

儿童费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病的诊疗进展

卓定君, 于洁*

重庆医科大学附属儿童医院, 重庆

收稿日期: 2022年3月14日; 录用日期: 2022年4月8日; 发布日期: 2022年4月18日

摘要

儿童费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病的治疗在过去20年发生了根本性变化, 这种类型的白血病在过去预后很差, 随着伊马替尼、达沙替尼等酪氨酸激酶抑制剂的使用, 其生存情况明显得到改善, 但目前关于该病的治疗仍存在很多争议和挑战。

关键词

儿童, 费城染色体, 酪氨酸激酶抑制剂

Progress in Diagnosis and Treatment of Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Children

Dingjun Zhuo, Jie Yu*

Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 14th, 2022; accepted: Apr. 8th, 2022; published: Apr. 18th, 2022

Abstract

Over the past 20 years, the treatment for children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia has changed fundamentally. This type of leukemia used to have a poor prognosis, but today cure rates have improved with the use of tyrosine kinase inhibitors such as imatinib and dasatinib. However, there are still many controversies and challenges regarding the

*通讯作者。

treatment of this disease.

Keywords

Children, Philadelphia Chromosome, Tyrosine Kinase Inhibitors

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是儿童时期最常见的血液系统恶性肿瘤疾病,其中有3%~5%患儿存在费城染色体(Philadelphia chromosome, Ph)。与其他类型的ALL相比,儿童费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Ph+ ALL)具有初诊时年龄偏大,白细胞计数高,复发率高,总体预后差等特点,单纯化疗的5年无病生存率(DFS)仅为20%~40% [1]。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)的应用是改善儿童Ph+ ALL的治疗预后的重要里程碑,伊马替尼联合化疗的5年无事件生存率可达70%~80%,美国COG AALL0031试验结果[2]提示强化疗联合TKIs可替代造血干细胞移植成为儿童Ph+ ALL的一线治疗。但是伊马替尼耐药及不耐受相关问题也在后来的研究中被发现,目前国内多中心采用达沙替尼联合化疗作为儿童Ph+ ALL治疗首选,达沙替尼作为第二代酪氨酸激酶抑制剂,从治疗靶点,中枢神经系统渗透性及原发耐药或继发耐药等方面看,明显具有优越性[3]。

2. 儿童Ph+ ALL的特征及诊断

2.1. 儿童Ph+ ALL的生物学特征

Ph染色体首次被报道为慢性髓系白血病发生的遗传学表型,1970年,它在急性淋巴细胞白血病中也被发现[4],它是22号染色体的bcr(22q11)发生断裂易位到9号染色体上原癌基因C-abl(9q34.11)组成染色体t(9;22)(q34;q11),从而形成BCR-ABL1融合基因。22号染色体的bcr有3个常见断裂点,分别为:M-bcr, m-bcr, u-bcr,由于易位断裂点的不同,可以形成不同基因转录本而表达不同的融合蛋白[5] (P190、P210、P230蛋白);在儿童Ph+ ALL中,以p190较为常见,约占90%。bcr-abl融合蛋白可通过激活下游转导通路如RAS、Raf、Mapk及Jak-STAT通路等,从而促进细胞增殖、抑制细胞凋亡,导致白血病的发生,携带该融合基因的患儿整体预后差,复发率高。

2.2. 儿童Ph+ ALL的临床特征

临床上,儿童Ph+ ALL多发生于年长儿,初诊时外周血白细胞计数高、免疫表型多表现为B系ALL、多伴髓系抗原表达;而且,儿童Ph+ ALL约2/3的患者存在非随机次要染色体的异常,且与临床疗效相关[6]。发生9号染色体异常最常见,而Ph+伴有7、7P或9P缺失的染色体改变或分子生物学异常的预后最差;Ph+不伴第二染色体异常或伴有染色体数目增加的预后较好。随着RNA-seq技术手段的发展,还发现许多附加的遗传学变化如IKZF1、PAX5缺失也提示预后不良。

2.3. 儿童Ph+ ALL的诊断

所有患儿需经过MICM诊断及分型,并需符合以下标准:1)骨髓形态学标准:按照WHO 2016诊

断标准[7]: 骨髓中原始及幼稚淋巴细胞 $\geq 20\%$, 2) 有费城染色体的形成, 其可通过 G 显带技术和 FISH 技术检测染色体 $t(9;22)(q34;q11)$, 或(和)由 RT-PCR 技术发现 BCR-ABL 融合基因的转录本 mRNA。

2.4. 儿童 Ph+ ALL 的疗效评估

骨髓状态评估[8]: M1: 骨髓涂片幼稚淋巴细胞 $< 5\%$; M2: 骨髓涂片幼稚淋巴细胞 $\geq 5\%$, $< 25\%$; M3: 骨髓涂片幼稚淋巴细胞 $> 25\%$; 完全缓解(CR): 骨髓中原始细胞 < 0.05 , 无髓外白血病症状, 外周血常规恢复, 且骨髓 MRD 转阴($< 0.01\%$)。完全分子学反应[9] (CMR)定义为 BCR/ABL-mRNA 检测阴性; 主要分子学反应(MMR)定义为 BCR/ABL-mRNA 较治疗前基线水平下降至少 3 个对数级; 复发: 获得 CR 患者骨髓中再现白血病细胞 > 0.05 或发生髓外浸润。

3. Ph+ ALL 治疗

目前, 儿童 Ph+ ALL 的标准治疗方案是 TKIs 与化疗联合, 酪氨酸激酶的活化在 Ph+ ALL 发病机制中起着重要作用, 并影响白血病细胞对化疗药物的敏感性, 在儿童 Ph+ ALL 的治疗中都有很大影响, 但目前 TKIs 药物的应用仍有较多问题亟待解决。

3.1. TKIs 的选择

欧洲研究组(EsPhALL)和北美儿童肿瘤研究组(COG)对儿童 Ph+ ALL 患者率先进行了伊马替尼联合化疗的临床研究。EsPhALL2004 研究[10]将低风险组患儿按随机 1:1 接受伊马替尼联合化疗或仅单纯化疗, 结果显示低风险组接受伊马替尼治疗 4 年 DFS 为 72.9%, 未接受伊马替尼治疗 4 年 DFS 为 61.7% ($P = 0.24$); 低风险组接受伊马替尼治疗 4 年 EFS 为 75.2%, 未接受伊马替尼治疗 4 年 EFS 为 55.9% ($P = 0.06$), 提示伊马替尼加化疗比单纯化疗有效。在非随机 COGAALL0031 试验中[2], 将患者按伊马替尼应用时间的长短分成 5 个组(42~280 d 不等), 应用时间最长的队列 5 为 280 d, 该组患者的 3 年 EFS 达到 80%, 疗效明显高于单用化疗, 且与接受无论是相关还是无关供者移植的总体生存结果相似, 长期的随访结果也支持强化疗联合伊马替尼治疗能够替代 HSCT 这一观点。

然而在 COGAALL0031 临床研究中, 所有入组患者均接受了颅脑放疗, 头颅照射会对学习和认知产生负面影响, 增加第二肿瘤的发生率。达沙替尼是唯一一种可以跨越血脑屏障的 TKI, 理论上比伊马替尼能提供更好的中枢神经系统保护, 因此, AALL0622 取消了颅脑放疗, 以达沙替尼替代伊马替尼进行试验, 结果显示该试验的 5 年 OS 率和 EFS 率与 AALL0031 中差异无统计学意义, 且诱导治疗 CR 率、诱导后及巩固化疗前 MRD 转阴率均显著高于 AALL0031 方案[11], 表明达沙替尼的临床疗效优于伊马替尼, 可作为 Ph+ ALL 儿童的 TKI 的一线选择。尽管达沙替尼具有更好的中枢神经系统外显率, 在体外阻断 BCR/ABL1 的效力是伊马替尼的 300 倍, 对伊马替尼耐药患者有效, 但长期随访发现, 两项试验的 EFS 相似, 部分原因是 CNS 复发增加; 因此在试验剂量下, 我们还不能得出达沙替尼优于伊马替尼的结论。

国内多中心 CCCG-ALL-2015 方案选择伊马替尼($300 \text{ mg/m}^2/\text{d}$)和更高剂量的达沙替尼($80 \text{ mg/m}^2/\text{d}$)进行对照研究[12], 结果显示达沙替尼组的 EFS、OS 明显改善, 且复发率低。但由于随访时间相对较短(平均 26.4 个月), 伊马替尼组的结果似乎不如 COG 和 EsPhALL 之前报告的结果, 因此, 我们需要更长时间的随访, 以确定高剂量达沙替尼是否能维持显著的早期疗效[13]。

综上, 目前并不确定达沙替尼的试验剂量是否优于先前 COG 试验中使用的较高剂量伊马替尼。因此, 伊马替尼($300\sim 340 \text{ mg/m}^2/\text{d}$)或达沙替尼($60\sim 80 \text{ mg/m}^2/\text{d}$)该如何选择配合化疗治疗新诊断的 Ph+ ALL 患者仍需进一步临床研究, 为 Ph+ ALL 患儿选择合适的 TKI 及剂量。此外其他 ABL 类 TKI, 如尼洛替尼、博舒替尼、泊那替尼在与儿童化疗联合使用, 尚未确定其安全性, 但可考虑用于对伊马替尼和达沙替尼

表现出耐药性的复发患者[14]。

3.2. TKIs 引入的时机

新诊断患者的一个常见问题是何时开始予以 TKI 治疗? 在 AALL0031 和 EsPhALL2004 试验中, TKI 是在完成 4 周的诱导后开始的, 而在 AALL0622、EsPhALL2010 和联合 EsPhALL/COG AALL1122 试验中, TKIs 是在诱导 15 天开始的[11] [15] [16], 我们发现更早地开始运用 TKIs 会有更好的早期反应。选择第 15 天开始, 为检测 BCR-ABL 融合基因提供足够的时间, 以确保入组患儿的准确性。如今, 大多数国家都能快速获得 BCR-ABL 检测结果, 因此, 一旦患儿诊断为 Ph+ ALL, TKIs 就可以尽早联合化疗治疗, 这在当前的 EsPhALL2017/COG AALL1631 试验中是允许的, 国内 CCCG-ALL2015、CCCG-ALL2020 方案也是如此[12]。

3.3. TKIs 的不良反应

TKIs 与化疗联合治疗大部分情况下耐受性良好, 但随着临床应用的深入, 其不良反应逐渐受到人们的关注, 在血液、消化、呼吸、皮肤等系统中不良反应发生率较高, 但不良反应程度多为 1~2 级, 患者多可耐受[17]。然而由于患者个体差异性、不良反应类型复杂且可能合并多系统并发, 临床治疗过程中仍可能出现 3~4 级不良反应或某些严重致命性不良反应, 导致患者出现新的生理或心理伤害, 成为 TKIs 治疗中断或终止的一个重要原因。成人 CML 的一项临床二期试验报道结果显示[18], 伊马替尼的 3~4 级血液学不良反应包括中性粒细胞计数减少(58%)、血小板计数减少(43%)、贫血(39%), 非血液学不良反应主要为肝毒性, 其肝毒性主要表现为肝酶及胆红素异常升高, 2%~3%成年人 Ph+ ALL 患者会因 3~4 级肝毒性而终止 TKIs 的使用。在儿童 Ph+ ALL, 关于 TKI 的不良反应, 尤其是肝毒性的报道较少, 对其停止使用 TKIs 或使用糖皮质激素后, 肝毒性可缓解。

达沙替尼虽然在大多数情况下耐受性良好, 但达沙替尼作为多靶点抑制剂更容易引起不良反应, 达沙替尼最显著的非血液学副作用是胸腔积液, 在成人 CML 中的三期临床试验结果提示有 28% 的患者出现胸腔积液, 而伊马替尼的发生率为 0.8% [19]。达沙替尼也有可能延长 QT 间期, 因此在治疗前需要纠正电解质紊乱[3]。

3.4. TKIs 的耐药机制

TKIs 耐药问题也是导致儿童 Ph+ ALL 治疗失败的一重要因素, 而 ABL 激酶区突变是 TKIs 耐药最常见的原因, 目前发现与耐药有关的突变超过 100 种, 其中 T315I 突变发生率最高。TKIs 可能的耐药机制包括[20]: 1) BCR/ABL 依赖机制, 即 ABL 激酶区突变、BCR/ABL 融合基因的过表达和扩增; 2) BCR/ABL 非依赖机制, 即激活替代信号通路, 如 Src 激酶家族、克隆演化; 3) 药物的吸收与外排机制, 即人类有机阳离子转运蛋白介导的药物内流减少、多药耐药基因介导的药物外流增加; 4) 呈相对静止状态的白血病干细胞介导的耐药等。

4. 高危患者的识别

许多研究组认为在治疗 3~4 个月后仍保持微小残留病变(MRD)阳性的患者的复发风险非常高, 建议在 CR1 或其他治疗时期中适当选择 HSCT。EsPhALL2004 试验证明了 MRD 水平对接受 TKI 治疗的预后意义[10]: 在治疗的第一个月(诱导 IA)结束时, 9 名 MRD 阴性的患者在后期随访中没有复发, 在诱导 IA 后可检测到 MRD 但在第二阶段(诱导期 IB, 第 12 周)结束时 MRD 为阴性的患者的 5 年累积复发率为 14.3%。检测到 MRD 的患者, 无论是低水平($<5 \times 10^4$)还是高水平($\geq 5 \times 10^4$), 其 5 年复发率均较高(分别为 35.3%、43.1%), 这些结果为当前联合 COG/EsPhALL 方案的风险分层提供了基本原理, 该方案在 IB 巩固期根据

MRD 水平将患者分为标危或高危组。

Ph + ALL 中 MRD 的检测[21]除了流式细胞术和 Ig/TCR PCR, MRD 结果在 Ig/TCR PCR 和流式细胞术分析之间 90%的时间是一致的; 另一种测量方法是检测 BCR-ABL 转录物表达的定量逆转录酶 PCR (qRT-PCR) [22]。在 EsPhALL2004 试验中, BCR-ABL 转录水平和 Ig/TCR MRD 水平之间的一致性水平为 65%~71%, 具体取决于获得的时间点。事实上, 当比较样本时, 基于 BCR-ABL 转录本的 MRD 水平往往高于通过 IG/TCR 方法测量的水平, 并且在预测结果方面通常不太可靠。在 EsPhALL/COG 联合试验 AALL1122 中[16], MRD 通过 Ig/TCR PCR、流式细胞术和 BCR-ABL 的 qRT-PCR 作为备用测试进行评估, 98%的患者可以通过流式细胞术进行 HSCT 推荐, 84%的患者可以通过 Ig/TCR PCR, 而只有 39%的患者可以通过 qRT-PCR, 克隆型 Ig/TCR 重排的下一代测序是另一种可以检测到比流式细胞术更低水平的 MRD 的方法, 但尚未在 Ph+ ALL 中进行评估。目前, 在北美专家共识中建议对取得 CR 的患者每 3 个月检测 1 次 MRD, 首次 CR 后未进行异基因造血干细胞移植的患者 MRD 检测需要连续 3 年, 而进行异基因造血干细胞移植的患者需要监测 5 年, 以便早期发现存在复发倾向的患者, 及早调整治疗。

随着 2 代测序技术 NGS 的不断深入, 在儿童 Ph+ ALL 中, 发现了与淋巴细胞发育及细胞周期相关的多个基因异常[23], 如 IKZF1、PAX5、EBF1、CD-KN2A/B 等。研究发现 BCR-ABL 和 IKZF1 高度相关, 有 70%~80%的 Ph+ ALL 伴 IKZF1 突变, PAX5 突变发生于 1/3 的 B 细胞型 ALL 中, 在 Ph+ ALL 中则可达 50%以上, 14%的 Ph+ ALL 可见 EBF1 突变, 50% Ph+ ALL 可见 CDKN2A/B 突变, 而 IKZF1、PAX5 突变往往会提示预后不良。在接受 IKZF1 检测的 AALL0622 患者中[11], 有 56.8% (25/44) 的患者存在 IKZF1 缺失, 5 年 OS 为 80% ± 8%, 5 年 EFS 为 52% ± 10%, 而无 IKZF1 缺失组分别为 100%、82% ± 10% (P = 0.04), 差异有统计学意义。基于基因异常的预后评估有助于对儿童 Ph+ ALL 认识更加精确, 提示预后不良的课在治疗早期即选择移植等治疗措施, 使治疗更趋于个体化。

5. 复发 Ph+ ALL 患者的处理

Ph+ ALL 过去被国际公认为一组预后极差的高危亚型, 在 COGAALL622 试验中其复发率高达 46%。复发后的病例在进行大量的预处理后, 许多患者可通过再诱导和巩固治疗后行 HSCT 得到挽救, 尤其初次接受 HSCT 的患者。事实上, 许多 Ph+ ALL 复发患者可以通过相对较弱的化疗实现缓解, 包括 TKI 联合三药再诱导化疗, 不需要蒽环类药物。在选择 TKIs 时, 重要的是寻找 BCR-ABL 扩增, 这可以通过提供更高剂量的伊马替尼或达沙替尼来克服[24]。此外, BCR-ABL 中的某些特定点突变可通过阻断药物与 BCR-ABL 结合的能力, 导致对伊马替尼和/或达沙替尼的绝对或相对耐药。与成人相比, 绝大多数患有 Ph+ ALL 的儿童即使在复发时也不会发生点突变, 这可能是由于用于儿科 Ph+ ALL 的化疗骨架更强烈。所有患者应在复发或进展时进行细胞遗传学和耐药性检测, 由于大多数患者对伊马替尼或达沙替尼保持敏感性, 在等待耐药性检测结果时重新启动患者之前使用的相同 TKIs 是合理的[25]。

6. Ph+ ALL 的其他治疗选择

异基因造血干细胞移植能够治愈 ALL 说明免疫效应在 ALL 的治疗过程中发挥了重要作用, 以 Blinatumomab 为代表的免疫治疗近年在成人 Ph+ ALL 中已取得显著进展[26], 虽然目前 Blinatumomab 在 Ph+ ALL 中的研究主要是在复发/难治的患者中进行。Blinatumomab 作为一种重组的双特异性 T 细胞衔接蛋白, 含有 2 个单链可变区, 分别与 T 细胞上的 CD3 抗体和 B 系肿瘤细胞上的 CD19 结合, 可以在低浓度下通过不依赖抗原的方式招募并激活自身的细胞毒性 T 细胞清除白血病细胞[27]。

靶向治疗彻底改变了 Ph+ ALL 的治疗。使 Ph+ ALL 从一种难治愈的儿童急性淋巴细胞白血病亚型发展成为一种总生存率接近其他亚型的疾病。靶向突变型 BCR-ABL 的新药物: 如第三代 TKI 波那替尼[28],

变构 BCR-ABL1 抑制剂 ascminib [29], 以及免疫抑制剂博纳吐单抗、奥英妥珠单抗或 CAT 细胞疗法[30], 可以提高我们治愈此类患者的能力, 同时减少长期治疗相关的副作用。以上治疗未来均有望在儿童中得到实现。

7. 结语

虽然目前儿童 Ph+ ALL 的治愈率较 20 年前有明显提高, 但仍然存在许多问题, TKI 的使用极大提高了 Ph+ ALL 患儿的生存和预后, 目前已成为该病的一线治疗方案。但选择 TKIs 的最优治疗方案和引入时机及如何更好地联合化疗骨架需要多中心、大样本的临床试验进一步研究, 以减少耐药和复发; 此外, TKIs 的耐药问题及其治疗相关不良反应仍需要更多临床研究, 以提高治疗效果及长期有效性。随着基因组技术的成熟、新的靶向治疗药物及免疫治疗的开发等将会给 Ph+ ALL 患儿带来更好的治疗方法及疗效。

参考文献

- [1] Short, N.J., *et al.* (2017) Poor Outcomes Associated with +der(22)t(9;22) and -9/9p in Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Receiving Chemotherapy plus a Tyrosine Kinase Inhibitor. *American Journal of Hematology*, **92**, 238-243. <https://doi.org/10.1002/ajh.24625>
- [2] Schultz, K.R., *et al.* (2014) Long-Term Follow-Up of Imatinib in Pediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Children's Oncology Group Study AALL0031. *Leukemia*, **28**, 1467-1471. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.30>
- [3] Levêque, D., Becker, G., Bilger, K., *et al.* (2020) Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dasatinib. *Clinical Pharmacokinetics*, **59**, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00872-4>
- [4] Crist, W.M., Carroll, A.J., Shuster, J., *et al.* (1990) Philadelphia Chromosome Positive Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical and Cytogenetic Characteristics and Treatment Outcome. A Pediatric Oncology Group Study. *Blood*, **76**, 489-494. <https://doi.org/10.1182/blood.V76.3.489.489>
- [5] Kolenova, A., Maloney, K.W. and Hunger, S.P. (2016) Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia or Chronic Myeloid Leukemia in Lymphoid Blast Crisis. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **38**, e193. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000582>
- [6] Heerema, N.A., Harbott, J., Galimberti, S., *et al.* (2004) Secondary Cytogenetic Aberrations in Childhood Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Are Nonrandom and May Be Associated with Outcome. *Leukemia*, **18**, 693-702. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403324>
- [7] Arber, D.A., Orazi, A., Hasserjian, R., *et al.* (2016) The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia. *Blood*, **127**, 2391. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
- [8] Zhang, A., *et al.* (2016) Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in China: A Retrospective Study from the Chinese Childhood Cancer Group. *Leukemia & Lymphoma*, **57**, 2696-2698.
- [9] 薛玉娟, 陆爱东, 吴珺, 等. 酪氨酸激酶抑制剂联合化疗治疗儿童 Ph 阳性急性淋巴细胞白血病的分子学疗效与预后[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(3): 201-205.
- [10] Biondi, A., Schrappe, M., De Lorenzo, P., *et al.* (2012) Imatinib after Induction for Treatment of Children and Adolescents with Philadelphia-Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukaemia (EsPhALL): A Randomised, Open-Label, Intergroup Study. *The Lancet Oncology*, **13**, 936-945. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70377-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70377-7)
- [11] Raetz, E.A., Heerema, N.A., Siegel, M.J., *et al.* (2018) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 2306-2313.
- [12] Shen, S., Chen, X., Cai, J., *et al.* (2020) Effect of Dasatinib vs Imatinib in the Treatment of Pediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **6**, 358-366. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.5868>
- [13] Chen, M., Zhu, Y., Lin, Y., *et al.* (2021) Use of Tyrosine Kinase Inhibitors for Paediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukaemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open*, **11**, e42814. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-042814>
- [14] Liu, J., Zhang, Y., Huang, H., *et al.* (2020) Recent Advances in Bcr-Abl Tyrosine Kinase Inhibitors for Overriding T315I Mutation. *Chemical Biology & Drug Design*, **97**, 649-664. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13801>

- [15] Biondi, A., Gandemer, V., De Lorenzo, P., *et al.* (2018) Imatinib Treatment of Paediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukaemia (EsPhALL2010): A Prospective, Intergroup, Open-Label, Single-Arm Clinical Trial. *The Lancet Haematology*, **5**, e641-e652. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30173-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30173-X)
- [16] Hunger, S.P., Saha, V., Devidas, M., *et al.* (2017) CA180-372: An International Collaborative Phase 2 Trial of Dasatinib and Chemotherapy in Pediatric Patients with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL). *Blood*, **130**, 98. https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.98.98
- [17] 黄烽如, 刘连科, 钱依, 等. 酪氨酸激酶抑制剂的不良反应[J]. 药学与临床研究, 2022, 27(2): 108.
- [18] 王天怡, 汤静燕, 李本尚. 酪氨酸激酶抑制剂在儿童 Ph 阳性急性淋巴细胞白血病的治疗进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2017, 40(4): 344-348.
- [19] Cortes, J.E., Saglio, G., Kantarjian, H.M., *et al.* (2016) Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 2333-2340. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8899>
- [20] 傅维佳, 胡晓霞, 王丽炳, 等. 费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病 ABL 激酶区突变的特征分析及其临床意义[J]. 中国临床医学, 2019, 26(5): 703-709.
- [21] Soverini, S., Bassan, R. and Lion, T. (2019) Treatment and Monitoring of Philadelphia Chromosome-Positive Leukemia Patients: Recent Advances and Remaining Challenges. *Journal of Hematology & Oncology*, **12**, 39. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0729-2>
- [22] Zhao, X., Zhao, X., Chen, H., *et al.* (2018) Comparative Analysis of Flow Cytometry and RQ-PCR for the Detection of Minimal Residual Disease in Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood & Marrow Transplantation*, **24**, 1936-1943. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.03.015>
- [23] Kaczmarek, A., Liwa, P., Zawitkowska, J., *et al.* (2021) Genomic Analyses of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Ph+ and Ph-Like—Recent Progress in Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 6411. <https://doi.org/10.3390/ijms22126411>
- [24] Chang, B.H., Willis, S.G., Stork, L., *et al.* (2012) Imatinib Resistant BCR-ABL1 Mutations at Relapse in Children with Ph+ ALL: A Children's Oncology Group (COG) Study. *British Journal of Haematology*, **157**, 507-510. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09039.x>
- [25] Bertrand, L.A.A.P. (2021) Therapeutic Approach and Outcome of Children with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia at First Relapse in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors: An SFCE Retrospective Study. *Pediatric Blood & Cancer*, **69**, e29441.
- [26] 沈垚佳, 主鸿鹄. 酪氨酸激酶抑制剂时代成人 Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病的治疗进展[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(9): 779-782.
- [27] Papayannidis, C. and Martinelli, G. (2017) Blinatumomab in Ph+ B-ALL: Present and Perspectives. *Oncotarget*, **8**, 93309-93310. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22071>
- [28] Millot, F., *et al.* (2020) Ponatinib in Childhood Philadelphia Chromosome-Positive Leukaemias: An International Registry of Childhood Chronic Myeloid Leukaemia Study. *European Journal of Cancer*, **136**, 107-112. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.05.020>
- [29] Lindström, H. and Ran, F. (2020) The Effects of Combination Treatments on Drug Resistance in Chronic Myeloid Leukemia: An Evaluation of the Tyrosine Kinase Inhibitors Axitinib and Asciminib. *BMC Cancer*, **20**, 397. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06782-9>
- [30] Maude, S.L., Frey, N., Shaw, P.A., *et al.* (2014) Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. *The New England Journal of Medicine*, **371**, 1507-1517. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal407222>