

# 酪氨酸激酶抑制剂联合化疗后 行异基因造血干细胞移植治疗 Ph<sup>+</sup> 急性淋巴细胞白血病与异基因造血干细胞 移植治疗 Ph<sup>-</sup>急性淋巴细胞白血病的疗效比较

胡健 王莉红 李渊 邱志祥 许蔚林 孙玉华 尹玥 刘徽  
欧晋平 王茫桔 王文生 梁贻隐 岑溪南 任汉云

**【摘要】** 目的 比较 Ph 染色体阳性(Ph<sup>+</sup>)急性淋巴细胞白血病(ALL)患者应用化疗联合酪氨酸激酶抑制剂(TKI)后行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)和 Ph 染色体阴性(Ph<sup>-</sup>)ALL 患者化疗后进行 allo-HSCT 的疗效和安全性。方法 2003 年 1 月至 2014 年 8 月行 allo-HSCT 的 55 例 B-ALL 患者中配对选取 19 例 Ph<sup>-</sup>ALL 患者(Ph<sup>-</sup>ALL 组)与 19 例 TKI 联合 allo-HSCT 的 Ph<sup>+</sup>ALL 患者进行回顾性分析。结果 Ph<sup>+</sup>ALL 组和 Ph<sup>-</sup>ALL 组在性别、中位年龄、发病时外周血 WBC > 30×10<sup>9</sup>/L 的例数、合并中枢神经系统白血病的例数、移植前疾病缓解状态、移植时间、干细胞来源、供受者 HLA 相合情况、预处理方案、输入单个核细胞数和 CD34<sup>+</sup>细胞数等方面基本匹配。Ph<sup>+</sup>ALL 组和 Ph<sup>-</sup>ALL 组白细胞和血小板植活时间相当(12 d 和 13 d, P=0.284; 14 d 和 17 d, P=0.246)。Ph<sup>+</sup>ALL 组和 Ph<sup>-</sup>ALL 组 3 年总生存率和无病生存率分别为(67.5±12.4)%和(74.3±11.4)% (P=0.434)、(67.8±12.4)%和(74.3±11.4)% (P=0.456), 差异均无统计学意义。Ph<sup>+</sup>ALL 组和 Ph<sup>-</sup>ALL 组 II~IV 度急性移植物抗宿主病(aGVHD)的累积发生率分别为(15.8±8.4)%和(21.1±9.4)% (P=0.665), 其中 III~IV 度 aGVHD 的累积发生率分别为(5.6±5.4)%和(11.5±7.6)% (P=0.541)。慢性移植物抗宿主病(cGVHD)的累积发生率分别为(44.1±14.0)%和(44.1±13.0)% (P=0.835), 其中广泛型 cGVHD 的累积发生率分别为(13.1±8.7)%和(6.2±6.1)% (P=0.379)。Ph<sup>+</sup>ALL 组和 Ph<sup>-</sup>ALL 组累积复发率和累积非复发死亡率差异亦无统计学意义[分别为(10.8±7.2)%对(20.0±10.7)% (P=0.957)和(23.9±12.4)%对(7.1±6.9)% (P=0.224)]。结论 Ph<sup>+</sup>ALL 患者化疗联合 TKI 后行 allo-HSCT 与 Ph<sup>-</sup>ALL 患者行 allo-HSCT 的疗效相当。

**【关键词】** 费城染色体; 白血病, 淋巴细胞, 急性; 酪氨酸激酶抑制剂; 造血干细胞移植, 异基因; 病例对照研究

**Efficacy comparison between Ph<sup>+</sup> ALL patients treated with chemotherapy plus tyrosine kinase inhibitors followed by allo-HSCT and Ph<sup>-</sup> ALL patients with allo-HSCT: a case control study from a single center** Hu Jian, Wang Lihong, Li Yuan, Qiu Zhixiang, Xu Weilin, Sun Yuhua, Yin Yue, Liu Wei, Ou Jinping, Wang Mangju, Wang Wensheng, Liang Zeyin, Cen Xinan, Ren Hanyun. Department of Hematology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China  
Corresponding author: Ren Hanyun, Email: renhy0813@163.com

**【Abstract】 Objective** To compare the efficacy of the Ph<sup>+</sup> acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients treated with combination of tyrosine kinase inhibitors (TKI) and chemotherapy followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and Ph<sup>-</sup> ALL patients with allo-HSCT. **Methods** A total of 19 Ph<sup>+</sup> ALL patients were matched with 19 Ph<sup>-</sup> ALL patients from 55 B-ALL patients receiving allo-HSCT in our hospital between January 2003 and August 2014 and were analyzed

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.07.014

基金项目: 国家自然科学基金(81370667、81200358); 卫生公益性行业科研专项(201202017)

作者单位: 100034 北京大学第一医院血液科

通信作者: 任汉云, Email: renhy0813@163.com

retrospectively. **Results** Gender, median age, number of patients with blood white count more than  $30 \times 10^9/L$ , number of patients with meningeal leukemia, disease status before allo-HSCT, period of allo-HSCT, the source of stem cell from donors, HLA disparities between donor and recipient, conditioning regimens and number of infused mononuclear cells and  $CD34^+$  cells were comparable between two groups of  $Ph^+$  and 19  $Ph^-$  ALL patients. The median time of engraftment of neutrophil cells was 12 days versus 13 days ( $P=0.284$ ) and that of platelet 14 days versus 17 days ( $P=0.246$ ), which were comparable between two groups. The estimated 3-year overall survival (OS) in  $Ph^+$  and  $Ph^-$  ALL groups was  $(67.5 \pm 12.4)\%$  versus  $(74.3 \pm 11.4)\%$  ( $P=0.434$ ) and 3-year disease free survival (DFS) was  $(67.8 \pm 12.4)\%$  versus  $(74.3 \pm 11.4)\%$  ( $P=0.456$ ), respectively. The cumulative incidence of degree II–IV acute graft-versus-host disease (aGVHD) in  $Ph^+$  and  $Ph^-$  ALL group was  $(15.8 \pm 8.4)\%$  versus  $(21.1 \pm 9.4)\%$  ( $P=0.665$ ) and that of degree III–IV aGVHD was  $(5.6 \pm 5.4)\%$  versus  $(11.5 \pm 7.6)\%$  ( $P=0.541$ ), respectively. The cumulative incidence of cGVHD was  $(44.1 \pm 14.0)\%$  in  $Ph^+$  ALL group versus  $(44.1 \pm 13.0)\%$  in  $Ph^-$  ALL group ( $P=0.835$ ) and that of extensive cGVHD was  $(13.1 \pm 8.7)\%$  versus  $(6.2 \pm 6.1)\%$  ( $P=0.379$ ), respectively. The cumulative relapse rate and the cumulative non-relapse rate in both group also have no statistical difference [ $(10.8 \pm 7.2)\%$  versus  $(20.0 \pm 10.7)\%$  ( $P=0.957$ ) and  $(23.9 \pm 12.4)\%$  versus  $(7.1 \pm 6.9)\%$  ( $P=0.224$ ), respectively]. **Conclusion** The efficacy of  $Ph^+$  ALL treated with combination of chemotherapy and TKIs and followed by allo-HSCT is comparable to that of  $Ph^-$  ALL with allo-HSCT.

**【Key words】** Ph chromosome; Leukemia, lymphoblastic, acute; Tyrosine kinase inhibitor; Hematopoietic stem cell transplantation, allogeneic; Case control study

Ph 染色体阳性( $Ph^+$ )急性淋巴细胞白血病(ALL)占儿童 ALL 的 2%~7% 和成人 ALL 的 20%~40%<sup>[1-2]</sup>。既往  $Ph^+$  ALL 治疗效果不佳,即使行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),长期无病生存(DFS)率也较低。随着酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的应用, $Ph^+$  ALL 的疗效大幅提高,TKI 联合化疗诱导缓解后行 allo-HSCT 已成为  $Ph^+$  ALL 的一线治疗方案。本研究我们旨在探讨 TKI 联合诱导和巩固化疗后行 allo-HSCT 是否可改善  $Ph^+$  ALL 的预后,从而使  $Ph^+$  ALL 患者的总生存(OS)率与  $Ph^-$  ALL 患者行 allo-HSCT 的 OS 率相当甚至更高。

### 病例和方法

1. 病例:对 2003 年 1 月至 2014 年 8 月在北京大学第一医院血液科行 allo-HSCT 的 55 例急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)患者进行配对并进行回顾性分析。55 例患者中  $Ph^+$  ALL 21 例,其中 1 例未用 TKI 而另 1 例在移植后应用 TKI 治疗的患者被排除,只有 19 例患者在诱导化疗时加用 TKI 进入分析。19 例  $Ph^+$  ALL 与 34 例  $Ph^-$  ALL 患者进行配对比较。

2. 诊断:ALL 诊断采用 MICM(形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学)诊断模式,诊断标准参照文献[3]。骨髓涂片应用 Wright-Giemsa 法进行染色并进行 POX、PAS 染色,显微镜下观察细胞形态、计数原始细胞比例并观察组织化学染色情况。应用流式细胞术检测骨髓原始细胞  $CD34$ 、HLA-DR、 $CD10$ 、 $CD19$ 、 $CD20$ 、 $CD22$ 、 $CyCD79a$ 、

$CyCD3$ 、 $CD4$ 、 $CD5$ 、 $CD7$ 、 $CD8$ 、 $CD13$ 、 $CD14$ 、 $CD15$ 、 $CD33$ 、 $CD117$ 、cMPO 等表达情况。应用培养法制备骨髓染色体标本,采用 G 显带技术进行核型分析。应用 RT-PCR 法定性检测 41 种白血病融合基因和定量检测 BCR-ABL190/210 融合基因。

3. 化疗方案及 TKI 使用方法:两组均采用以 VDCP[长春新碱、柔红霉素、环磷酰胺(Cy)、泼尼松]联合门冬酰胺酶为主的诱导化疗方案,缓解后采用大剂量甲氨蝶呤(MTX)和 MAE[米托蒽醌、阿糖胞苷(Ara-C)、足叶乙甙]方案进行巩固强化治疗。 $Ph^+$  ALL 组从诱导化疗开始连续口服伊马替尼 400~600 mg/d(12 例,63.2%)或达沙替尼 100 mg/d(7 例,36.8%,其中 1 例因伊马替尼不耐受换用达沙替尼),预处理开始时停用。移植前服用 TKI 的中位时间为 109(14~146) d,服用时间 <3 个月 9 例(47.4%), $\geq 3$  个月者 10 例(52.6%)。移植后 100 d(+100 d)如血象尚可并能耐受则加用 TKI(伊马替尼 400 mg/d 或达沙替尼 100 mg/d),至移植后约 1 年停用[19 例移植后均服用 TKI,中位服用时间为 2 个月(7 d~12 个月),仅 2 例服用至移植后 1 年]。

4. 预处理方案:全部病例均采用以改良白消安(Bu)/Cy、全身照射(TBI)/Cy 或 Bu/氟达拉滨(Flu)为基础的清髓性预处理方案。改良 Bu/Cy 方案: Ara-C  $2 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , -11~ -9 d 静脉滴注; Bu  $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  口服或  $3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  静脉滴注, -8~ -6 d; Cy  $1.8 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , -5~ -4 d。TBI/Cy 方案: Ara-C  $2 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , -10~-8 d 静脉滴注; TBI 5 Gy, 每

日1次, -7~-6 d; Cy  $1.8 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , -5~-4 d。Bu/Flu 方案: Ara-C  $2 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , -10~-8 d 静脉滴注; Bu  $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  口服或  $3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  静脉滴注, -6~-4 d; Flu 总量  $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 移植前  $50 \text{ mg}/\text{d}$  静脉滴注。根据患者移植前有无中枢神经系统白血病等加用足叶乙甙 ( $500 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 1 \text{ d}$  或  $250 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 2 \text{ d}$  静脉滴注) 或替尼泊苷 ( $250 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 1 \text{ d}$  静脉滴注)。人类白细胞抗原 (HLA) 不全相合和无关供者移植在预处理中加用兔源抗人胸腺细胞球蛋白 (ATG),  $7.5 \sim 10 \text{ mg}/\text{kg}$ , 分 3~4 d 输注。

5. 移植物抗宿主病 (GVHD) 的预防: 所有患者均采用环孢素 (CsA)、短程 MTX 联合霉酚酸酯 (MMF) 预防 GVHD。预处理时开始应用 CsA, 根据血药浓度调节 CsA 剂量, 维持全血 CsA 谷浓度在  $150 \sim 250 \text{ ng}/\text{L}$ , 移植 3 个月后逐渐减量; 预处理时开始应用 MMF  $7.5 \text{ mg}/\text{kg}$ , 每日 2 次, 移植后 1 个月停用; MTX  $15 \text{ mg}/\text{m}^2$  于 +1 d,  $10 \text{ mg}/\text{m}^2$  于 +3、+5、+11 d 应用。

6. GVHD 的诊断标准: 急性 GVHD (aGVHD) 的诊断和分级依据西雅图标准<sup>[4]</sup> 诊断, 慢性 GVHD (cGVHD) 的诊断及分级依据美国国立卫生研究院 (NIH) 的修正诊断和分级诊断<sup>[5]</sup>。

7. 配对原则和结果: 根据影响 ALL 患者 allo-HSCT 疗效的主要相关因素进行配对<sup>[6]</sup>, 主要包括诊断时的危险因素、移植前的疾病状态、HLA 相合程度、预处理方案、移植时间及移植物中有核细胞数和 CD34<sup>+</sup> 细胞数等。根据上述原则选取规范应用 TKI 并进行 allo-HSCT 的 19 例 Ph<sup>+</sup> ALL 患者为研究组, 以 19 例 Ph<sup>-</sup> ALL 进行 allo-HSCT 且预后因素基本匹配的患者为对照组进行研究。所有患者均随访至死亡或 2014 年 12 月。

8. 统计学处理: 采用 Kaplan-Meier 法比较两组的 OS、复发、aGVHD、cGVHD 和非复发死亡 (NRM) 的发生率。两组分类变量及数值变量的比较分别使用卡方检验和 Mann-Whitney 检验。非正态分布数据用中位数 (范围) 表示。判断统计学意义采取双侧 P 值, I 类错误率 ( $\alpha$  值) 定为 0.05。以上数据均应用 SPSS 16.0 软件进行统计分析。计算构成比时将该项资料不详的病例剔除。

## 结 果

### 一、基线资料比较

根据文献报道的影响 ALL 患者 allo-HSCT 疗效

的最主要相关因素进行配对后, 进一步分析显示 Ph<sup>+</sup> ALL 组和 Ph<sup>-</sup> ALL 组在性别、中位年龄、发病时外周血 WBC  $\geq 30 \times 10^9/\text{L}$  的例数、合并中枢神经系统白血病的例数、移植前疾病缓解状态、移植时间、造血干细胞来源、HLA 相合情况、预处理方案、输入单个核细胞 (MNC) 数量、输入 CD34<sup>+</sup> 细胞数量等方面基本匹配, 差异均无统计学意义 (表 1)。

表 1 Ph<sup>+</sup> 急性淋巴细胞白血病 (ALL) 和 Ph<sup>-</sup> ALL 患者临床特征和移植特征

患者特征	Ph <sup>+</sup> ALL 组 (19例)	Ph <sup>-</sup> ALL 组 (19例)	P值
性别[例(%)]			1.000
男	10(52.6)	9(47.4)	
女	9(47.4)	10(52.6)	
中位年龄(岁)	38(7~49)	30(5~59)	0.056
起病时 WBC[例(%)]			0.305
$\geq 30 \times 10^9/\text{L}$	9(50)	5(27.8)	
$< 30 \times 10^9/\text{L}$	9(50)	13(72.2)	
移植前 CNSL[例(%)]			1.000
有	2(10.5)	3(15.8)	
无	17(89.5)	16(84.2)	
移植前疾病状态[例(%)]			0.890
CR1	16(84.2)	15(78.9)	
CR2	2(10.5)	3(15.8)	
CR3	1(5.3)	1(5.3)	
造血干细胞来源[例(%)]			0.830
亲缘 BM+PB	15(78.9)	16(84.2)	
亲缘 PB	2(10.5)	1(5.3)	
无关 PB	2(10.5)	2(10.5)	
HLA 相合程度[例(%)]			1.000
全相合	9(47.4)	8(42.1)	
不全相合	10(52.6)	11(57.9)	
移植年代[例(%)]			0.325
2013 年至 2014 年	10(52.6)	6(31.6)	
2013 年以前	9(47.4)	13(68.4)	
预处理方案[例(%)]			0.324
改良 Bu/Cy	11(57.9)	13(68.4)	
TBI/Cy	8(42.1)	5(26.3)	
Bu/Flu	0(0)	1(5.3)	
输入单个核细胞数 ( $\times 10^8/\text{kg}$ )	12.72 $\pm$ 6.28	12.88 $\pm$ 4.82	0.931
输入 CD34 <sup>+</sup> 细胞数 ( $\times 10^6/\text{kg}$ )	4.49 $\pm$ 2.91	3.95 $\pm$ 2.87	0.578

注: CR: 完全缓解; BM: 骨髓; PB: 外周血; Bu: 白消安; Cy: 环磷酰胺; TBI: 全身照射; Flu: 氟达拉滨; CNSL: 中枢神经系统白血病

### 二、造血细胞植入、生存及合并症分析

与 Ph<sup>+</sup> ALL 配对的 19 例 Ph<sup>-</sup> ALL 与全体 34 例

Ph<sup>-</sup>ALL患者两组3年OS率分别为(74.3±11.4)%和(67.8±8.6)%( $P=0.520$ ),提示与Ph<sup>+</sup>ALL配对的19例Ph<sup>-</sup>ALL患者的生存情况能较好地代表全体Ph<sup>-</sup>ALL患者的生存情况。比较移植前相关项目匹配Ph<sup>+</sup>ALL和Ph<sup>-</sup>ALL组临床结果显示造血重建、OS和DFS及合并症发生方面差异均无统计学意义。

1. 造血细胞植入时间:所有患者均达到造血重建,移植后1个月性染色体原位杂交(FISH)或DNA串联序列多态性(DNA-STR)分析均证明为供者完全嵌合状态。Ph<sup>+</sup>ALL组和Ph<sup>-</sup>ALL组患者白细胞植活中位时间分别为12(9~23)d和13(10~20)d( $P=0.284$ ),血小板植活中位时间分别为14(10~91)d和17(10~120)d( $P=0.246$ ),两组差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

2. OS和DFS率:Ph<sup>+</sup>和Ph<sup>-</sup>ALL组患者中位随访时间分别为13(3~59)个月和34(5~102)个月( $P=0.037$ )。Ph<sup>+</sup>ALL组和Ph<sup>-</sup>ALL组3年OS率分别为(67.5±12.4)%和(74.3±11.4)%( $P=0.434$ ),3年DFS率分别为(67.8±12.4)%和(74.3±11.4)%( $P=0.456$ ),差异均无统计学意义。

3. GVHD发生率:Ph<sup>+</sup>ALL组和Ph<sup>-</sup>ALL组患者Ⅱ~Ⅳ度aGVHD累积发生率分别为(15.8±8.4)%和(21.1±9.4)%( $P=0.665$ ),而Ⅲ~Ⅳ度aGVHD的累积发生率分别为(5.6±5.4)%和(11.5±7.6)%( $P=0.541$ )。cGVHD的累积发生率分别为(44.1±14.0)%和(44.1±13.0)%( $P=0.835$ ),广泛型cGVHD的累积发生率分别为(13.1±8.7)%和(6.2±6.1)%( $P=0.379$ )

4. 累积复发率(RR)和非复发死亡(NRM)率:Ph<sup>+</sup>ALL组和Ph<sup>-</sup>ALL组患者RR分别为(10.8±7.2)%和(20.0±10.7)%( $P=0.957$ ),累积NRM率分别为(23.9±12.4)%和(7.1±6.9)%( $P=0.224$ )。Ph<sup>+</sup>ALL组死亡原因为移植后合并症(3例)和复发(2例),2例复发患者移植前均使用伊马替尼,而移植前使用达沙替尼者无一例复发;Ph<sup>-</sup>ALL组患者死亡原因为复发(3例)和移植后合并症(1例)。

## 讨 论

在酪氨酸激酶抑制剂应用于临床以前,Ph<sup>+</sup>ALL是B-ALL预后差的主要类型之一。Ph<sup>+</sup>ALL诱导化疗的完全缓解率为60%~80%,明显低于Ph<sup>-</sup>ALL<sup>[7]</sup>。Ph<sup>+</sup>ALL和Ph<sup>-</sup>ALL单纯化疗的5年OS率分别为19%<sup>[8]</sup>和45%<sup>[9]</sup>。即使进行allo-HSCT,Ph<sup>+</sup>ALL

的5年生存率仍较低<sup>[8]</sup>。随着TKI的出现,Ph<sup>+</sup>ALL的预后得到了明显的改善,TKI联合化疗使诱导化疗的缓解率超过90%<sup>[10]</sup>,Ph<sup>+</sup>ALL患者移植前应用伊马替尼与未应用伊马替尼,5年OS率分别为59%和38%( $P<0.001$ )<sup>[11]</sup>。尽管如此,TKI并不能取代allo-HSCT在Ph<sup>+</sup>ALL的作用,TKI联合化疗的Ph<sup>+</sup>ALL患者如未行allo-HSCT,预后明显差于进一步行allo-HSCT者<sup>[12-13]</sup>。本研究结果显示,Ph<sup>+</sup>ALL患者应用化疗联合TKI然后行allo-HSCT与Ph<sup>-</sup>ALL患者行allo-HSCT相比,3年OS、DFS、累积复发率相当,提示TKI联合allo-HSCT可逆转Ph这一高危因素,使Ph<sup>+</sup>ALL和Ph<sup>-</sup>ALL的预后相当。

TKI通过抑制酪氨酸激酶活性可直接诱导Ph<sup>+</sup>ALL细胞凋亡并增加化疗药物的敏感性,使Ph<sup>+</sup>ALL患者迅速达到完全缓解,并增加完全缓解的深度,使移植前的微小残留病(MRD)降低到很低程度,从而减少移植后的复发率。通过移植后维持治疗进一步清除MRD,使移植后复发率降低。本组Ph<sup>+</sup>ALL患者在移植前应用TKI联合化疗药物进行诱导和巩固治疗,并在移植后血象恢复稳定后继续应用TKI进行维持治疗,疾病的复发率明显减低,进一步证明TKI在Ph<sup>+</sup>ALL移植前后使用会使复发率降低至最低程度。

第二代TKI达沙替尼较第一代TKI伊马替尼更有优势。达沙替尼除与BCR-ABL结合外,还可抑制Src家族激酶从而抑制旁路信号传导途径;抑制激酶的作用是伊马替尼的325倍;因ABL激酶结构域突变而对伊马替尼耐药的患者应用达沙替尼仍有效<sup>[14]</sup>;此外,达沙替尼能通透血脑屏障从而对中枢神经系统白血病发挥作用<sup>[15]</sup>。本研究中Ph<sup>+</sup>ALL组19例中有2例复发,均为移植前使用伊马替尼的患者,而移植前使用达沙替尼的患者无一例复发,提示达沙替尼在预防疾病复发、提高生存率方面可能优于伊马替尼,但需要进一步随访、扩大样本量和进行多中心的随机对照研究以得出进一步的结论。

总之,Ph<sup>+</sup>ALL较Ph<sup>-</sup>ALL常规化疗缓解率低,生存率低,易复发,预后较差。allo-HSCT和TKI的应用显著改善了Ph<sup>+</sup>ALL的预后,Ph<sup>+</sup>ALL患者应用TKI联合allo-HSCT与Ph<sup>-</sup>ALL患者行allo-HSCT的疗效相当。达沙替尼在减少疾病复发、提高生存率方面可能较伊马替尼更有优势,有待进一步扩大病例数来研究证明。

## 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.
- [2] Burmeister T, Schwartz S, Bartram CR, et al. Patients' age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: a retrospective analysis from the GMALL study group [J]. Blood, 2008, 112(3):918-919.
- [3] 中华医学会血液学分会、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(9):789-792.
- [4] Przepiora D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading [J]. Bone Marrow Transplant, 1995, 15(6):825-828.
- [5] Martin PJ, Weisdorf D, Przepiora D, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft- versus- Host Disease: VI. Design of Clinical Trials Working Group report [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2006, 12(5):491-505.
- [6] 叶冬青. 巢式病例对照研究的设计及分析[J]. 疾病控制杂志, 2001, 5(1):65-68.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993) [J]. Blood, 2008, 111(4):1827-1833.
- [10] de Labarthe A, Rouselot P, Huguet- 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.
- [11] 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.
- [12] Fielding AK, Rowe JM, Buck G, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2014, 123(6):843-850.
- [13] 程珍, 赵澜, 陈广华, 等. 伊马替尼联合化疗或异基因造血干细胞移植治疗成人 Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病的临床研究 [J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(2):114-119.
- [14] McCormack PL, Keam SJ. Dasatinib: a review of its use in the treatment of chronic myeloid leukaemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia [J]. Drugs, 2011, 71(13): 1771-1795.
- [15] 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.

(收稿日期:2015-02-03)

(本文编辑:董文革)

## 中华医学会第 15 次全国血栓与止血学学术会议征文通知

中华医学会第 15 次全国血栓与止血学学术会议将于 2015 年 10 月 16 至 18 日在武汉举办。

会议由中华医学会血液学分会主办、华中科技大学附属协和医院承办。会议邀请国内外著名学者就出凝血领域相关问题做专题演讲,并设大会报告、多学科交叉论坛、青年及转化医学论坛、论文交流等多种学术交流形式。

征文范围及要求:凡未在全国性公开刊物上发表的出凝血领域的临床(医疗与护理)和基础研究论文均可投稿。征文要求 500 字左右摘要 1 份(中英文均可),包括:标题、姓名、作者单位、通信地址、电话、电子邮箱、目的、方法、结果、结论,请不要附图表。投稿方式:本次大会采用网络投稿系统(<http://www.cmacsh.org>),不接收纸质投稿和 Email 邮件投稿。征文截稿时间:2015 年 7 月 31 日。

联系人及联系方式:郭涛、梅恒:02785726387, Email: csth\_ wh@126.com

中华医学会学术会务部  
中华医学会血液病分会