



二代酪氨酸激酶抑制剂联合异基因造血干细胞移植治疗Ph染色体阳性白血病

余晓 李彩霞 吴小津 叶璐 刘红 马超 马金凤 顾彩红 吴德沛

【摘要】 目的 探讨二代酪氨酸激酶抑制剂(TK- II)联合异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗高危Ph染色体阳性(Ph⁺)白血病的疗效及安全性。方法 对17例行allo-HSCT的高危Ph⁺白血病患者进行回顾性分析,其中慢性髓性白血病(CML)8例(加速期1例、急变期7例),Ph⁺急性淋巴细胞白血病(Ph⁺ ALL)9例。在allo-HSCT前后给予尼洛替尼或达沙替尼治疗,观察疗效及不良反应。结果 所有患者均成功植入,粒系重建的中位时间为12(10~14)d,巨核系重建的中位时间为15(11~23)d。7例患者发生急性移植物抗宿主病(GVHD),其中I~II度6例,III度1例;6例发生慢性GVHD,均为局限型;无致死性GVHD发生。17例患者中位随访时间为17(3~60)个月,11例无病生存,6例复发,其中5例死亡。结论 TK- II联合allo-HSCT可有效提高高危Ph⁺白血病患者的缓解率,减少allo-HSCT后复发,从而有助于提高高危Ph⁺白血病的治疗成功率。

【关键词】 二代酪氨酸激酶抑制剂; 造血干细胞移植; 白血病; 费城染色体

Second-generation tyrosine kinase inhibitors combined with allogeneic hematopoietic stem cell transplant for Philadelphia chromosome positive leukemia Yu Xiao, Li Caixia, Wu Xiaojin, Ye Lu, Liu Hong, Ma Chao, Ma Jinpeng, Gu Caihong, Wu Depei. Jiangsu Institute of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China
Corresponding author: Li Caixia, Email: licaixia@suda.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the efficacy and safety of second-generation tyrosine kinase inhibitors (TK- II) combined with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in the treatment of high-risk Philadelphia chromosome positive (Ph⁺) leukemia. **Methods** The clinical data of 17 cases of high-risk Ph⁺ leukemia patients underwent allo-HSCT were retrospectively analyzed, including 1 case in accelerated phase and 7 cases in blast crises of chronic myeloid leukemia, and 9 cases of Ph⁺ acute lymphoblastic leukemia. Nilotinib or Dasatinib were administered before and (or) after allo-HSCT in all patients. **Results** All patients successfully engrafted. Median times to neutrophil and platelet recovery were 12 days (range 10- 14) and 15 days (range 11- 23), respectively. Acute GVHD developed in 7 patients: 6 patient had grade 1 to 2 and 1 patient grade 3. Chronic GVHD developed in 6 patients, all were limited and no lethal GVHD occurred. At a median follow-up of 17 (range 3- 60) months, 11 (64.7%) patients survived disease free, 6 patients relapsed and 5 died. **Conclusion** TK- II combined with allo-HSCT effectively improved the remission rate of high-risk Ph⁺ leukemia and reduced recurrence after allo-HSCT, which represented an important improvement in the treatment of patients with high-risk Ph⁺ leukemia.

【Key words】 Second-generation tyrosine kinase inhibitors; Hematopoietic stem cell transplantation; Leukemia; Philadelphia chromosome

高危Ph染色体阳性(Ph⁺)白血病包括加速期和

急变期慢性髓性白血病(CML)及Ph⁺急性淋巴细胞白血病(Ph⁺ ALL)。Ph⁺白血病复发率高、预后极差,采用传统化疗患者的长期生存率仅为10%^[1]。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是目前唯一可根治的手段,但成功率低,5年总生存(OS)率不到50%^[2]。近年来,越来越多的研究证实酪氨酸激酶抑制剂(TKI),尤其是二代TKI(TK- II)能够有效提

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.02.015

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(ZX201102);江苏省科技厅生命健康科技专项(BL2012005);国家临床重点专科建设项目

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:李彩霞,Email: licaixia@suda.edu.cn



高Ph⁺白血病患者的治疗缓解率,减少allo-HSCT后复发而又不增加allo-HSCT相关并发症^[3-5]。我们从2007年开始采用TK-Ⅱ联合allo-HSCT治疗高危Ph⁺白血病,取得了较好的临床疗效,现报道如下。

病例和方法

一、病例资料

收集2007年4月至2013年3月在我院接受allo-HSCT且在移植前和(或)后使用TK-Ⅱ治疗的Ph⁺白血病患者17例,男11例,女6例,中位年龄38(15~52)岁。诊断标准符合中华医学会血液学分会专家共识^[6-7]。其中CML 8例,1例为加速期,7例为急变期;Ph⁺ALL 9例,伴中枢神经系统白血病(CNSL)1例,伴CNSL胸椎侵犯1例。17例患者中6例检出BCR-ABL突变,其中T315I 3例,F317L、E355G及Y253H(allo-HSCT后出现)各1例(表1)。所有资料的收集及临床研究均经医院伦理委员会批准和患者知情同意。

二、TK-Ⅱ的治疗

所有患者均口服尼洛替尼(瑞士诺华公司产品)或达沙替尼(美国百时美施贵宝公司产品)。尼洛替尼剂量为400~800 mg/d,达沙替尼剂量为100~140 mg/d。

1. allo-HSCT前应用TK-Ⅱ:11例患者移植前开始应用TK-Ⅱ,其中6例为CML慢性期口服伊马替尼患者,均因治疗反应欠佳或丧失原反应进入加速期或急变期后改为尼洛替尼;2例确诊时即为CML急变期和3例Ph⁺ALL患者治疗开始即口服尼洛替尼或达沙替尼(表1)。

2. allo-HSCT后应用TK-Ⅱ:10例患者移植后(+)开始应用TK-Ⅱ。TK-Ⅱ开始应用时间:1例为+1个月(当时出现CNSL),6例为+2个月,3例分别为+14、+29、+38个月(出现复发)(表1)。

三、allo-HSCT

1. 预处理方案:所有患者均采用清髓性预处理方案。其中,13例采用改良BU/CY方案:司莫司汀250 mg·m⁻²·d⁻¹,移植前第10天(-10 d);阿糖胞苷4 g·m⁻²·d⁻¹,-9~-8 d;白消安0.8 mg·m⁻²·d⁻¹,-7~-5 d;环磷酰胺1.8 g·m⁻²·d⁻¹,-4~-3 d。4例采用全身照射(TBI)+CY方案:司莫司汀250 mg·m⁻²·d⁻¹,-8 d;TBI 4 Gy/d,-7~-5 d;阿糖胞苷2 g·m⁻²·d⁻¹,-5 d;环磷酰胺1.8 g·m⁻²·d⁻¹,-4~-3 d。

2. 移植类型及供者干细胞的采集和回输:同胞

全相合移植4例,无关供者全相合移植7例,单倍型移植3例,单倍型联合脐血移植3例。输注的单个核细胞(MNC)中位数为8.20(3.84~16.20)×10⁸/kg,CD34⁺细胞中位数为4.40(2.75~11.00)×10⁶/kg。

3. 移植抗宿主病(GVHD)的预防:无关供者全相合、单倍型及单倍型联合脐血移植采用长程环孢素(CsA)联合霉酚酸酯(MMF)、甲氨蝶呤(MTX)及抗胸腺细胞球蛋白(ATG)方案;同胞全相合移植采用长程CsA联合MTX方案^[8]。

4. 预防感染及支持治疗:预处理开始前行全环境保护,同时给予巨细胞病毒(CMV)防治、胃肠道除菌及抗生素预防感染。若出现可疑或明确感染灶,即时给予相应抗生素治疗。造血重建前给予成分输血及G-CSF支持治疗。

5. 植活指标的检测:以中性粒细胞绝对计数(ANC)连续3 d>0.5×10⁹/L作为粒系重建指标;3 d不输注血小板情况下,PLT>20×10⁹/L作为巨核系重建指标;以PCR-短串联重复序列(STR)转变为供者型作为直接植活和完全嵌合体形成的指标(STR≥95%)。

四、随访和疗效判定标准

以allo-HSCT时间点为随访开始时间,截至2013年9月,中位随访时间为17(3~60)个月。定期在门诊对患者进行随访,并进行血常规、STR、骨髓细胞形态学、细胞遗传学和分子生物学等检查。疗效判定标准参照文献^[6-7]。

结 果

1. TK-Ⅱ的治疗反应和不良事件:11例allo-HSCT前TK-Ⅱ治疗的患者至allo-HSCT时,1例获得完全分子学缓解(CMR),4例获得完全细胞遗传学缓解(CCyR),4例获得完全血液学缓解(CHR),1例获得部分血液学缓解(PHR),1例无反应。但其中1例未能维持CHR至allo-HSCT,CHR后很快复发(表1)。

10例allo-HSCT后TK-Ⅱ维持治疗的患者中,7例为直接尼洛替尼或达沙替尼维持治疗,其中5例获得持久CMR,2例复发;3例为伊马替尼维持治疗失败并复发后更换为尼洛替尼或达沙替尼,且其中1例出现Y253H基因突变(表1、2)。

17例患者对TK-Ⅱ的非血液学不良反应:皮疹5例、头痛3例、便秘2例及胸腔积液1例,均通过调整剂量及相应对症处理后好转;1例服用尼洛替尼

表1 17例Ph染色体阳性(Ph⁺)白血病患者采用二代酪氨酸激酶抑制剂(TK-II)治疗情况

例号	年龄(岁)	性别	初始诊断	BCR-ABL突变	初始治疗	伊马替尼治疗		allo-HSCT前			allo-HSCT后	
						持续时间(月)	最佳反应	TK-II种类	最佳反应	疾病状态	TK-II种类	TK-II开始应用时间(月)
1	15	男	CML慢性期	阴性	伊马替尼	36	MMR	尼洛替尼	CCyR	CP ₂	-	
2	20	男	CML慢性期	F317L	伊马替尼	9	CHR	尼洛替尼+化疗	CHR	CP ₂	-	
3	20	男	CML慢性期	阴性	伊马替尼	9	CHR	尼洛替尼	CHR	CP ₂	-	
4	38	男	CML慢性期	阴性	伊马替尼	52	CCyR	尼洛替尼+化疗	CCyR	CP ₂	-	
5	48	男	CML慢性期	阴性	伊马替尼	11	CHR	尼洛替尼	CCyR	CP ₂	尼洛替尼	2
6	52	女	CML慢性期	阴性	伊马替尼	14	CMR	尼洛替尼	CCyR	CP ₂	-	
7	17	女	CML急变期	阴性	尼洛替尼+化疗			尼洛替尼	PHR	加速期	-	
8	38	男	CML急变期	阴性	尼洛替尼+化疗			尼洛替尼	CHR ^e	急变期	尼洛替尼	2
9	48	女	Ph ⁺ ALL	T315I	尼洛替尼+化疗			尼洛替尼	无反应	无效	-	
10	26	男	Ph ⁺ ALL (CNSL)	T315I	达沙替尼+化疗			达沙替尼	CHR	CR ₂	达沙替尼	2
11	41	女	Ph ⁺ ALL(CNSL 伴胸椎侵犯)	阴性	达沙替尼+化疗			达沙替尼	CMR	CR ₁	达沙替尼	2
12	30	男	Ph ⁺ ALL	Y253H ^b	伊马替尼+化疗	12	CHR	-		CR ₃	尼洛替尼 ^d	38
13	40	女	Ph ⁺ ALL	阴性	伊马替尼+化疗	6	CMR	-		CR ₁	尼洛替尼	29
14	21	男	Ph ⁺ ALL	T315I	伊马替尼+化疗	6	CHR	-		CR ₂	尼洛替尼	1
15	41	男	Ph ⁺ ALL	E355G	伊马替尼+化疗	4	CCyR	-		CR ₁	尼洛替尼	14
16	39	男	Ph ⁺ ALL	阴性	伊马替尼+化疗	4	CHR	-		CR ₁	尼洛替尼 ^e	2
17	24	女	Ph ⁺ ALL	阴性	伊马替尼+化疗	5	CHR	-		CR ₂	尼洛替尼	2

注: CML:慢性髓性白血病; ALL:急性淋巴细胞白血病; CNSL:中枢神经系统白血病; MMR:主要分子学缓解; CHR:完全血液学缓解; CCyR:完全细胞遗传学缓解; CMR:完全分子学缓解; PHR:部分血液学缓解; CP₂:第2次回到慢性期; CR₁:第1次完全缓解; CR₂:第2次完全缓解; CR₃:第3次完全缓解; a:allo-HSCT时患者年龄; b:allo-HSCT后复发时出现; c:allo-HSCT前复发; d:该患者allo-HSCT后第43个月因检出Y253H突变更换为达沙替尼继续治疗; e:该患者因对尼洛替尼有较明显的胃肠道反应换成达沙替尼继续治疗; -:未使用; 例1~6因伊马替尼耐药,疾病进展至加速期或急变期改用TK-II

后出现较明显的胃肠道反应而终止,改服达沙替尼后消失。血液学不良反应:1例出现Ⅲ度骨髓抑制,主要表现为血小板减少,通过调整剂量及相应对症处理后好转并继续口服。

2. 植入情况:所有患者均成功植入,粒系重建的中位时间为12(10~14)d,巨核系重建的中位时间为15(11~23)d。15例患者STR均连续≥95%,2例患者+2~+3个月出现STR下降,其中1例经供者淋巴细胞输注(DLI)后STR再次上升至95%以上,另1例+2个月髓内复发而放弃治疗。

3. GVHD:7例患者发生急性GVHD(aGVHD),其中I~Ⅱ度6例,Ⅲ度1例。6例患者发生慢性GVHD(cGVHD),均为局限型。所有患者经相应治疗后均得到控制,无致死性GVHD发生。

4. 感染并发症:9例患者发生不同程度的感染,感染主要累及肺部、肛周、尿路等,均经相应抗感染治疗后得到控制;2例患者发生出血性膀胱炎,1例发生癫痫,均经相应处理后好转(表2)。

5. 生存情况:11例患者无病生存(达CMR状态),6例复发。复发患者中,1例在TK-II联合化疗后再次达到CCyR,并进行第2次allo-HSCT,目前处于CCyR,另5例分别给予TK-II联合化疗或DLI治疗,最终死亡(表2)。

讨 论

尼洛替尼和达沙替尼在抑制BCR-ABL激酶位点的活性方面较伊马替尼分别增强20~50倍和325



表 2 17 例 Ph 染色体阳性白血病患者异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)和生存情况

例号	移植类型	预处理方案	造血重建时间(d)		移植后抗宿主病		其他并发症	随访时间(月)	治疗反应	转归
			ANC>0.5×10 ⁹ /L	PLT>20×10 ⁹ /L	急性	慢性				
1	单倍型+脐血	改良 BU/CY	13	18	肠道 III 度	肠道 I 度	EBV 血症	17	CMR	DFS
2	无关全相合	改良 BU/CY	10	14	无	皮肤 II 度	无	20	CMR	DFS
3	无关全相合	改良 BU/CY	12	19	无	无	EBV 血症	20	CMR	DFS
4	同胞全相合	改良 BU/CY	13	15	皮肤 I 度	肝脏 I 度	无	17	CMR	DFS
5	无关全相合	改良 BU/CY	11	14	无	无	CMV 血症	40	CMR	DFS
6	单倍型	改良 BU/CY	14	16	皮肤 II 度	无	癫痫	8	CMR	DFS
7	同胞全相合	改良 BU/CY	12	13	无	皮肤 I 度	无	22	CMR	DFS
8	无关全相合	改良 BU/CY	12	13	肝脏 II 度	无	肺部混合型感染	11	髓外复发	死亡
9	单倍型	改良 BU/CY	11	13	无	无	肺部真菌感染	3	髓内复发	死亡
10	单倍型	TBI+CY	12	23	无	无	出血性膀胱炎	7	CMR	DFS
11	单倍型+脐血	改良 BU/CY	13	18	无	无	鲍曼不动杆菌血症	6	CMR	DFS
12	无关全相合	TBI+CY	13	15	皮肤 II 度	无	带状疱疹病毒感染	60	CCyR ^a	完全缓解
13	无关全相合	改良 BU/CY	11	12	无	无	无	49	髓内复发	死亡
14	无关全相合	TBI+CY	12	11	无	无	肛周表皮葡萄球菌感染	7	髓内、外复发	死亡
15	同胞全相合	改良 BU/CY	13	15	无	无	出血性膀胱炎	51	髓内复发	死亡
16	同胞全相合	TBI+CY	13	16	皮肤 I 度	皮肤 II 度	无	40	CMR	DFS
17	单倍型+脐血	改良 BU/CY	12	15	肝脏 II 度	肝脏 I 度	CMV 血症	15	CMR	DFS

注:BU:白消安;CY:环磷酰胺;TBI:全身照射;ANC:中性粒细胞绝对计数;CMR:完全分子学缓解;CCyR:完全细胞遗传学缓解;DFS:无病生存;a:行二次 allo-HSCT

倍,且对伊马替尼耐药的绝大多数突变(除 T315I)均有活性^[9-10]。达沙替尼能够抑制 SRC 家族激酶,对于 SRC 家族激酶参与致病的 Ph⁺ALL 具有更好的疗效^[11]。此外,达沙替尼还能够通过血脑屏障^[12],是目前证实唯一对 CNSL 及其他髓外 Ph⁺白血病有抑制作用的 TKI。

研究表明 TK- II 联合化疗大大提高了高危 Ph⁺白血病的缓解率及缓解质量^[13]。但缓解后尽早行 allo-HSCT 仍是根治及维持长期生存的唯一手段。移植前的缓解程度和深度是移植后患者生存情况的重要影响因素, Yoshimura 等^[14]对 allo-HSCT 后 Ph⁺ALL 患者总生存(OS)率和无白血病生存(LFS)率进行单因素及多因素分析发现,allo-HSCT 前处于分子学缓解(MCR)和非 MCR 的患者 3 年 OS 率分别为 89%和 40%,3 年 LFS 率分别为 79%和 0,提示 allo-HSCT 前越早达到缓解,尤其是 MCR,长期生存越获益。

那么如何选择 TKI 使患者尽可能及早达到 MCR 对于总体治疗的成功尤为重要。目前达成的

共识仅限于伊马替尼治疗失败的患者需立即更换 TK- II,但对于反应欠佳而非失败的患者尚无定论。已有部分研究认为一线伊马替尼治疗反应欠佳的患者也应尽早更换 TK- II。对于高危 Ph⁺白血病,因其有更复杂的遗传异质性,更容易产生激酶位点突变^[15],因此我们认为,应尽早更换 TK- II 使患者尽早达到缓解,其预后较好,尤其对于 Ph⁺ALL,尽早选择同时作用于 BCR-ABL 和 SRC 激酶的达沙替尼治疗,可能取得更好的疗效。值得注意的是,本研究中,2 例髓外白血病的 Ph⁺ALL 患者移植前、后均口服达沙替尼,移植后处于持续 CMR。

TK- II 的主要血液学不良反应为骨髓抑制,最常见的非血液学不良反应有皮疹、恶心、呕吐、头痛、便秘、腹泻等,多数为轻到中度,可通过剂量调整及相应对症处理得到缓解或消失。TK- II 联合 allo-HSCT 这种序贯性治疗的不良反应,包括对植入及 allo-HSCT 后相关并发症的影响目前尚缺乏大量临床资料验证。2010 年, Breccia 等^[4]报道了 12 例伊马替尼治疗失败后口服尼洛替尼或达沙替尼并



随后进行allo-HSCT的CML患者,所有患者成功植入,造血重建顺利,3例发生aGVHD,仅1例为Ⅲ度;3例发生cGVHD,无致死性GVHD发生;无其他严重并发症发生。与未经TK-Ⅱ治疗的allo-HSCT患者相比GVHD发生率未见明显增加^[2]。近来,Latif等^[5]的研究也表明TK-Ⅱ联合allo-HSCT是安全有效的,不影响植入,不增加allo-HSCT并发症。本研究中,所有患者成功植入,顺利造血重建,其中7例发生aGVHD,6例发生cGVHD,均为局限型,并无致死性GVHD发生。这些研究均表明TK-Ⅱ联合allo-HSCT不影响植入,也不增加allo-HSCT相关并发症。Shimoni等^[3]用TK-Ⅱ联合allo-HSCT治疗获得的2年OS和DFS率分别为64%和46%。

综上所述,TK-Ⅱ联合allo-HSCT治疗高危Ph⁺白血病安全有效。TK-Ⅱ不影响异基因造血干细胞植入,不增加allo-HSCT相关并发症,且进一步提高了高危Ph⁺白血病的治疗缓解率和缓解质量,从而为改善高危Ph⁺白血病的预后,提高治疗成功率提供了有效的治疗策略和手段。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Laport GG, Alvarnas JC, Palmer JM, et al. Long-term remission of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched sibling donors: a 20-year experience with the fractionated total body irradiation-etoposide regimen[J]. *Blood*, 2008, 112(3): 903-909.
- [3] Shimoni A, Leiba M, Schleuning M, et al. Prior treatment with the tyrosine kinase inhibitors dasatinib and nilotinib allows stem cell transplantation (SCT) in a less advanced disease phase and does not increase SCT Toxicity in patients with chronic myelogenous leukemia and philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2008, 23(1): 190-194.
- [4] Breccia M, Palandri F, Iori AP, et al. Second-generation tyrosine kinase inhibitors before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia resistant to imatinib[J]. *Leuk Res*, 2010, 34(2): 143-147.
- [5] Latif AL, McQuaker G, Parker A, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukaemia is safe and effective in high risk patients following second generation tyrosine kinase inhibitors: A single centre's experience[J]. *Leuk Res Rep*, 2013, 2(2): 47-50.
- [6] 中华医学会血液学分会. 中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2013年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(5): 464-470.
- [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[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(9): 789-792.
- [8] 杨贞, 吴德沛, 徐杨, 等. 造血干细胞移植前营养状态与造血重建的关系[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(6): 496-498.
- [9] Deininger MW. Nilotinib[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(13): 4027-4031.
- [10] Steinberg M. Dasatinib: a tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia and philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Clin Ther*, 2007, 29(11): 2289-2308.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Yoshimura T, Nakane T, Hirose A, et al. Prognostic factors and outcomes of unrelated bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) pre-treated with tyrosine kinase inhibitors[J]. *Osaka City Med*, 2013, 59(1): 9-21.
- [15] Rix U, Colinge J, Blatt K, et al. A target-disease network model of second-generation BCR-ABL inhibitor action in Ph+ ALL[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77155.

(收稿日期:2013-11-05)

(本文编辑:刘爽)