALL患者,初始采用达沙替尼联合化疗,进行allo-HSCT患者的3年OS率为76%,未移植患者的3年OS率为71.3%($P=0.560$),移植并未进一步提高患者OS率。亚组分析显示,发病时具有WBC高、高龄、治疗后MRD水平高等因素的高危组患者与标危组患者比较,移植也并未提高高危组患者的OS率。Slayton等^[17]研究发现,初诊儿童和青少年Ph⁺ALL,应用达沙替尼联合化疗,不进行allo-HSCT治疗,5年的OS率为88%,大多数儿童不需要在CR₁期进行allo-HSCT。而具有IKZF1基因缺失的Ph⁺ALL患者,能从allo-HSCT获益。另外本中心尼洛替尼方案研究结果显示,3例患者早期获得MCR,随后进行auto-HSCT,至随访截止时移植患者仍保持MCR。我们这项研究中,移植与未移植的患者OS差异无统计学意义,可能与随访时间尚短有关,另外在非移植组患者中,3例患者由于BCR-ABL融合基因水平有升高趋势,给予了CAR-T细胞治疗,患者再次获得MCR,也导致了移植组与未移植组患者的OS无明显差异。然而未移植的患者复发率更高,因此仍需要进行移植治疗。在移植方式的选择上,对于早期达到MCR的患者,在CR₁期进行auto-HSCT也是一种选择。

在本研究中我们采用的多药化疗方案减少了骨髓抑制性药物的应用,使患者的耐受性明显提高,中枢神经系统白血病(CNSL)防治更早、更强。与其他化疗方案相比,MD Anderson癌症中心应用不含左旋门冬酰胺酶(L-Asp)的Hyper-CVAD方案联合伊马替尼治疗Ph⁺ALL亦取得明显疗效。而L-Asp应用于成人患者更易发生胰腺炎、高血糖及凝血异常等不良反应。提示L-Asp并非Ph⁺ALL治疗所必需。因此我们的化疗方案也剔除了门冬酰胺酶,化疗的骨髓抑制作用和不良反应明显减轻。所有患者在1个诱导治疗周期内达到HCR,3个月内无患者死亡。由此说明国产达沙替尼联合多药化疗方案安全有效。

在不良反应方面,感染发生率最高,主要为骨髓抑制、免疫功能低下所致,患者骨髓缓解后感染均可有效控制。另外达沙替尼比较突出的不良反应为胸腔积液。本组患者中有12例出现了胸腔积

液,主要为1~2级,经利尿剂或者短暂的停用达沙替尼后,胸腔积液消失,无患者进行胸腔穿刺引流。无患者出现肺动脉高压。需要注意的是5例患者出现了T315I突变,这5例患者之后均出现了血液学复发,最终死亡。Foà等^[14]研究发现,应用达沙替尼治疗期间,出现复发的17例Ph⁺ALL患者中,12例出现了T315I突变。这是一个需要关注的现象。达沙替尼可以穿透血脑屏障治疗CNSL^[28-29],一代TKI伊马替尼及二代TKI尼洛替尼均不能穿透血脑屏障^[10]。本研究入组的所有患者,在达沙替尼用药期间无患者出现CNSL。本研究样本量偏少,随访的时间偏短,不能很好地评估移植组和未移植组患者的长期生存情况。

综合以上结果,达沙替尼联合多药化疗方案治疗初诊Ph⁺ALL安全有效,至随访截止时无患者发生CNSL,可作为一线治疗选择之一。

参考文献

- [1] Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial [J]. *Blood*, 2007, 109(8):3189-3197. DOI: 10.1182/blood-2006-10-051912.
- [2] Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993 [J]. *Blood*, 2005, 106(12):3760-3767. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1623.
- [3] 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.
- [4] Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993 [J]. *Blood*, 2009, 113(19):4489-4496. DOI: 10.1182/blood-2009-01-199380.
- [5] 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.
- [6] Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(20):4075-4086. DOI: 10.1200/JCO.2004.10.050.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [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] Liu B, Wang Y, Zhou C, et al. Nilotinib combined with multi-agent chemotherapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a single-center prospective study with long-term follow-up [J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(3):633-645. DOI: 10.1007/s00277-019-03594-1.
- [11] Chang J, Douer D, Aldoss I, et al. Combination chemotherapy plus dasatinib leads to comparable overall survival and relapse-free survival rates as allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(6): 2832-2839. DOI: 10.1002/cam4.2153.
- [12] 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.
- [13] Ravandi F, O'Brien SM, Cortes JE, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer*, 2015, 121(23):4158-4164. DOI: 10.1002/cncr.29646.
- [14] Foà R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2011, 118(25): 6521-6528. DOI: 10.1182/blood-2011-05-351403.
- [15] Rousselot P, Coudé MM, Gokbuget N, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL [J]. *Blood*, 2016, 128(6):774-782. DOI: 10.1182/blood-2016-02-700153.
- [16] 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.
- [17] Slayton WB, Schultz KR, Kairalla JA, et al. Dasatinib Plus

- Intensive Chemotherapy in Children, Adolescents, and Young Adults With Philadelphia Chromosome- Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0622 [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(22): 2306-2314. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.7228.
- [18] National Institutes of Health. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0 [J]. Washington, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 2010. <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>. Accessed May, 17, 2010.
- [19] Huguet F, Leguay T, Raffoux E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(6):911-918. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.6916.
- [20] Kim DY, Joo YD, Lim SN, et al. Nilotinib combined with multi-agent chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2015, 126(6):746-756. DOI: 10.1182/blood-2015-03-636548.
- [21] 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.
- [22] Yoon JH, Yhim HY, Kwak JY, et al. Minimal residual disease-based effect and long-term outcome of first-line dasatinib combined with chemotherapy for adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(6):1081-1088. DOI: 10.1093/annonc/mdw123.
- [23] Ma L, Hao S, Diong C, et al. Pre-transplant achievement of negativity in minimal residual disease and French-American-British L1 morphology predict superior outcome after allogeneic transplant for Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia: an analysis of Southeast Asian patients [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(5):1362-1369. DOI: 10.3109/10428194.2014.956318.
- [24] Short NJ, Jabbour E, Sasaki K, et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2016, 128(4):504-507. DOI: 10.1182/blood-2016-03-707562.
- [25] Cornelissen JJ, Carston M, Kollman C, et al. Unrelated marrow transplantation for adult patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia: strong graft-versus-leukemia effect and risk factors determining outcome [J]. *Blood*, 2001, 97(6):1572-1577. DOI: 10.1182/blood.v97.6.1572.
- [26] Espérou H, Boiron JM, Cayuela JM, et al. A potential graft-versus-leukemia effect after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results from the French Bone Marrow Transplantation Society [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 31(10):909-918. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703951.
- [27] 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.
- [28] Li S. Src-family kinases in the development and therapy of Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(1):19-26. DOI: 10.1080/10428190701713689.
- [29] Porkka K, Koskenvesa P, Lundán T, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia [J]. *Blood*, 2008, 112(4):1005-1012. DOI: 10.1182/blood-2008-02-140665.

(收稿日期:2020-12-10)

(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

关于提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通知

根据中华医学会杂志社的相关规定,当以人体为研究对象时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位、地区或国家)所制订的伦理学标准并提供该委员会的批准文件复印件,同时在正文中说明受试对象或其监护人是否知情同意。

本刊编辑部