

伊马替尼对成人 Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病患者造血干细胞移植疗效的影响

刘庆珍 杨栋林 冯四洲

The impact of imatinib on hematopoietic stem cell transplantation for Ph chromosome positive adult acute lymphoblastic leukemia Liu Qingzhen, Yang Donglin, Feng Sizhou

Corresponding author: Feng Sizhou, Institute of Hematology and Blood Disease Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China. Email: sizhoufeng@medmail.com.cn

Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Ph⁺ALL)是一类预后不良的 ALL,其发生率随患者年龄增长逐渐增加,虽然经传统化疗多数患者能达到完全缓解(CR)(CR 率 > 60%),但缓解时间较短(中位生存期 8 个月),3 年总生存(OS)率仅 0~15%,预后不良。Ph⁺ALL 患者在首次 CR 期行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)一直是公认的最佳治疗方案,以往自体造血干细胞移植(auto-HSCT)治疗 Ph⁺ALL 疗效极差。伊马替尼等酪氨酸激酶抑制剂(TKI)药物的出现使 Ph⁺ALL 患者的治疗进入了分子生物学靶向治疗时代。Ph⁺ALL 患者移植前诱导化疗联合伊马替尼,不仅能明显提高患者 CR 率,改善长期生存,并改变了 auto-HSCT 在 Ph⁺ALL 患者治疗中的地位,且在移植后的维持治疗、复发后治疗起到一定作用。本文我们就伊马替尼在 HSCT 中的应用价值及研究进展进行综述。

一、伊马替尼问世前 Ph⁺ALL 患者治疗状况

Ph⁺ALL 患者在伊马替尼应用前的治疗方式包括单纯化疗、allo-HSCT、auto-HSCT 治疗。Alvarado 等^[1]研究显示采用由长春新碱、蒽环类药物及类固醇激素组成的传统化疗方案诱导化疗,Ph⁺ALL 患者 CR 率为 60%~90%,生存期为 9~16 个月,3 年 OS 率仅 0~15%,由此可知,应用传统诱导化疗方案 Ph⁺ALL 患者预后差。如果有合适的同胞供者或无关供者,Ph⁺ALL 患者在化疗缓解期,首选 allo-HSCT。Fielding 等^[2]报道 267 例 Ph⁺ALL 患者,经化疗后最终有 82 例进行了 allo-HSCT,结果同胞供者、无关供者 allo-HSCT 后 5 年 OS 率分别为 44%、36%,明显优于单纯化疗的 19%。因年龄偏大或没有合适供者的 Ph⁺ALL 患者行 auto-HSCT 疗效较差。

Giebel 等^[3]对欧洲骨髓移植登记处(EBMTR)Ph⁺ALL 患者行 auto-HSCT 疗效及影响因素进行分析,结果发现伊马替尼问世前 1996 至 2001 年间,Ph⁺ALL 患者 auto-HSCT 后 3 年 OS 率仅为 16%,无白血病生存(LFS)率仅为 11%,复发率(RR)高达 70%。所以伊马替尼问世前 allo-HSCT 是唯一可能治愈 Ph⁺ALL 患者的手段。

二、伊马替尼对成人 Ph⁺ALL 患者 HSCT 的影响

1. allo-HSCT 前伊马替尼的应用:目前多项研究报道应用伊马替尼联合化疗较单纯诱导化疗能明显提高成人 Ph⁺ALL 患者 CR 率,并且延长 CR 患者的 CR 期,为 Ph⁺ALL 患者寻找供者及接受 allo-HSCT 提供机会及争取时间。日本成人白血病研究组(JALSG)^[4]进行了一项关于伊马替尼联合化疗治疗初治 Ph⁺ALL 患者二期临床试验,结果显示伊马替尼联合化疗治疗 Ph⁺ALL 患者,CR 率高达 96.2%。来自 GRAAPH-2003^[5]研究也显示初治 Ph⁺ALL 患者在诱导化疗中应用伊马替尼后,CR 率高达 96%。另外 Ribera^[6]总结了 2004 至 2011 年多个研究组的大量文献资料,显示移植前联合伊马替尼(400~600 mg/d)的诱导化疗方案治疗 Ph⁺ALL 患者,CR 率高达 90%~100%。以上研究表明,Ph⁺ALL 患者化疗联合应用伊马替尼可明显提高 CR 率。另外多数学者认为 allo-HSCT 前应用伊马替尼还能改善患者 allo-HSCT 后疗效。Mizuta 等^[7]总结了 Ph⁺ALL 患者移植前是否应用联合伊马替尼的化疗方案对 allo-HSCT 疗效的影响,结果发现移植前化疗方案联合应用伊马替尼患者,allo-HSCT 后 3 年 OS 率达 65%,明显高于未联合应用伊马替尼患者的 44%($P=0.0148$),LFS 率达 58%,明显高于未联合应用伊马替尼患者的 37%($P=0.039$),RR 为 15%,明显低于未联合应用伊马替尼患者的 50.4%($P=0.02$)。Lee 等^[8]总结了 52 例移植前应用伊马替尼的初治 Ph⁺ALL 患者,其中 35 例行同胞供者 allo-HSCT,17 例行无关供者 allo-HSCT,随访 4 年 LFS、OS 率分别高达(69.8±6.6)%、(72.3±6.7)%,非复发死亡(NRM)率为(10.9±4.7)%,RR 为(21.2±6.0)%。另外最新来自日本的一项大系列回顾性研究^[9]分析了 1990 至 2010 年间 738 例 Ph⁺ALL 患者在初次 CR 期行 allo-HSCT 治疗疗效,其中 542 例移植前应用伊马替尼,196 例移植前未应用伊马替尼,结果应用伊马替尼组患者 5 年 OS 率为 59%,明显高于非伊马替尼组患者的 38%($P<0.001$),应用伊马替尼组患者 3 年 NRM 率为 22%,低于非伊马替尼组患者的 30%($P=0.002$),应用伊马替尼组患者 RR 为 23%,明显低于非伊马替尼组患者的 39%($P<0.001$)。另外 EBMTR^[10]资料也显示 2000 至 2010 年 473 例初治 CR, Ph⁺ALL 患者,allo-HSCT 前应用 TKI 者明显提高

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.09.021

基金项目:天津市应用基础与前沿技术研究计划(14JCZD-JC33000);国家科技支撑项目(2013BAI01B09)

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院

通信作者:冯四洲,Email:sizhoufeng@medmail.com.cn

OS率($HR=0.68; P=0.04$),并明显降低RR($HR=0.5; P=0.01$)。

综上所述,移植前联合伊马替尼的化疗方案不仅能提高Ph⁺ALL患者CR率,也能明显提高OS、LFS率,并降低RR,疗效优于移植前单纯化疗者。

2. allo-HSCT后预防应用伊马替尼:目前多数学者主张Ph⁺ALL患者allo-HSCT后应采用伊马替尼维持治疗,以改善患者疗效。Chen等^[11]回顾性分析了82例Ph⁺ALL患者allo-HSCT后伊马替尼维持治疗作用,62例患者起始治疗中位时间为移植后70天左右,WBC $>1 \times 10^9/L$,PLT $>50 \times 10^9/L$,治疗时间为3~12个月,20例患者因移植物抗宿主病(GVHD)、白细胞计数较低、主观不同意等原因而未接受伊马替尼维持治疗,结果伊马替尼维持治疗组患者5年LFS率为81.5%,明显高于未维持治疗组患者的33.5%($P=0.000$),5年RR为10.2%,明显低于未维持治疗者的33.1%($P=0.016$)。结果表明移植后应用伊马替尼维持治疗可明显降低Ph⁺ALL患者RR,提高Ph⁺ALL患者LFS率。另外Chen^[12]新近研究也发现Ph⁺ALL患者无论是单倍体allo-HSCT,还是同胞全相合供者allo-HSCT后接受伊马替尼维持治疗均能显著提高患者移植后LFS与OS率,明显降低RR。Brissot等^[10]对EBMTR资料分析表明初治CR₁Ph⁺ALL患者移植后应用TKI预防治疗能明显改善LFS率($HR=0.44; P=0.002$)、OS率($HR=0.42; P=0.004$),明显降低RR($HR=0.40; P=0.01$)。此外Pfeifer等^[13]对Ph⁺ALL患者allo-HSCT后多中心随机对照研究比较预防性应用伊马替尼或根据bcr-abl基因检测阳性后抢先治疗的效果,结果显示预防性治疗比抢先治疗能明显降低Ph⁺ALL患者allo-HSCT后分子RR(40%对69%; $P=0.046$)。以上研究均证实Ph⁺ALL患者allo-HSCT后应用伊马替尼预防治疗能明显提高LFS与OS率,降低RR。

但是也有研究者发现Ph⁺ALL患者allo-HSCT后应用伊马替尼并不能改善疗效,甚至增加RR。Kebriaei等^[14]对102例成人及11例儿童Ph⁺ALL患者allo-HSCT疗效进行分析,结果发现疾病状态、移植年代、患者年龄、是否发生急性GVHD等因素均影响患者移植后OS,而移植前或移植后应用TKI与否不影响患者疗效,值得注意的是这组研究的113例患者中,11例为CR₂,32例为复发或未缓解状态。Zhang等^[15]对69例Ph⁺ALL患者allo-HSCT结果研究发现移植前应用伊马替尼能明显改善患者移植后OS率,降低RR,但移植后应用伊马替尼则明显增加患者RR(63.6%对24.2%, $P=0.018$),并且作者对其中20例应用伊马替尼维持患者治疗前后外周血CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺细胞检测发现,伊马替尼维持治疗后3、6个月CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺细胞比例较治疗前明显增高($P=0.019$ 及 0.001)。同样,这组研究69例患者中36例为CR₁。由以上研究推断Ph⁺ALL患者allo-HSCT后应用伊马替尼维持治疗后RR增高的原因可能与伊马替尼免疫抑制作用有关。因此,Ph⁺ALL患者,尤其是晚期患者allo-HSCT后伊马替尼维持治疗作用有待进一步研究。

3. allo-HSCT移植后复发伊马替尼治疗:allo-HSCT后复发仍然是导致Ph⁺ALL患者死亡率增高的主要原因^[16],研究

证实伊马替尼对Ph⁺ALL allo-HSCT复发患者有一定的抗白血病效应。Wassmann等^[17]前瞻性多中心研究发现,27例Ph⁺ALL患者allo-HSCT后检测MRD阳性时应用伊马替尼,14例(52%)在应用伊马替尼1.5(0.9~3.7)个月时MRD转阴,所有14例MRD转阴的患者在应用伊马替尼期间仍处于CR,3例停用伊马替尼后复发,12/13例未获得MRD转阴者在中位时间3个月复发。获得早期分子学CR者1年、2年LFS率分别为(91±9)%和(54±21)%,而MRD持续阳性者1年LFS率仅为(8±7)%($P<0.001$),所以allo-HSCT后MRD阳性患者采用伊马替尼治疗可以提高LFS。此外Ma等^[18]发现allo-HSCT后复发的17例Ph⁺ALL患者中分子生物学复发4例,血液学复发12例,中枢神经系统复发1例,5年OS率28%,其中4例分子生物学复发者采用伊马替尼治疗后全部生存,分子生物学复发者3年OS率明显优于血液学复发者(100%对9%, $P=0.0143$)。Ph⁺ALL患者allo-HSCT后复发伊马替尼治疗虽有效,仍需联合供者淋巴细胞输注(DLI)等其他治疗提高治疗效果。Yoshimitsu等^[19]报道了1例伊马替尼联合DLI成功挽救性治疗allo-HSCT后分子生物学复发的Ph⁺ALL患者。因此Ph⁺ALL患者allo-HSCT后复发的防治,需要定期进行微小残留病(MRD)监测,早期发现分子生物学复发是提高疗效的关键,伊马替尼联合DLI可能是有效治疗Ph⁺ALL患者allo-HSCT移植后复发的手段。

三、auto-HSCT

以往众多学者均认为Ph⁺ALL患者auto-HSCT疗效极差,而伊马替尼的应用使Ph⁺ALL患者auto-HSCT疗效得到明显提高。Giebel等^[3]对EBMTR 177例Ph⁺ALL患者行auto-HSCT疗效及影响因素进行分析,结果发现2002至2006年间,2007至2010年间(TKI时代)患者移植后3年OS率分别为48%和57%,明显高于1996至2001年间的16%($P<0.0001$),LFS率分别为39%和52%,明显高于1996至2001年间11%($P<0.0001$),而RR率分别为45%和45%,明显低于1996至2001年间的70%($P=0.01$)。另外他们总结了16例Ph⁺ALL患者采用auto-HSCT联合伊马替尼治疗的疗效,14例患者在化疗同时联合伊马替尼治疗,剂量为400~600mg/d,治疗的中位时间为101(28~212)d。移植后6例进行伊马替尼单药维持治疗,6例进行伊马替尼联合小剂量化疗维持治疗,4例仅采用小剂量化疗,伊马替尼剂量为300~400mg/d,开始治疗的中位时间为移植后3(1~9)个月,维持治疗持续时间为1~2年。结果移植后5例患者出现血液学复发,其中2例合并髓外(中枢神经系统)复发,中位复发时间为移植后11(5~13)个月。其余11例患者存活,预计全组患者3年的LFS率达(66.3±12.4)%,RR为(33.7±12.4)%^[20]。以上研究证明,伊马替尼的应用能明显提高Ph⁺ALL患者auto-HSCT移植后LFS率,并降低RR。

四、伊马替尼时代化疗、auto-HSCT、allo-HSCT疗效比较

Li等^[21]对110例初治Ph⁺ALL患者伊马替尼联合化疗及伊马替尼联合allo-HSCT疗效进行回顾性研究,结果化疗患

者 2 年 LFS 及 OS 率分别为 (22.1±8.8)% 和 (41.6±10.0)%, allo-HSCT 患者 2 年 LFS 及 OS 率分别高达 (48.2±13.9)% 和 (53.1±12.7)%。GRAAPH-2003 研究组^[22]回顾性分析了 45 例初治 Ph⁺ALL 患者的疗效,allo-HSCT 联合伊马替尼治疗的患者(包括同胞供者、无关供者及脐血)4 年 OS 率为 50%,化疗联合伊马替尼患者仅 33%,其中 10 例患者因年龄大于 55 岁或没有合适的供者选择了 auto-HSCT,诱导化疗达 CR 后,在巩固化疗第 1 天开始联合伊马替尼(600~800 mg/d)治疗,使患者疾病保持在较低的 MRD 水平,并在移植后加用伊马替尼维持治疗,结果移植后 4 年 OS 率高达 80%。此外来自多中心的一项研究资料^[23],58 例初治 Ph⁺ALL 患者给予伊马替尼联合诱导化疗,达 CR 或部分缓解(PR)后,其中 15 例行 allo-HSCT,19 例行 auto-HSCT,结果 auto-HSCT 与 allo-HSCT 取得类似疗效,移植后 5 年 OS 率为 53%对 51%,LFS 率为 46%对 47%,差异均无统计学意义。Chalandon 等^[24]对伊马替尼联合减低强度化疗方案与伊马替尼联合标准化疗方案治疗 268 例 Ph⁺ALL 患者进行随机对照研究,结果显示,前者 CR 率高于后者(98%对 91%, $P=0.006$),两者 2 个疗程化疗后主要分子学反应(MMR)差异无统计学意义(66%对 64%),对于达到 MMR 患者进行 allo-HSCT 和 auto-HSCT 疗效接近。以上研究表明,初治 Ph⁺ALL 患者在首次诱导化疗 CR 期,首选行 allo-HSCT。随着伊马替尼的应用使 auto-HSCT 治疗 Ph⁺ALL 患者疗效较伊马替尼应用前疗效明显提高,加之 auto-HSCT 移植相关死亡率低,可作为无 HLA 匹配异基因供者的 Ph⁺ALL 患者有效替代治疗手段,另外伊马替尼的应用可以使化疗方案及移植前的预处理方案剂量减低强度,由此可减轻化疗相关脏器损伤及感染等风险,有益患者长期预后。

五、微小残留病(MRD)

伊马替尼提高 Ph⁺ALL 患者 HSCT 疗效的原因是其能降低患者移植前 MRD,而众多研究证实 Ph⁺ALL 患者移植前 MRD 获得阴性者明显改善患者移植疗效。Tucunduva 等^[25]分析了 98 例接受脐血移植(包括 CR₁及 CR₂)的成人 Ph⁺ALL 患者疗效,其中 83 例移植前化疗方案中联合 TKI,39 例患者移植前 MRD 阴性,59 例患者 MRD 阳性,结果 MRD 阴性患者 allo-HSCT 后 3 年 LFS 率为 49%,明显高于 MRD 阳性患者的 27%($P=0.05$),MRD 阴性患者 3 年 RR 为 16%,明显低于 MRD 阳性患者的 45%($P=0.013$)。Ma 等^[18]分析了 67 例 Ph⁺ALL 患者 allo-HSCT 疗效,移植前 MRD 阴性者移植后 3 年 OS 率为 73%,明显高于 MRD 阳性者的 45%($P<0.0001$),MRD 阴性者 3 年 DFS 率为 58%,明显高于 MRD 阳性者的 29%($P=0.0001$),而 MRD 阴性者 3 年 RR 为 18%,明显低于 MRD 阳性者 36%($P<0.0001$)。Bachanova 等^[26]对 197 例 CR₁ 状态下行 allo-HSCT 治疗的 Ph⁺ALL 患者疗效进行分析,结果发现移植前 MRD 阳性而采用非清髓性预处理(RIC)患者移植后 RR 较清髓性预处理(MAC)患者明显升高($HR=1.97$; $P=0.026$),但是移植前采用 TKI(主要是伊马替尼)治疗获得 MRD 转阴且采用 RIC 预处理移植者 3 年 OS 率为 55%,明显

优于 MRD 阴性而采用 MAC 预处理者的 33%($P=0.0042$),结果表明 RIC 是移植前获得 MRD 阴性而不适合 MAC 预处理患者有效的替代治疗手段。由此可以总结出 MRD 阴性患者移植后 OS 率增高,RR 降低。Lee 等^[8]对 52 例初治 Ph⁺ALL 患者疗效相关因素进行分析,所有患者接受 14 d 诱导化疗,达到 CR 后应用第 1 次 4 周伊马替尼(400 mg/d),未达到 CR 的患者应用第 1 次 4 周伊马替尼(600 mg/d),此后达到 CR 的患者予中剂量阿糖胞苷联合米托蒽醌的巩固治疗,再予第 2 次 4 周的伊马替尼(400 mg/d),未达到 CR 的患者行挽救性化疗方案。结果此项研究发现应用第 1 次伊马替尼 4 周后 bcr-abl 融合基因下降 > 3 个对数级者与 < 3 个对数级者相比较,前者 allo-HSCT 后 4 年 LFS 率为 (82.1±6.7)%,明显高于后者的 (41.7±12.7)%($P=0.009$),前者 RR 为 (12.1±5.7)%,则明显低于后者 (45.1±14.0)%($P=0.011$)。因此,前期治疗过程中残留病下降速度较快的患者有预示移植疗效的作用。另外, Lee 等^[27]进一步对 95 例 Ph⁺ALL 患者 allo-HSCT 疗效与移植前 MRD 差异性分析表明,2 个疗程化疗与 2 个疗程伊马替尼治疗后,MRD 水平仍 > 1% (P210^{bcr-abl}) 或降低程度 < 2 个对数级 (P190^{bcr-abl}) 者 allo-HSCT 后 5 年 RR 高达 (86.1±11.4)%,5 年 LFS 率仅为 (8.3±7.3)%,Giebel 等^[3]对 EBMT 资料分析表明,32 例采用伊马替尼联合化疗的 Ph⁺ALL 患者,其中 22 例患者移植前获得 bcr-abl 阴性,这 22 例患者 auto-HSCT 后 3 年 OS 率达 (72±11)%,LFS 率为 (65±11)%。因此,Ph⁺ALL 患者 HSCT 前 MRD 状态对移植疗效有十分明显的影响。

综上所述,allo-HSCT 仍然是治疗 Ph⁺ALL 患者的最佳方法,移植前化疗联合伊马替尼能明显提高患者 CR 率、OS 和 LFS 率,降低 RR;同时联合伊马替尼的化疗方案适当减低剂量,不影响 CR 率;伊马替尼在 Ph⁺ALL 患者移植后复发治疗中亦发挥一定作用;并且伊马替尼联合 auto-HSCT 对于取得 bcr-abl 阴性的患者具有较好治疗前景。虽然不少研究发现 allo-HSCT 预防性应用伊马替尼能改善预后,但其确切价值还有待研究,此外移植前后 MRD 的监测,将进一步提高 Ph⁺ALL 患者 HSCT 疗效和对改善患者预后具有积极作用。

参考文献

- [1] Alvarado Y, Apostolidou E, Swords R, et al. Emerging therapeutic options for Philadelphia-positive acute lymphocytic leukemia[J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2007, 12(1): 165-179.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Labarthe A, Rousselot P, Huguët- Rigal F, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH- 2003 study [J]. Blood, 2007, 109(4):1408-1413.
- [6] 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.
- [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.
- [8] Lee S, Kim YJ, Chung NG, et al. The extent of minimal residual disease reduction after the first 4- week imatinib therapy determines MRD kinetics in Ph- positive ALL transplants outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia [J]. Cancer, 2009, 115(3) :561-570.
- [9] Mizuta S, Matsuo K, Nishiwaki S, et al. Pretransplant administration of imatinib for allo-HSCT in patients with BCR- ABL- positive acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2014, 123(15):2325-2332.
- [10] 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.
- [11] Chen H, Liu KY, Xu LP, et al. Administration of imatinib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may improve disease-free survival for patients with Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia [J]. J Hematol Oncol, 2012, 5:29-37.
- [12] Chen H, Liu KY, Xu LP, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for the treatment of Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(6):1110-1116.
- [13] Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W, et al. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease- triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR- ABL1- positive acute lymphoblastic leukemia [J]. Leukemia, 2013, 27(6): 1254-1262.
- [14] Kebriaei P, Saliba R, Rondon G, et al. Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia: Impact of tyrosine kinase inhibitors on treatment outcomes[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2012, 18(4): 584-592.
- [15] Zhang FH, LingYW, Zhai X, et al. The effect of imatinib therapy on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Hematology, 2013, 18(3):151-157.
- [16] van den Brink MR, Porter DL, Giralto S, et al. Relapse after allogeneic hematopoietic cell therapy. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16(1): 138-145.
- [17] Wassmann B, Pfeifer H, Stadler M, et al. Early molecular response to posttransplantation imatinib determines outcome in MRD + Philadelphia- positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL)[J]. Blood, 2005, 106(2): 458-463.
- [18] Ma LY, Hao SG, Diong CL, 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):1362-92014.
- [19] Yoshimitsu M, Fujiwara H, Ozaki A, et al. Case of a patient with Philadelphia- chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia relapsed after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation treated successfully with imatinib and sequential donor lymphocyte infusions [J]. Int J Hematol, 2008, 88(3):331-335.
- [20] 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.
- [21] Li Y, Zou D, Zhao Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of adults with Philadelphia chromosome positive and/or bcr-abl positive acute lymphoblastic leukemia: a single center study from China [J]. Leuk Lymphoma, 2010, 51(3): 488-496.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Tucunduva L, Ruggeri A, Sanz G, et al. Impact of minimal residual disease on outcomes after umbilical cord blood transplantation for adults with Philadelphia- positive acute lymphoblastic leukaemia: an analysis on behalf of Eurocord, Cord Blood Committee and the Acute Leukaemia working party of the European group for Blood and Marrow Transplantation [J]. Br J Haematol, 2014, 166(5): 749-757.
- [26] Bachanova V, Marks DI, Zhang MJ, et al. Ph+ ALL patients in first complete remission have similar survival after reduced intensity and myeloablative allogeneic transplantation: Impact of tyrosine kinase inhibitor and minimal residual disease [J]. Leukemia, 2014, 28(3): 658-665.
- [27] 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.

(收稿日期:2015-04-09)

(本文编辑:董文革)