



# 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

程珍 赵澜 陈广华 吴德沛 仇惠英 唐晓文  
傅琤琤 金正明 陈峰 薛胜利 孙爱宁

**【摘要】 目的** 探讨伊马替尼在初治成人Ph染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Ph<sup>+</sup>ALL)诱导治疗中的作用,以及在伊马替尼时代异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)在治疗成人Ph<sup>+</sup>ALL中的地位。**方法** 回顾性分析2005-2013年就诊的97例初治成人Ph<sup>+</sup>ALL患者,根据首次诱导治疗过程中伊马替尼使用情况,分为使用组(37例,用伊马替尼≥3 d)与未使用组(60例,未用或用伊马替尼<3 d),并将使用组分为前期使用组(26例)与后期使用组(11例)(以化疗第14天为界),比较各组的总反应率(ORR)以及获得完全缓解(CR)或CR伴血细胞不完全恢复(CR<sub>i</sub>)患者的BCR-ABL融合基因转阴率。之后有77例患者使用伊马替尼作为维持治疗,其中接受allo-HSCT患者44例(移植组),未进行移植者33例(非移植组)。比较两组的总生存(OS)率、无病生存(DFS)率、复发率及非复发死亡(NRM)率;并监测34例移植前处于首次完全缓解(CR<sub>i</sub>)状态的患者分别在取得CR或CR<sub>i</sub>时、首次巩固治疗时、移植预处理前、移植造血重建时的融合基因转阴率。**结果** 首次诱导治疗结束时,伊马替尼使用组ORR高于未使用组(分别为97.3%和72.9%, $P=0.002$ ),而前期使用组与后期使用组的ORR差异无统计学意义(分别为100%和90.9%, $P=0.297$ );使用组与未使用组中获得CR或CR<sub>i</sub>患者的融合基因转阴率分别为20.0%和0( $P=0.041$ )。移植前处于CR<sub>i</sub>状态的患者于上述4个时间点的融合基因转阴率分别为20.8%、42.3%、51.8%、76.8%,移植造血重建时与移植预处理前、移植预处理前与获得CR或CR<sub>i</sub>时相比较,差异有统计学意义( $P$ 值分别为0.044和0.022)。移植组5年OS率高于非移植组(分别为47.0%和28.0%, $P=0.016$ ),5年DFS率及累积复发率均优于非移植组( $P$ 值分别为0.003和0.000),而两组的NRM累积发生率差异无统计学意义( $P=0.370$ )。**结论** 成人Ph<sup>+</sup>ALL首次诱导治疗中采用常规化疗联合伊马替尼,不仅能够提高血液学缓解率,同时可以改善分子学反应。缓解后使用伊马替尼作为巩固和维持治疗,并且尽早进行allo-HSCT可以改善预后。

**【关键词】** 白血病,淋巴样; 费城染色体; 伊马替尼; 造血干细胞移植

**Imatinib in combination with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation improved the outcome of adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia** Cheng Zhen, Zhao Lan, Chen Guanghua, Wu Depei, Qiu Huiying, Tang Xiaowen, Fu Chengcheng, Jin Zhengming, Chen Feng, Xue Shengli, Sun Aining. Jiangsu Institute of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China  
Corresponding author: Sun Aining, Email: ainingsun@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the role of imatinib in induction therapy for newly diagnosed adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph<sup>+</sup>ALL), as well as the status of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in the treatment of adult Ph<sup>+</sup>ALL in imatinib era. **Methods** Retrospectively analyzed 97 newly diagnosed adult Ph<sup>+</sup>ALL patients from 2005 to 2013. According to whether administrated imatinib in the induction therapy and the administrating

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.02.012

基金项目:江苏高校优势学科建设工程;江苏省临床医学中心项目(ZX201102);江苏省科技厅生命健康科技专项资金(BL2012005);高校博士点基金博导类项目(20113201110010)

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所;卫生部血栓与止血重点实验室

通信作者:孙爱宁, Email: ainingsun@hotmail.com



duration ( $\geq 3$  d), they were divided into imatinib ( $n=37$ ) and non-imatinib group ( $n=60$ ), and the former group was further divided into early-use ( $n=26$ ) and late-use imatinib groups ( $n=11$ ) (bounded by the fourteenth day of induction chemotherapy). We compared the overall response rate (ORR) and the negative rate of BCR-ABL fusion gene in patients who achieved complete remission (CR) or CR with incomplete recovery of blood cells (CRi) among the three groups at the end of the first induction therapy. There were 44 cases underwent allo-HSCT (transplant group) and 33 cases only adopted imatinib-based chemotherapy (non-transplant group) in 77 patients who administrated imatinib as a maintenance therapy, we further compared the incidences of overall survival (OS), disease-free survival (DFS), relapse and non-relapse mortality (NRM) between the two groups; and dynamically monitor polymerase chain reaction (PCR) negativity of patients who were in CR<sub>i</sub> state before transplant ( $n=34$ ) at the following timepoints of achieving CR or CRi, the first consolidation therapy, beginning the pretreatment of transplant and attaining hematopoietic reconstruction after transplant. **Results** After the first induction therapy, the ORR of imatinib group was significantly higher than of non-imatinib group (97.3%, 72.9% respectively,  $P=0.002$ ), but early-use and late-use imatinib groups had no statistical significance in ORR (100%, 90.9% respectively,  $P=0.297$ ); the rate of negativity of imatinib and non-imatinib groups were 20.0% and 0 respectively ( $P=0.041$ ) in patients who achieved CR or CRi. The negative rate of patients in CR<sub>i</sub> state before transplant attained 20.8%, 42.3%, 51.8%, 76.8%, respectively at the previously described 4 timepoints. And the differences between the fourth and the third, the third and the first timepoint all reached statistical significance ( $P=0.044$ , 0.022, respectively). The 5-year OS of transplant and non-transplant groups showed statistical difference (47.0%, 28.0% respectively,  $P=0.016$ ), also for 5-year DFS ( $P=0.001$ ) and the cumulative rate of relapse ( $P=0.000$ ) of the former surpassing the latter; the cumulative rate of NRM between these two groups had no statistical significance ( $P=0.370$ ). **Conclusion** Conventional induction chemotherapy in combination with imatinib in the first induction therapy of adult Ph<sup>+</sup>ALL, not only improved the rate of hematologic remission, also the rate of molecular response. Imatinib used as a consolidation and maintenance therapy after remission, and allo-HSCT scheduled as soon as possible improved the prognosis.

**【Key words】** Leukemia, lymphoid; Philadelphia chromosome; Imatinib; Hematopoietic stem cell transplantation

成人急性淋巴细胞白血病(ALL)中,Ph染色体的发生概率为20%~30%<sup>[1]</sup>。Ph<sup>+</sup>ALL是一组预后极差的疾病,在伊马替尼问世之前,仅依靠联合化疗复发率几乎为100%,长期存活率低于10%<sup>[2-3]</sup>;首次完全缓解(CR<sub>i</sub>)状态下的异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)使成人Ph<sup>+</sup>ALL的长期生存率提升至30%~40%,但是其较高的非复发死亡(NRM)率使之受到一定的限制<sup>[4-5]</sup>。随着伊马替尼在慢性髓性白血病(CML)中的广泛应用,国外多项临床试验证实伊马替尼在Ph<sup>+</sup>ALL中亦扮演着重要角色<sup>[5-6]</sup>,但是否能只依靠伊马替尼联合化疗而不采用移植,就可以使得Ph<sup>+</sup>ALL患者获得长期生存,目前国内外关于此方面的报道甚少。我们回顾性分析了该院97例初治成人Ph<sup>+</sup>ALL的病例资料,以探讨合理的治疗方案。

## 对象和方法

### 一、研究对象

选择2005年12月至2013年3月入住我院血液科的97例初治成人(>14岁)Ph<sup>+</sup>ALL患者。ALL的诊断采用形态学、免疫学、细胞遗传学、分子生物学

(MICM)诊断模式,诊断标准符合文献[7]。Ph<sup>+</sup>ALL的诊断依据是通过常规染色体显带技术或荧光原位杂交(FISH)技术检测到Ph染色体和(或)PCR检测到BCR-ABL融合基因。

### 二、研究方法

根据首次诱导治疗过程中伊马替尼使用情况,将患者分为使用组及未使用组(未用或使用时间<3d);并且进一步根据伊马替尼的使用时机(以诱导化疗的第14天为界),将使用组分为前期使用组(第1~14天)及后期使用组(第15天~化疗结束复查骨髓时)。比较各组患者在首次诱导治疗后的总反应率[ORR,包括CR和CR伴血细胞不完全恢复(CR<sub>i</sub>)],计算在首疗程后即获得CR或CR<sub>i</sub>患者的BCR-ABL融合基因转阴率。伊马替尼使用时间计算方法:开始服用至首疗程结束复查骨髓判断疗效的时间。选择77例在维持治疗期间(巩固强化治疗间歇期)坚持规则使用伊马替尼的患者,其中接受allo-HSCT的患者为移植组,未进行移植者为非移植组,比较分析两组的总生存(OS)、无病生存(DFS)、复发及NRM情况。CR、CR<sub>i</sub>及复发标准参考文献[7]。OS时间指从开始治疗至末次随访或死



亡的时间;DFS 时间指从达到 CR<sub>1</sub> 时至末次随访或死亡或首次复发的时间;NRM 时间指从开始治疗至非白血病死亡的时间。比较 DFS 率及复发率时,移植组仅选择移植前处于 CR<sub>1</sub> 状态的患者(34 例)与非移植组进行比较。

### 三、治疗方案

1. 诱导治疗及 CR 后治疗:采用长春新碱(VCR)或长春地辛、葱环/葱醌类药物[如去甲氧柔红霉素(IDA)、柔红霉素(DNR)、米托葱醌(Mit)等]、糖皮质激素(地塞米松或泼尼松)为基础的方案(DVP 或 MVP)诱导化疗,或是采用联合环磷酰胺和(或)左旋门冬酰胺酶(L-Asp)组成的 VDCP、VDLP、VDCLP 方案。具体使用方法见表 1。CR 后的巩固强化治疗方案(资料来自 77 例使用伊马替尼维持治疗的患者):以含有大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)、阿糖胞苷(Ara-C)、L-Asp 的方案为主,常用方案如 CAM(T)、HD-MTX±VP、hyper-CVAD A/B 等<sup>[7]</sup>。77 例使用伊马替尼维持治疗的患者中,44 例在进行了 1~8 个疗程(中位数为 3 个疗程)的化疗后,接受了 allo-HSCT(移植组);33 例患者因无合适的造血干细胞供者或个人原因,仅采用了伊马替尼联合化疗的治疗方案(非移植组),整个治疗周期至缓解后 2~3 年。维持治疗与巩固强化治疗交替序贯进行,治疗方案包含伊马替尼、6-巯基嘌呤(6-MP)或硫鸟嘌呤(6-TG)以及 MTX;治疗期间每周复查 2 次血常规及 1 次肝功能以调整用药剂量。中枢神经系统白血病(CNSL)的预防与治疗原则均参见文献<sup>[7]</sup>。

2. 伊马替尼的应用:97 例患者首次诱导治疗过

表 1 97 例初治成人 Ph<sup>+</sup>急性淋巴细胞白血病患者诱导治疗方案

药物	剂量	给药时机
葱环/葱醌类药物 <sup>a</sup> (三选一)		
柔红霉素	40 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup>	第 1~3、15~16 天
去甲氧柔红霉素	8~12 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup>	第 1~3、15~16 天
米托葱醌	6~8 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup>	第 1~3 天
长春碱类 <sup>a</sup> (二选一)		
长春新碱	2 mg/d	第 1、8、15、22 天
长春地辛	4 mg/d	第 1、8、15、22 天
地塞米松 <sup>b</sup>	0.15 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	第 1~28 天
环磷酰胺	750 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup>	第 1、15 天
左旋门冬酰胺酶	6000 IU/m <sup>2</sup>	第 5、8、11、14 天
伊马替尼	400~600 mg/d	

注:<sup>a</sup>根据化疗第 14 天的骨髓情况决定是否继续用药,<sup>b</sup>在治疗过程中逐渐减量

程中,37 例患者使用了伊马替尼,剂量 400~600 mg/d。其中前期使用组 26 例,中位使用时间 13(3~31)d;后期使用组 11 例,中位使用时间 11(3~13)d。巩固维持治疗期间,97 患者中有 77 例坚持规则服用伊马替尼(400~600 mg/d)。移植组患者伊马替尼使用至预处理前,移植前有染色体复杂异常或非 CR<sub>1</sub> 状态等高危因素以及移植后融合基因持续阳性患者,待造血重建后继续使用。伊马替尼使用过程中出现 III~IV 级骨髓抑制或 III~IV 级非血液学不良反应时,适度减量或暂停伊马替尼,病情恢复后继续使用。

3. 移植预处理方案、移植物抗宿主病(GVHD)预防:44 例患者均采用以 BuCy(27 例)或全身照射(TBI)/Cy(17 例)为基础方案的清髓性预处理方案,其中 27 例干细胞来源为无关供者及亲缘半相合供者的患者,加用抗淋巴/胸腺细胞球蛋白(ALG/ATG)。具体为:TBI 分次辐照总剂量为 12 Gy,肺 8 Gy;Ara-C 2 g/m<sup>2</sup> 每 12 h 1 次×2 d;白消安 0.8 mg/kg 每 6 h 1 次×2 d;环磷酰胺 1.8 g/m<sup>2</sup> 每日 1 次×2 d;司莫司汀(CCNU) 250 mg/m<sup>2</sup> 每日 1 次×1 d;ATG 2.5 mg/kg 或 ALG 20 mg/kg 每日 1 次×4 d。GVHD 预防方案:17 例行同胞全相合造血干细胞移植(sib-HSCT)的患者采用环孢素(CsA)联合短程 MTX 的预防方案;26 例行无关全相合(MUD)或亲缘半相合造血干细胞移植(haplo-HSCT)的患者在以上二联方案的基础上加用霉酚酸酯(MMF);1 例行脐血全相合造血干细胞移植(UCBT)的患者采用单药 CsA。具体用法:CsA 3 mg/kg,每日 1 次,根据患者疾病危险度及移植类型调整药物剂量;MTX 15 mg/m<sup>2</sup> 移植后第 1 天(+1 d),10 mg/m<sup>2</sup> +3、+6、+11 d;MMF 15 mg·kg<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>。

4. 移植特征:44 例患者中移植前处于 CR<sub>1</sub> 状态的有 34 例,CR<sub>2</sub> 状态 3 例,CR<sub>3</sub> 状态 4 例,复发状态 3 例。17 例移植类型为 sib-HSCT,16 例为 MUD-HSCT,10 例为 haplo-HSCT,1 例为 UCBT。按受者体重计算输注的总有核细胞数(TNC)和 CD34<sup>+</sup>细胞中位数分别为 6.91(0.50~19.49)×10<sup>7</sup>/kg 和 3.96(0.80~8.56)×10<sup>6</sup>/kg。供者与受者 HLA 配型采用聚合酶链式反应-序列特异寡核苷酸探针分析或序列特异性引物分析,检测 HLA-A、B、C、DRB1、DQB1 五个基因位点。

### 四、疾病状态监测

诱导化疗的第 14 天复查骨髓初步判断疗效,根据骨髓情况调整第 3 周治疗方案,骨髓中仍残留白



血病细胞继续用药,化疗结束后复查骨髓形态、染色体核型(诊断时有异常者)以及BCR-ABL融合基因(实时定量PCR)水平以评价疗效。诱导治疗结束后,当WBC $\geq 1 \times 10^9/L$ 、PLT $\geq 50 \times 10^9/L$ 时,进行脑脊液检查。每次巩固强化治疗前至少复查骨髓的上述三项指标,并检查脑脊液。维持治疗期间每3~6个月复查1次骨髓。移植后半年内每月复查1次骨髓,监测BCR-ABL融合基因水平以及供受者嵌合度以评估本病缓解情况。无异常者半年后每3~6个月复查1次骨髓。融合基因转阳或有上升趋势者,加强骨髓监测,并行ABL激酶区的突变检测。随访截止至2013年7月。

### 五、统计学处理

采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,各组生存曲线的比较应用Log-rank检验。各组分类变量及数值变量的比较分别使用 $\chi^2$ 检验和Mann-Whitney U检验。对可能影响预后的因素采用前进步法( $\alpha=0.05$ )进行COX模型多因素分析,连续性变量包括初诊年龄及WBC,分类变量包括移植、BCR-ABL融合基因类型以及染色体异常情况。以上数据均采用SPSS 17.0软件进行统计学分析。采用R 3.0.0软件的竞争风险模型分别计算复发、NRM事件的累积发生率(两者互为竞争风险)。累积发生率的比较应用R软件中的Gray检验。失访数据均当作有效数据处理。

## 结 果

1. 一般资料:97例初治Ph<sup>+</sup>ALL患者以及其中77例使用伊马替尼作为维持治疗的患者的临床特征见表2。伊马替尼使用组与未使用组患者在性别、年龄、初诊WBC、细胞遗传学异常以及融合基因类型等特征上的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。移

植组与非移植组在性别、细胞遗传学异常及融合基因类型的构成上差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),虽然移植组的中位年龄及初诊中位WBC均低于非移植组( $P$ 值分别为0.006、0.012),但是经多因素分析显示并非为生存期的影响因素( $P$ 值分别为0.646、0.656)。

2. 诱导治疗后缓解情况:首次诱导治疗结束时,60例未使用伊马替尼的患者中,有43例达到CR或CRi,3例部分缓解(PR),13例未缓解(NR),1例在治疗过程中死于感染,ORR为72.9%;而37例使用伊马替尼的患者,有36例达到CR或CRi,仅有1例为PR,ORR达到97.3%。使用组的ORR明显高于未使用组( $P=0.002$ ),而且前期使用组ORR稍高于后期使用组(分别为100%和90.9%),但差异无统计学意义( $P=0.297$ )。首次诱导治疗结束达CR或CRi时,使用组(25例可评估患者)与未用组(35例可评估患者)的BCR-ABL融合基因转阴率分别为20.0%和0,差异具有统计学意义( $P=0.041$ ),而且融合基因阴转的患者均来自前期使用组。另外3例移植前处于复发状态的患者,移植后均取得了CR。

3. 生存情况及其影响因素分析:随访截止至2013年7月,移植组5例失访,非移植组2例失访,中位随访时间为18(0.3~90)个月。移植组的3年与5年OS率分别为64.5%和47.0%,而非移植组分别为28.0%和28.0%( $P=0.016$ ,图1)。移植组(34例移植前处于CR<sub>i</sub>状态的患者)的3年与5年DFS率分别为58.5%和58.5%,非移植组分别为25.3%和25.3%( $P=0.003$ ,图2);中位缓解期分别为18(3~72)和10(0~89)个月( $P=0.040$ )。多因素分析结果显示,移植对OS[OR 2.19(95% CI 1.13~4.24), $P=0.020$ ]及DFS[OR 2.18(95% CI 1.13~4.24), $P=0.012$ ]均有显著性影响。其次为初诊年龄及WBC,但是差异均未达到

表2 Ph<sup>+</sup>急性淋巴细胞白血病患者临床特征

组别	例数	性别(例,男/女)	年龄[岁,M(范围)]	初诊WBC [ $\times 10^9/L$ , M(范围)]	免疫表型(例)		染色体(例)				BCR-ABL类型(例)		
					B淋系	髓系	单纯Ph染色体	附加异常	正常核型	其他 <sup>a</sup>	ela2	b2a2/b3a2	其他 <sup>b</sup>
使用组	37	20/17	35 (18~66)	29.6 (1.6~500.4)	31	6	6	21	2	8	25	4	8
未使用组	60	30/30	36 (16~63)	43.8 (1.3~325.9)	48	12	18	24	10	8	33	12	10
移植组	44	24/20	33 (17~54)	13.2 (1.3~300.0)	39	5	11	17	7	9	28	7	9
非移植组	33	12/22	42 (20~63)	50.0 (1.8~325.0)	26	7	8	18	1	6	20	4	9

注:<sup>a</sup>指未见分裂象以及干抽等;<sup>b</sup>指融合基因阳性但类型未知



统计学意义。

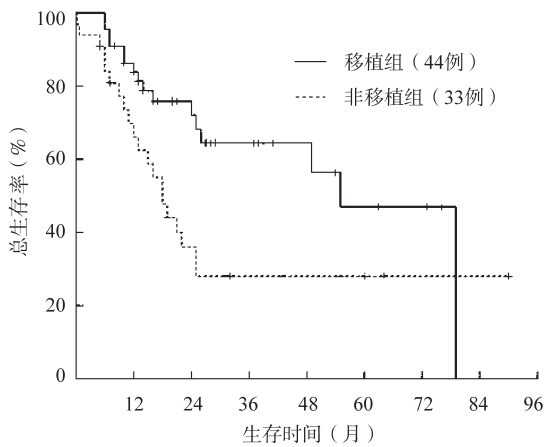


图1 Ph<sup>+</sup>急性淋巴细胞白血病患者移植组与非移植组总生存率

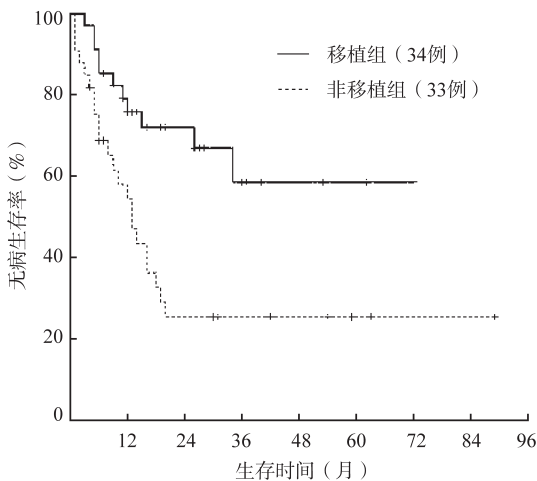


图2 Ph<sup>+</sup>急性淋巴细胞白血病患者移植组与非移植组无病生存率

4. 复发及非复发死亡情况:截止至随访日期,移植组(34例移植前处于CR<sub>i</sub>状态患者)有5例复发,非移植组中有18例复发,两组的累积复发率分别为22.7%和65.3%,差异有统计学意义( $P=0.000$ ) (图3)。移植组的NRM累积发生率高于非移植组(分别为14.4%和9.4%),但差异无统计学意义( $P=0.377$ )。移植组11例死亡患者中,6例为NRM,原因包括器官衰竭2例,消化道出血1例,病毒性肺炎1例,GVHD相关感染2例。非移植组20例死亡患者中,有3例为NRM,原因均为感染性休克。

5. 移植组不同时间点的BCR-ABL融合基因转阴率:对34例移植前处于CR<sub>i</sub>状态的患者,监测其取得CR或CR<sub>i</sub>时、首次巩固治疗时、移植预处理前、移植造血重建时4个时间点的BCR-ABL融合基因水平,取得CR或CR<sub>i</sub>时、首次巩固治疗时、移植预处理前距开始治疗的中位时间分别为28(17~50) d、45

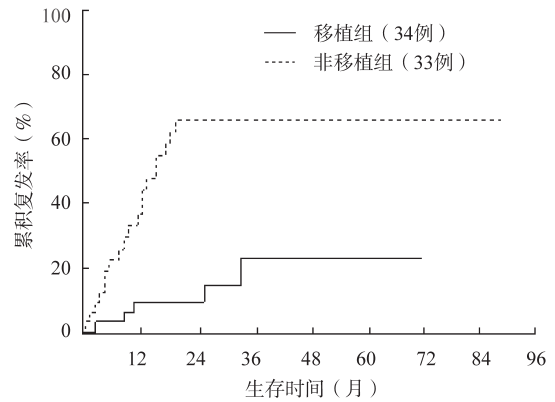


图3 Ph<sup>+</sup>急性淋巴细胞白血病患者移植组与非移植组累积复发率

(35~92) d、100(62~217) d,移植后造血重建时(所有患者均植入成功)复查骨髓的中位时间(以回输日期为始点)为25(20~55)d。4个时间点的转阴率分别为20.8%、42.3%、51.8%、76.8%。移植造血重建时与移植预处理前,移植预处理前与达CR或CR<sub>i</sub>时相比较,差异均具有统计学意义( $P$ 值分别为0.044、0.022),达CR或CR<sub>i</sub>时与首次巩固治疗时,首次巩固治疗时与移植预处理前相比较,差异均无统计学意义( $P$ 值分别为0.104、0.487)。

### 讨论

早期文献报道常规化疗可以使成人Ph<sup>+</sup>ALL患者的缓解率达到60%~80%,与ALL患者的缓解率相近,但是预后极差,更强的化疗只能提高缓解率,并不能改善预后<sup>[3-4,8]</sup>。20世纪90年代allo-HSCT开始用于治疗该类疾病,使患者的长期生存得到了很大改善,成了有望治愈该病的唯一手段,但是术后仍有30%的患者复发及20%~40%的患者NRM<sup>[4-5]</sup>,使其应用受到了一定的限制。而近年来随着伊马替尼在Ph<sup>+</sup>ALL患者中的使用,并取得了良好的治疗效果,使伊马替尼与allo-HSCT两者的治疗地位成为学者们的研究热点。因此我们回顾性分析了本研究中心伊马替尼及allo-HSCT在Ph<sup>+</sup>ALL患者中的应用情况,旨在探讨合理的治疗方案。

研究结果显示伊马替尼使用组的ORR为97.3%,且达到CR或CR<sub>i</sub>时(中位时间28 d)BCR-ABL融合基因的转阴率为20.0%,均明显高于未使用组。进一步比较前期使用组与后期使用组的治疗效果,结果显示其ORR分别为100%和90.9%,虽然差异无统计学意义,但是前者的融合基因转阴率



为31.3%,后者均未发生阴转,而且前者88.5%的患者在28 d内达到缓解。这与2004年Towartari等<sup>[9]</sup>以及2007年Labarthe等<sup>[6]</sup>报道的结果均相符。表明Ph<sup>+</sup>ALL患者及早明确诊断,在诱导治疗中尽早使用伊马替尼不仅能够提高ORR,增加分子学反应率,并有望缩短取得CR的时间。我们同时分析34例移植前处于CR<sub>1</sub>状态的患者在不同时间点的融合基因转阴率,结果显示伊马替尼使用1.5个月与3个月时的阴转率虽有差异但无统计学意义,但经过移植后,融合基因阴转率达到了76.8%,显著高于移植前,表明移植预处理过程可以进一步加深缓解程度,以延长无病生存期。

2011年Mizuta等<sup>[5]</sup>报道Ph<sup>+</sup>ALL患者移植前使用伊马替尼联合化疗治疗较移植前未使用伊马替尼患者的OS及DFS明显改善。但是也有文献报道伊马替尼联合化疗后非移植组优于移植组,但随访时间只有1年<sup>[10]</sup>。而我们的结果显示在使用伊马替尼的基础上,移植组的OS、DFS率均明显高于非移植组,移植前处于CR<sub>1</sub>状态患者的累积复发率仅有22.7%,表明在使用伊马替尼的基础上,allo-HSCT可以进一步改善该类患者预后。需要注意的是多因素分析显示初诊年龄及WBC对生存期无明显影响,与2009年Fielding等<sup>[11]</sup>的报道不一致。这究竟是伊马替尼的使用还是样本量所导致,仍需进一步研究。另外移植组中有较多的疾病晚期(≥CR<sub>2</sub>状态或复发)患者以及非sib-HSCT,这或许掩盖了部分移植效果。同时我们发现haplo-HSCT似乎优于MUD-HSCT,可能是由于采用haplo-HSCT的患者均加用脐血造血干细胞为辅助治疗的缘故,这或许为缺少全相合供者的患者带来了一线希望。

本中心研究结果一方面显示在成人Ph<sup>+</sup>ALL患者的诱导治疗过程中使用伊马替尼,不仅可以提高ORR,而且加深了分子学反应。同时表明在伊马替尼时代,allo-HSCT能够进一步加深疾病的缓解程度,改善该类患者的预后,而且NRM的发生率并没有明显升高,所以建议该类患者尤其是年轻患者应尽早地接受移植。对于缺乏全相合供者的患者,haplo-HSCT也值得考虑。然而这仍需更严格的前瞻性、多中心研究来进一步证实。另外值得注意的是,伊马替尼和(或)allo-HSCT在复发难治性Ph<sup>+</sup>ALL患者中的治疗效果并不令人十分满意,如何治疗该类患者尚需进一步研究。

## 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] Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer*, 2003, 98 (7): 1337-1354.
- [3] Gleissner B, Gökbuget N, Bartram CR, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis [J]. *Blood*, 2002, 99(5): 1536-1543.
- [4] Barrett AJ, Horowitz MM, Ash RC, et al. Bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 1992, 79(11):3067-3070.
- [5] 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.
- [6] de 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.
- [7] 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(2012年) [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(9): 789-792.
- [8] Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(3):547-561.
- [9] Towartari M, Yanada M, Usui N, et al. Combination of intensive chemotherapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2004, 104(12): 3507-3512.
- [10] 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.
- [11] 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.

(收稿日期:2013-09-04)

(本文编辑:王叶青)