

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.34.008

异基因造血干细胞移植后伊马替尼维持治疗 对 Ph+ALL 疗效的 Meta 分析*

周立昕, 宫 蓓, 陈洁平[△]

(第三军医大学西南医院血液病中心, 重庆 400038)

摘要:目的 系统评价异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT)后伊马替尼(IM)维持治疗对费城染色体急性淋巴细胞白血病(Ph+ALL)的疗效。方法 计算机检索 Cochrane Library 及临床试验注册中心、PubMed、Embase、中国知网、中国生物医学文献数据库、中国万方和中国维普数据库等,并辅以手工检索和文献追溯,获取 Allo-HSCT 后 IM 维持治疗对 Ph+ALL 疗效的随机对照研究及观察性研究。检索时限均从建库至 2014 年 4 月 3 日。筛选文献并提取资料和评价质量后,采用 Cochrane 协作网 RevMan5.2 软件进行 Meta 分析。共纳入 7 篇研究文献,共计 366 例 Allo-HSCT 后 Ph+ALL 患者。分别比较移植后 Ph+ALL 不同 IM 治疗起点的疗效差异,及移植后 Ph+ALL 是否使用 IM 的疗效差异。结果 Allo-HSCT 后 IM 维持治疗对患者总体生存率、无病生存率、非复发死亡率方面的影响差异有统计学意义($P<0.05$),其效应统计量风险比(HR)及其 95%CI 分别为 0.22(0.17~0.27)、0.84(0.80~0.89)、0.41(0.20~0.82);IM 维持治疗对移植后白细胞植入时间及血小板植入时间影响差异无统计学意义($P>0.05$),其效应统计量均数差(MD)及其 95%CI 分别为 -0.92(-4.35~2.50)、0.78(-1.59~3.16);对复发率的影响尚存在争议。预防性应用 IM 与检测到微小残留病变后应用相比,可降低移植后的分子学复发率,并延长 BCR/ABL 持续阴性的时间。但对于缓解持续时间、无病生存期、总生存率及无事件生存率等方面均无明显影响。结论 Allo-HSCT 后应用 IM 维持治疗可提高 Ph+ALL 患者总体生存率,改善无病生存率并降低非复发死亡率,对白细胞、血小板植入时间无明显影响,对复发率的影响尚存在争议。移植后早期检测到 BCR/ABL 阳性与不良预后相关,而移植后 IM 最佳治疗起点尚无定论。

关键词:白血病,淋巴细胞,急性;伊马替尼;染色体,Ph;Meta 分析

中图分类号:R551.2

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)34-4584-05

Effect of post-transplant of hematopoietic stem cell with imatinib maintenance therapy on Ph+ALL: a Meta-analysis*

Zhou Lixin, Gong Qiang, Chen Jieping[△]

(Center for Hematology, Southwest Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To systematically analyze the effect of post-transportation of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(Allo-HSCT)with imatinib(IM) maintenance treatment on Ph+ acute lymphoblastic leukaemia(Ph+ALL). **Methods** The Cochrane Library and Metaregister of controlled trials, PubMed, Embase, CNKI, CBM, WanFang and VIP Data were electronically searched, also with manual searching and documents back to obtain datas of randomize controlled research and observation study that about effect of Allo-HSCT with IM maintenance treatment on Ph+ALL from the date of their establishment to April 10th 2014. All researched data was screened and evaluated, and Meta-analysis was adopted by Cochrane RevMan 5.2 software. There were 7 study included 336 patients with Ph+ALL after Allo-HSCT in all. Effect of at different starting point on post-transportation Ph+ALL was contrasted, and effect of treatment with IM wheather or not on post-transportation Ph+ALL was contrasted. **Results** Post-transportation IM maintenance treatment had significantly effect on overall survival($P<0.05$), disease free survival, non-relapse mortality, its hazard ratio(HR) and 95% confidence intervals(95% CI) were 0.22(0.17~0.27), 0.84(0.80~0.89), 0.41(0.20~0.82) respectively; post-transplant IM Maintenance therapy had no significant influence on the implant-time of white blood cell and blood platelet($P>0.05$), its mean difference(MD) and 95% CI were -0.92(-4.35~2.50), 0.78(-1.59~3.16) respectively; the influence of IM Maintenance therapy on recurrence rate is still controversial. Comparing with post-detected use of IM, preventive use of IM decreased molecular recurrence, prolonged the duration of PCR negativity. But its had no significant influence on the remittent duration, disease free survival, overall survival and event free survival. **Conclusion** Post-transplant IM Maintenance therapy could prolong overall survival, improve disease-free survival, decrease non-relapse mortality, has no obvious influence on whithe blood cell and blood platelet and its influence on recurrence rate is controversial. BCR/ABL positivity detected in early stage after transportation is associated with poor prognosis, the best starting time of post-transplant IM maintenance therapy is unclear.

Key words: leukemia, lymphocyte, acute; imatinib; chromosome, Ph; Meta-analysis

费城染色体(Ph+染色体)以 9 号染色体与 22 号染色体长 臂的相互异位[t(9;22)(q34;q11)]为特征,可形成 BCR/ABL

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(NSFC、39870046、81470324、81270605、30971066);重庆市自然科学基金重点项目(CSTC、2008BA5001);第三军医大学重大临床科研课题(2012XLC03);重庆研究生教育改革项目(yjp123114);军事医学科学研究基金重点项目;第三军医大学教育改革项目。 作者简介:周立昕(1988—),硕士,医师,主要从事恶性血液病方向的研究工作。 [△] 通讯作者, Tel:13983766908; E-mail:chenjpxn@163.com。

融合基因,多见于成人急性淋巴细胞白血病(ALL)患者,为成人 ALL 中最常见的细胞遗传学异常,其比例随年龄而增加,在大于 50 岁的患者中其发生率可高达 50%以上^[1-3]。Ph+ALL 采用常规化学治疗的疗效差、缓解率低、复发率高,中位生存时间仅为 6~12 个月^[4-5]。

异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT)被认为是惟一有望治愈 Ph+ALL 的手段,但长期疗效并不让人满意,移植后长期生存率仅为 21%~57%^[6]。导致治疗失败的主要原因为复发,即使在 CR1 期时行移植仍有近 30%的患者复发^[7-9]。如何提高 Ph+ALL 治疗效果是临床治疗的一大难题。伊马替尼(imatinb,IM)为高效的酪氨酸激酶抑制剂(TKI),能有效抑制 Ph+染色体编码的 BCR/ABL 融合基因,为治疗 Ph+慢性髓系白血病(CML)的一线药物^[10-11],近年来开始广泛用于 Ph+ALL 的治疗。多项研究表明联合 IM 的治疗方案明显提高了 Ph+ALL 的完全缓解率(90%~100%),同时可降低复发率并改善无病生存率,使更多患者有机会接受造血干细胞移植,很大程度上改善了 Ph+ALL 的预后,但复发的可能性仍较高^[12-16]。近年来,IM 联合 Allo-HSCT 治疗 Ph+ALL 的研究备受关注,有研究表明 Allo-HSCT 后 IM 维持治疗可预防复发并促进长期生存^[17-18],但其作用及有效性仍存在争议。

本研究收集比较 Allo-HSCT 后含与不含 IM 的治疗方案或 IM 不同治疗起点对移植后 Ph+ALL 疗效影响的研究,进行系统评价,评估 IM 在治疗移植后 Ph+ALL 中的作用及疗效,旨在为临床 Ph+ALL 治疗提供线索及依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 研究对象 (1)经骨髓细胞形态学、荧光原位杂交法、融合基因检测等确诊为 Ph+ALL 的患者;(2)无年龄、性别、种族及临床分期限制;(3)排除患有 2 种及以上恶性肿瘤者。

1.1.2 研究类型 纳入比较研究为随机对照研究(RCT)及观察性研究,排除历史对照及自身对照研究,不限发表时间。

1.1.3 干预措施 纳入比较移植后用与不用 IM 或 IM 不同治疗起点对 Ph+ALL 疗效影响的比较研究。

1.1.4 结局指标 (1)总生存率;(2)无病生存率;(3)非复发死亡率;(4)白细胞植入时间;(5)血小板植入时间;(6)复发率。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 计算机检索 Cochrane Library 及临床试验注册中心(metaregister of controlled trials)、PubMed、EMbase、中国知网、中国生物医学文献数据库、中国万方和中国维普等数据库,并辅以手工检索和文献追溯,获取移植后含与不含 IM

的治疗方案或 IM 不同治疗起点对 Ph+ALL 疗效影响的比较研究。检索时限均从建库至 2014 年 4 月 3 日。检索采用主题词和自由词相结合的方式。英文检索词为 acute lymphoblastic leukemia,imatinib,transplantation 等;中文检索词为急性淋巴细胞白血病、伊马替尼、移植等。检索策略无语种限制。

1.2.2 文献筛选 将检索结果导入文献管理软件 EndNote X7 中,由 2 位评价员独立按纳入与排除标准筛选文献并相互核对。首先通过阅读文献标题和摘要剔除不相关和重复的研究,获取可能相关的研究全文,如符合纳入标准则纳入;通过讨论或咨询第 3 方解决分歧。

1.2.3 资料提取 制定本课题数据提取表,由 2 名作者独立提取资料,并相互核查,有分歧时通过讨论或咨询第 3 方解决,提取的资料包括:(1)研究的基本信息:题目、发表杂志、作者等;(2)研究方法:研究设计、偏倚来源等;(2)观察对象纳入标准、干预措施、受试者特征;(3)结果测量指标等。

1.2.4 纳入研究的方法学质量评价 RCT 采用 Cochrane 的偏倚风险评估工具评价纳入研究的方法学质量。非 RCT 文章采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)评价纳入研究质量,量表包括 3 个部分,共 8 个条目,满分为 9 分。

1.3 统计学处理 采用 Cochrane 协作网 RevMan5.2 软件进行 Meta 分析。首先采用 χ^2 检验分析纳入研究的异质性,当 $P \geq 0.10$, $I^2 \leq 50\%$ 时,采用固定效应模型进行 Meta 分析;反之,则采用随机效应模型。时间事件数据的提取参照 Tierney 等^[19]的方法,疗效效应量选择风险比(HR)。对于计量资料,疗效效应量选用均数差(MD)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。通过森林图列出异质性检验及统计分析结果。使用漏斗图分析可能的发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 初检共获得 1 302 篇文献,去重后共 760 篇,通过阅读题目和摘要排除 724,筛选出 36 篇文献获取全文后进行进一步评估,最终纳入 7 篇文献^[20-26]。

2.2 纳入研究的基本特征及方法学质量评价 纳入研究的 7 篇文献共包括 366 例受试对象,所有纳入病例均为经骨髓细胞形态学、荧光原位杂交法、融合基因检测等确诊为 Ph+ALL 的患者。其中 6 项回顾性研究目的为 Allo-HSCT 后 Ph+ALL 是否使用 IM 的疗效比较,另 1 项 RCT 研究为移植后不同 IM 治疗起点的比较。各纳入研究的基本特征及方法学评价见表 1。

表 1 纳入非 RCT 研究的基本特征

纳入研究	例数 IM(+) /IM(-)	中位年龄 (岁)	中位随访 时间(月)	干预措施		平均 剂量(mg)	结局 指标	NOS 评分(分)
				IM(+)	IM(-)			
Kebriaei 等 ^[20]	31/35	37.0	48	Allo-HSCT+IM	Allo-HSCT+不含 IM	300	(1)、(3)	6
Nishiwaki 等 ^[21]	7/27	40.0	50	Allo-HSCT+IM	Allo-HSCT+不含 IM	400	(1)、(2)	7
Ram 等 ^[22]	18/7	56.0	43	Allo-HSCT+IM	Allo-HSCT+不含 IM	400	(3)、(6)	7
Chen 等 ^[23]	62/20	28.5	31	Allo-HSCT+IM	Allo-HSCT+不含 IM	400	(1)、(2)、(4)、(5)	8
Chen 等 ^[24]	23/12	35.0	22	Allo-HSCT+IM	Allo-HSCT+不含 IM	400	(1)、(2)	7
Zhang 等 ^[25]	20/49	未报道	14	Allo-HSCT+IM	Allo-HSCT+不含 IM	300	(2)、(4)、(5)	8

+:使用 IM;-:未使用 IM。

2.3 统计分析结果

2.3.1 总生存率 共 4 个研究^[20-21,23-24]报告了移植后是否使用 IM 的总生存率的数据。异质性检验结果 $P=0.84$, $I^2=0$, 采用固定效应模型。Meta 分析结果显示移植后 IM(+)组与 IM(-)组间总生存率比较的效应统计量 HR 及其 95% CI 为 0.22(0.17~0.27), 差异有统计学意义($P<0.01$), 见图 1。

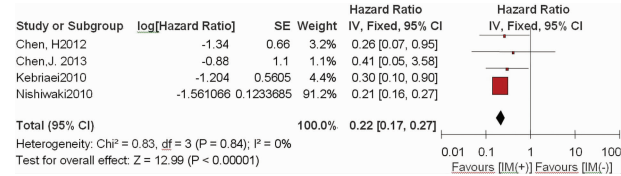


图 1 移植后 IM(+)组与 IM(-)组总生存率比较的 Meta 分析

2.3.2 无病生存率 共 4 个研究^[21,23-25]报道了移植后是否使用 IM 的无病生存率的数据。异质性检验结果 $P=0.170$, $I^2=41\%$, 采用固定效应模型。Meta 分析结果显示移植后 IM(+)组与 IM(-)组间无病生存率比较的效应统计量 HR 及其 95% CI 为 0.84(0.80~0.89), 差异有统计学意义($P<0.01$), 见图 2。

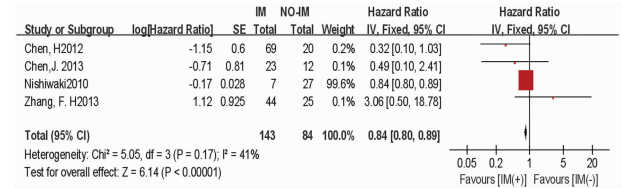


图 2 移植后 IM(+)组与 IM(-)组无病生存率比较的 Meta 分析

2.3.3 非复发死亡率 2 篇研究^[20,22]报道了移植后是否使用 IM 的非复发死亡率的数据。异质性检验结果 $P=0.480$, $I^2=0$, 采用固定效应模型。Meta 分析结果显示移植后 IM(+)组与 IM(-)组间非复发死亡率比较的效应统计量 HR 及其 95% CI 为 0.41(0.20~0.82), 差异有统计学意义($P<0.05$), 见图 3。

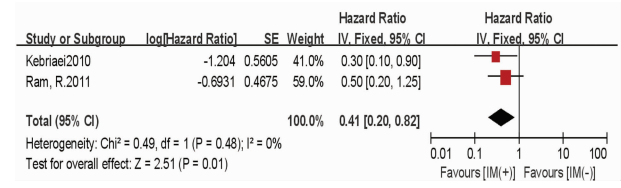


图 3 移植后 IM(+)组与 IM(-)组非复发死亡率比较的 Meta 分析

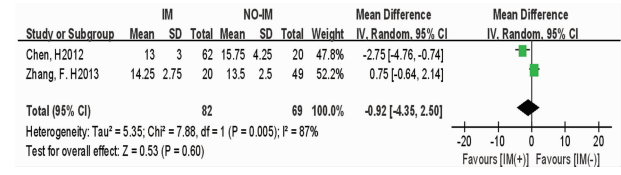


图 4 移植后 IM(+)组与 IM(-)组白细胞植入时间比较的 Meta 分析

2.3.4 白细胞植入时间 共 2 篇研究^[23,25]报道了移植后是否使用 IM 的白细胞植入时间的数据。异质性检验结果 $P=0.005$, $I^2=87\%$, 采用随机效应模型进行合并。Meta 分析结果显示移植后 IM(+)组与 IM(-)组之间白细胞植入时间比较的效应统计量 MD 及其 95% CI 为 -0.92(-4.35~2.50),

差异无统计学意义($P>0.05$), 见图 4。

2.3.5 血小板植入时间 共 2 篇研究^[23,25]报道了移植后是否使用 IM 的血小板植入时间的数据。异质性检验结果 $P=0.920$, $I^2=0$, 采用固定效应模型。Meta 分析结果显示移植后 IM(+)组与 IM(-)组之间血小板植入时间比较的效应统计量 MD 及其 95% CI 为 0.78(-1.59~3.16), 差异无统计学意义($P>0.05$), 见图 5。

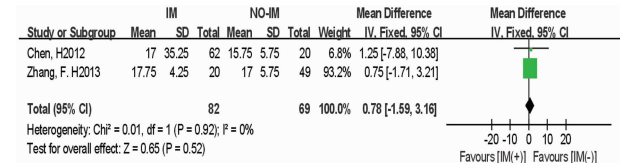


图 5 移植后 IM(+)组与 IM(-)组血小板植入时间比较的 Meta 分析

2.3.6 复发率 仅 Ram 等^[22]研究报告了复发率的数据, 分析表明移植后 IM(+)组与 IM(-)组之间复发率比较的效应统计量 HR 及其 95% CI 为 0.4(0.1~1.5), 差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3.7 移植后 IM 不同治疗起点对疗效的影响 Pfeifer 等^[26]的研究将 55 名移植后 Ph+ALL 患者随机分组, IM 治疗起点分别为“预防性应用”及“检测到微小残留病变(MRD)之后应用”。观察这两种不同方法治疗移植后 Ph+ALL 患者的疗效差异。结果提示, 预防性应用 IM 与检测到 MRD 后应用 IM 相比, 可以显著降低移植后的分子学复发率, 并延长 BCR/ABL 检测持续阴性的时间。但两组在缓解持续时间、无病生存期、总生存率及无事件生存率等方面无明显差异。两组均可降低血液学复发率, 获得持久的缓解, 长期预后良好。该试验同时提示, 移植后早期(100 d 内)检测到 MRD, 与预后不良有关。

2.4 发表偏倚评价 由于纳入的研究数量限制, 未采用漏斗图分析来评估发表偏倚。

3 讨论

Ph+染色体最早发现于 CML 中, 见于约 98% 的 CML 患者。此后, 在 ALL 中同样发现 Ph+染色体存在。Ph+ALL 存在染色体(9;22)异位并可形成 BCR/ABL 融合基因, 提示临床预后不良^[4-5], 其临床治疗有别于其他类型的 ALL。目前认为在 CR1 期行 Allo-HSCT 是有望治愈 Ph+ALL 的主要方法。Allo-HSCT 相对单纯化学治疗的优势已被多项研究证实^[27-28], 但长期疗效仍有限, 研究显示即使在 CR1 期行 Allo-HSCT 仍有近 30% 的患者复发^[7]。IM 能有效抑制 Ph+染色体编码的 BCR/ABL 融合基因, 选择性抑制 Ph+ALL 的增殖与抗凋亡作用, 其与多种化学治疗方案联合用于治疗 Ph+ALL 被证实可获得显著疗效, 降低诱导化学治疗期的病死率及并发症, 并获得了超过 90% 的完全缓解率^[12,16,29]。

Allo-HSCT 联合 IM 治疗 Ph+ALL 为近年研究热点。移植后 IM 维持治疗被认为可预防复发并促进长期生存^[17-18]。文献^[30]报道联合应用 IM 和 Allo-HSCT, 其 3 年总生存率为 60%~72%, 较不联合应用 IM 明显升高。Mizuta 等^[31]的研究表明联合 IM 与 Allo-HSCT, 相比于历史对照病例, 提高了 3 年总生存率及无病生存率, 降低了复发率, 差异有统计学意义($P<0.05$), 但对非复发死亡率影响不大($P>0.05$)。Nakasone 等^[32]认为移植后 IM 可降低慢性移植植物抗宿主病(cGVHD)的发生及严重程度。但 Kebriaei 等^[33]的研究却持

不同观点,其研究结果显示在移植前、后使用 IM 对总生存率、无病生存率、非复发死亡率及维持 MRD 等方面均无明显影响,提示 IM 未能显著改善移植前后 Ph+ALL 患者生存。但不同研究间的患者年龄、诱导时间、移植时疾病状态、干细胞来源及预处理方案等的差异均有可能影响到 IM 的作用效果。到目前为止,Allo-HSCT 后 IM 维持治疗对 Ph+ALL 作用及疗效仍存在争议^[17-18]。

关于移植后 IM 最佳治疗起点尚无定论。现有研究主张根据移植后 BCR/ABL 转录本水平决定 IM 维持治疗开始的时机^[18,34-35]。

针对 IM 对移植后 Ph+ALL 疗效影响的临床争议,本研究共纳入 6 项回顾性比较研究及 1 项 RCT 研究,包括 366 例移植后 Ph+ALL 患者,以移植后是否使用 IM 或 IM 的不同治疗起点作为切入点进行比较研究,对总生存率、无病生存率、非复发死亡率、白细胞植入时间、血小板植入时间、复发率等测量指标进行系统评价和 Meta 分析。研究结果显示,移植后 Ph+ALL 使用 IM 维持治疗,可提高移植后 Ph+ALL 患者总体生存率,改善其无病生存率,降低移植后非复发死亡率,上述差异均有统计学意义($P<0.05$),但 IM 维持治疗对白细胞及血小板植入时间及移植后复发率无明显影响。对于移植后 IM 治疗起点方面,预防性应用 IM 与检测到 MRD 后应用相比,可降低移植后的分子学复发率,并延长 BCR/ABL 检测持续阴性的时间。但对于缓解持续时间、无病生存期、总生存率及无事件生存率等方面均无明显影响。而移植后早期检测到 BCR/ABL 阳性,往往预后较差。

由于受纳入病例数及质量的限制,本系统评价具有一定的局限性。(1)由于原始研究限制,纳入了 1 项 RCT 及 6 项回顾性研究,故不能提供基于 RCT 的较高质量 Meta 分析。(2)虽然对纳入文献的质量进行了严格的评价,但由于非 RCT 论证强度较低,设计的偏倚可能会导致结论受限。(3)本研究共纳入 7 篇文献,其中 3 篇样本量偏小,可能会增加犯 I 类或 II 类错误的概率。

目前关于 IM 治疗 Ph+ALL 的争议问题很多。本文仅针对移植后 IM 维持治疗对 Ph+ALL 的疗效问题进行了 Meta 分析,得出的结论为,移植后 IM 维持治疗可一定程度上提高总体生存率,改善其无病生存率,降低移植后非复发死亡率,但对移植后血细胞植入时间无明显影响,对复发率的影响仍存在争议。受现有研究数量及质量限制,移植后最佳 IM 治疗起点尚无定论。

由于本系统评价存在的局限性,对结果的解析需谨慎,需要进一步开展高质量 RCT,对该临床问题进行更深入的探索,为 IM 维持治疗在移植后 Ph+ALL 中的应用问题提供更可靠的依据。

参考文献:

[1] Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M, et al. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 1998, 91(11): 3995-4019.

[2] Schlieben S, Borkhardt A, Reinisch I, et al. Incidence and clinical outcome of children with BCR/ABL-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). A prospective RT-PCR study based on 673 patients enrolled in the German pediatric multicenter therapy trials ALL-BFM-90 and CoALL-05-92[J]. *Leukemia*, 1996, 10(6): 957-963.

[3] 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) UKALLⅢ/Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) 2993 trial[J]. *Blood*, 2007, 109(8): 3189-3197.

[4] Fielding AK. Current treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Haematologica*, 2010, 95(1): 8-12.

[5] 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.

[6] 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 UKALL Ⅲ/ECOG2993 [J]. *Blood*, 2009, 113(19): 4489-4496.

[7] 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-eto-positid regimen[J]. *Blood*, 2008, 112(3): 903-909.

[8] Barrett AJ, Horowitz MM, Ash RC, et al. Bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 1992, 79(11): 3067-3070.

[9] Sierra J, Radich J, Hansen JA, et al. Marrow transplants from unrelated donors for treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 1997, 90(4): 1410-1414.

[10] Wei GQ, Rafiyyath S, Liu DL. First-line treatment for chronic myeloid leukemia: dasatinib, nilotinib, or imatinib[J]. *J Hematol Oncol*, 2010, 3(1): 3.

[11] Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(14): 1031-1037.

[12] De Labarthe A, Rousselot P, Huguette-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.

[13] Lee S, Kim YJ, Min CK, et al. The effect of first-line imatinib interim therapy on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2005, 105(9): 3449-3457.

[14] Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N, et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy

- as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) [J]. *Blood*, 2006, 108(5): 1469-1477.
- [15] Delannoy A, Delabesse E, Lhéritier V, et al. Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia; results of the GRAALL AFR09 study [J]. *Leukemia*, 2006, 20(9): 1526-1532.
 - [16] 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.
 - [17] Carpenter PA, Snyder DS, Flowers ME, et al. Prophylactic administration of imatinib after hematopoietic cell transplantation for high-risk Philadelphia chromosome-positive leukemia [J]. *Blood*, 2007, 109(7): 2791-2793.
 - [18] 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.
 - [19] Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into Meta-analysis [J]. *Trials*, 2007, 8: 16.
 - [20] Kebriaei P, Chiattone A, Saliba R, et al. Imatinib maintenance following allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) for patients with Philadelphia chromosome positive (PH+) acute lymphoblastic leukemia (ALL) [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(2, Supplement 2): S230.
 - [21] Nishiwaki S, Miyamura K, Kato C, et al. Impact of post-transplant imatinib administration on Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Anti-cancer Res*, 2010, 30(6): 2415-2418.
 - [22] Ram R, Storb R, Sandmaier BM, et al. Non-myeloablative conditioning with allogeneic hematopoietic cell transplantation for the treatment of high-risk acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2011, 96(8): 1113-1120.
 - [23] 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.
 - [24] Chen J, Wu DP, Chen F, et al. Efficacies of hematopoietic stem cell transplantation plus imatinib in the treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a comparative study [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2013, 93(8): 583-587.
 - [25] Zhang FH, Ling YW, 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.
 - [26] 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-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2013, 27(6): 1254-1262.
 - [27] Kovacovics T, Maziarz RT. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia; impact of imatinib treatment on remission induction and allogeneic stem cell transplantation [J]. *Curr Oncol Rep*, 2006, 8(5): 343-351.
 - [28] Pfeifer H, Wettner C, Wassmann B, et al. Long term follow-up of 121 elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia (PH+ALL) treated in prospective small trials supports a greater emphasis on allogeneic SCT as definitive postremission therapy [J]. *Blood*, 2012, 120(21): 1391-1399.
 - [29] Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate [J]. *Blood*, 2004, 103(12): 4396-4407.
 - [30] Fielding AK. Current treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2010, 95(1): 8-12.
 - [31] 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.
 - [32] Nakasone H, Kanda Y, Takasaki H, et al. Prophylactic impact of imatinib administration after allogeneic stem cell transplantation on the incidence and severity of chronic graft versus host disease in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia [J]. *Leukemia*, 2010, 24(6): 1236-1239.
 - [33] 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.
 - [34] Ribera JM, Oriol A, González M, et al. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial [J]. *Haematologica*, 2010, 95(1): 87-95.
 - [35] Lee S, Kim YJ, Chung NG, et al. The extent of minimal residual disease reduction after the first 4-week imatinib therapy determines outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer*, 2009, 115(3): 561-570.