

27 例成人 Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病的临床分析

杨 媛,王 利[△]

(重庆医科大学附属第一医院血液内科 400016)

[摘要] **目的** 研究伊马替尼及造血干细胞移植治疗 Ph+急性淋巴细胞白血病(ALL)的临床疗效。**方法** 收集初诊 Ph+ALL 患者 27 例,19 例采用伊马替尼联合化疗诱导治疗(IVD 组 8 例,伊马替尼联合 VDLP 组 8 例,伊马替尼联合 VDP 组 3 例),其余 8 例给予 VDLP 常规化疗。22 例达完全缓解(CR)后给予伊马替尼联合化疗序贯治疗,3 例给予常规维持及巩固化疗,定期监测血常规、骨穿、ABL 基因突变及转阴情况。6 例行造血干细胞移植,其中 1 例为自体移植。**结果** 伊马替尼联合化疗诱导治疗 CR 率可达 89.5%,诱导死亡率为 0%;常规化疗组诱导 CR 率为 50.0%,诱导死亡率为 12.5%,两组相比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。伊马替尼联合化疗诱导治疗组中位缓解持续时间为(10.0±1.4)个月,而常规化疗组仅为 2.0 个月($P<0.05$)。移植患者 2 年总生存(OS)率 75.0%,无病生存期(DFS)为 83.3%;未移植患者 2 年 OS 率为 14.0%,DFS 率为 12.6%;但两组患者 OS 率差异无统计学意义($P>0.05$),而 DFS 差异明显($P<0.05$)。BCR/ABL 转阴患者的 OS 及 DFS 均明显高于未转阴患者。**结论** 伊马替尼联合化疗诱导治疗 Ph+ALL 能提高患者的 CR 率和缓解持续时间,造血干细胞移植能提高患者的 DFS 率。

[关键词] 费城染色体;白血病,淋巴样;急性病;伊马替尼;造血干细胞移植

[中图分类号] R733.71

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)29-4048-03

Clinical analysis of 27 patients with philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia

Yang Yuan, Wang Li[△]

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To study the clinical effects of imatinib and hematopoietic stem cell transplantation in Ph+acute lymphocytic leukemia(ALL). **Methods** Collecting 27 new diagnosed patients with Ph+ ALL in which 19 were assigned to induction treatment with imatinib combined with chemotherapy(8 of IVD, 8 of VDLP and imatinib, 3 of VDP and imatinib), the other 8 cases were treated with conventional VDLP chemotherapy. 22 patients after complete remission(CR) had maintenance therapy combined with imatinib, 3 patients had maintenance therapy without imatinib. Followed-up the blood routine examination, bone marrow aspiration and ABL fusion gene, 6 patients had hematopoietic stem cell transplantation(one was auto-HSCT). **Results** The CR rate of imatinib combined was higher than the patients without imatinib(89.5% vs. 50.0%, $P<0.05$), the induction mortality rate was also higher (0 vs. 12.5%, $P<0.05$). The median remission duration of imatinib combined and without imatinib were (10.0±1.4) months and 2.0 months ($P<0.05$). The disease-free survival(DFS) was significantly longer in patients received allo-HSCT than in those received chemotherapy only (83.3% vs. 12.6%, $P<0.05$), but the 2 year overall survival(OS) rate was not significantly different(75.0% vs. 14.0%, $P>0.05$). **Conclusion** Imatinib is effective for the induction therapy of Ph+ ALL. The remission duration of patients who received HSCT is obviously longer than those who received chemotherapy only.

[Key words] philadelphia chromosome; leukemia, lymphoid; acute disease; imatinib; hematopoietic stem cell transplantation

费城染色体(Philadelphia chromosome, Ph 染色体)阳性在成人急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)细胞遗传学异常中最常见,发病率为 20%~40%。Ph 染色体是一种特异性染色体,是第 9 号染色体上的 ABL(abelson)基因易位到 22 号染色体上的 BCR 基因(breakpoint cluster region),产生嵌合体 BCR/ABL 融合基因。该融合基因可产生一种具有持续活性的酪氨酸激酶,在白血病形成中起关键作用^[1-2]。Ph+ALL 具有持续缓解时间短、复发率高和生存率低等特点,常规化疗疗效不理想,酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine kinase inhibitors, TKI)的引入,大大提高了 Ph+ALL 患者的总体生存(overall survival, OS)率,获得较好的临床疗效^[3]。伊马替尼是首个用于临床治疗的 TKI,提高了 Ph+ALL 患者的生存质量,改善了预后。BCR/ABL 融合蛋白具有酪氨酸激酶活性,其通过与 ATP 结合和将 ATP 上的磷酸基转移到不同底物的酪氨酸残基上起作用,这一活动导致骨髓细胞过度增

殖,从而形成白血病细胞。伊马替尼通过阻断 ATP 与 BCR/ABL 酪氨酸激酶结合,从而抑制其活性,使 BCR/ABL 起作用所需的底物不能被磷酸化,从而抑制包含 BCR/ABL 蛋白的白血病细胞增殖,达到抗肿瘤的目的^[4]。本研究回顾性分析了 27 例初诊 Ph+ALL 患者的临床资料,探讨其临床特征、疗效等情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011~2014 年本院血液内科收治的初诊成人 Ph+ALL 患者 27 例。所有患者经血常规、骨髓穿刺术、流式细胞术(白细胞免疫分型)、RT-PCR、荧光原位杂交技术(FISH)检查明确诊断。根据《血液病诊断及疗效标准》来诊断和评价疗效。27 例患者无其他恶性肿瘤病史,其中男 12 例,女 15 例,中位年龄 31(18~57)岁,随访时间 4~31 个月。有 18 例患者初诊时白细胞大于 30×10^9 个/L,有 24 例患者初诊时血小板小于 80×10^9 个/L,其中 12 例低于 20×10^9 个/L。

1.2 检测方法 (1)形态学检查:取骨髓及外周血标本涂片,采用瑞氏染色以及组织化学染色,包括过氧化物酶染色、碱性磷酸酶染色、糖原染色,进行形态学分型。(2)流式细胞术:取骨髓标本 2~4 mL,与生理盐水等比例混合,予以肝素抗凝后,采用淋巴细胞分离液分离单个核细胞,制成单细胞悬液,通过活细胞免疫荧光法标记,识别淋巴系统抗原包括 T 系和 B 系、髓系抗原、人类白细胞 DR 抗原、CD34、TdT 以及浆细胞系抗原等。(3)RT-PCR:骨髓标本肝素抗凝,采用 Trizol 法提取细胞总 RNA,上下游两对引物,先进行逆转录反应合成 cDNA,再进行 PCR 扩增,扩增后取约 10 μL 产物,用 2% 的琼脂糖凝胶进行电泳,在仪器下观察结果。(4)FISH:对骨髓标本进行处理、变性、杂交后洗脱等操作,应用双色标记双融合信号探针 BCR(光谱绿)和 ABL(光谱桔红)在单细胞上检测,然后在显微镜下观察杂交的信号。

1.3 治疗方案

1.3.1 诱导治疗 8 例给予 IVD 方案(伊马替尼 400 mg/d,长春新碱 1~2 mg/m²,第 1、8、15、22 天,地塞米松 10~20 mg/m²,第 1~28 天)。8 例采用伊马替尼 400 mg/d 联合 VDLP 方案(长春地辛 1~2 mg/m²,第 1、8、15、22 天;柔红霉素 40 mg/m² 或去甲氧柔红霉素 10 mg/m² 第 1~3 天;门冬酰胺酶 1 万 U/d,连续 10 d;地塞米松 10~20 mg/m²,第 1~28 天)。3 例采用伊马替尼 400 mg/d 联合 VDP 方案(长春地辛 1~2 mg/m²,第 1、8、15、22 天;柔红霉素 40 mg/m² 第 1~3 天;地塞米松 10~20 mg/m²,第 1~28 天)。8 例患者予以 VDLP 首次诱导化疗,但未联合伊马替尼。

1.3.2 巩固治疗 患者达完全缓解(CR)后,序贯给予 CAM、CHOP/L-aspar+MTX、VP、Hyper-CVAD(C:环磷酰胺,A:阿糖胞苷/表阿霉素,M:6 巯基嘌呤,H:柔红霉素,O/V:长春地辛,P/D:地塞米松,L-aspar:门冬酰胺酶,MTX:甲氨喋呤)加入伊马替尼联合化疗。化疗间歇期继续给予伊马替尼治疗,服药期间每周查血常规及肝肾功情况。若用药过程中,患者白细胞小于 1×10⁹ 个/L,血小板小于 20×10⁹ 个/L,则酌情减量或停药。23 例患者使用 TKI 治疗的中位时间为 7.0 个月,4 例患者全程治疗中未服用 TKI 治疗。所有患者定期监测血常规、骨穿、ABL 基因突变及转阴情况。

1.3.3 造血干细胞移植 共有 6 例接受了造血干细胞移植(HSCT):5 例行异基因 HSCT,其中 1 例为同胞全相合,1 例为无关供者全相合,另 3 例均为亲缘性半相合;1 例行自体干细胞移植。移植后予以 TKI 维持治疗,自体移植患者在移植后还予以 VP 方案维持化疗。异体移植中 1 例移植前 BCR/ABL 基因未转阴,其余全部转阴。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验、生存分析(Kaplan-Meier 法),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血常规及骨穿特点 (1)白细胞计数:白细胞中位数为 75.34×10⁹ 个/L,大于 30×10⁹ 个/L 患者 18 例,占 66.7%,其中大于 100×10⁹ 个/L 患者 11 例,占 40.7%。(2)血小板计数:血小板中位数为 21×10⁹ 个/L,大于 80×10⁹ 个/L 患者 3 例,占 11.1%;小于 20×10⁹ 个/L 有 12 例,占 44.4%。(3)骨髓原始细胞:原始细胞为 27%~97%。

2.2 RT-PCR 或 FISH 检测 23 例(85.2%)患者经 RT-PCR 检测 BCR/ABL 融合基因,其中 10 例表达 P190 蛋白,占

43.5%,13 例表达 P210 蛋白,占 56.5%。14 例(51.8%)患者通过 FISH 检测到 BCR/ABL 融合基因。

2.3 总体生存 27 例患者诱导化疗后获得 CR 21 例(77.8%),部分缓解 6 例(22.2%),其中 1 例诱导期死亡(未联合 TKI),1 例失访,另 4 例 PR 患者继续诱导化疗最终达 CR。目前有 16 例(61.5%)患者存活,其中有 10 例患者处于 CR 期。平均生存时间(18.0±2.5)个月,平均无疾病生存期(DFS)为(13.9±2.8)个月,见图 1、图 2。

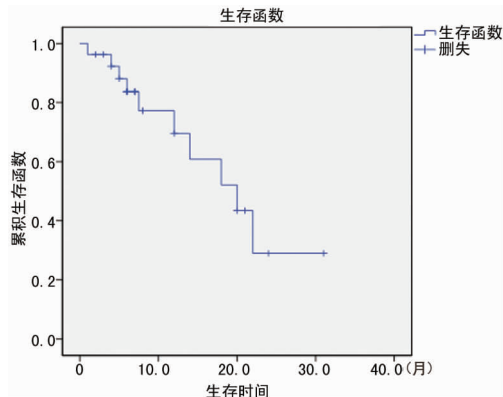


图 1 所有患者 OS 生存分析

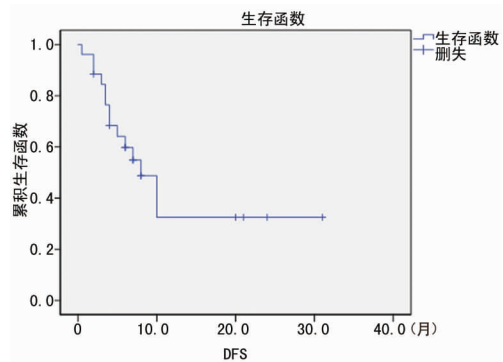


图 2 所有患者 DFS 生存分析

2.4 并发症 2 例合并中枢性白血病,1 例合并败血症,5 例合并真菌感染。

2.5 伊马替尼疗效 19 例使用伊马替尼联合化疗诱导治疗的患者中有 17 例(89.5%)达 CR,其中使用 IVD 方案诱导化疗组有 7 例(87.5%)患者获 CR,使用伊马替尼联合 VDLP 组有 7 例(87.5%)患者获 CR,伊马替尼联合 VDP 诱导 CR 率为 100%。3 组 CR 率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。IVD 组、VDLP 联合伊马替尼组以及 VDP 联合伊马替尼组诱导期感染率分别为 12.5%,87.5%和 66.7%(仅 IVD 组与伊马替尼联合 VDLP 组相比差异有统计学意义, $P < 0.05$),诱导死亡率均为 0。伊马替尼联合化疗方案诱导治疗的总体 CR 率可达 89.5%,诱导死亡率为 0;常规化疗组诱导 CR 率为 50.0%,诱导死亡率为 12.5%。两组的 CR 率及诱导缓解率相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。22 例采用伊马替尼联合化疗治疗的中位持续 CR 为(10.0±1.4)个月,中位 OS 为(22.0±2.5)个月。3 例未用 TKI,给予常规巩固、维持治疗,中位持续 CR 为 2.0 月,中位 OS 为(5.0±0.8)个月。使用伊马替尼治疗的患者 CR 持续时间及 OS 均明显高于未用伊马替尼患者($P < 0.05$)。

2.6 移植疗效 5 例患者在 CR 后行异基因 HSCT,1 例行自体 HSCT,平均生存时间(25.0±5.0)个月,平均缓解持续时间

(26.0±4.0)个月,2年 OS 率 75.0%,DFS 率为 83.3%;未进行移植的患者,平均生存时间(16.0±1.8)个月,平均缓解持续时间(8.2±1.9)个月,2年 OS 率为 14.0%,DFS 率为 12.6%。移植组的 DFS 明显比未移植组高($P<0.05$)。可能与病例数较少有关,移植组与未移植组的 OS 差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.7 BCR/ABL 转阴及突变 有 10 例(40.0%)患者 BCR/ABL 融合基因转阴,转阴组与未转阴组的 1 年 OS 率分别为 85.0%和 63.0%($P<0.05$),中位 DFS 分别为(21.8±4.0)个月和(4.0±0.9)个月($P<0.01$)。移植前 ABL 基因转阴患者无复发,未转阴患者移植后复发。有 15 例患者进行 ABL 基因突变检测,其中 7 例患者检测到 ABL 基因突变(其中 1 例患者有 2 种突变类型),8 例无突变,BCR/ABL 基因突变类型如下:Y253H 2 例、S438C 1 例、E255K 1 例、F359C 1 例、T315I 3 例;有突变组与无突变组的 2 年 OS 率分别为 16.7%和 100%($P<0.05$),复发率分别为 85.7%和 12.5%($P<0.05$)。

2.8 疾病转归 接受长期随访的 25 例患者中共有 14 例(56.0%)患者复发,中位缓解时间 4.0 个月,9 例复发患者死亡,其中 1 例为半相合异基因 HSCT,移植后 2.5 个月复发,ABL 基因未转阴且合并 T315I 突变,复发后予以达沙替尼联合化疗治疗后未达缓解,于移植后 6.0 个月死亡。

3 讨 论

Ph+ALL 的临床特征包括:年龄越大发病率越高,初诊时白细胞计数高,幼稚细胞数高,血小板计数较低,和易导致中枢性白血病等^[5]。在本研究中大于 30×10^9 个/L 患者占 66.7%,这一特点与慢性粒细胞白血病类似。过去认为成人 Ph+ALL 治疗效果不理想,CR 率低而复发率高,是临床治疗中的一大难题。进入 TKI 时代后,不管从 CR 率、CR 持续时间还是 OS 时间,均有明显提高,为更多的 Ph+ALL 患者赢得了移植时机。并且 TKI 可降低患者移植前肿瘤的负荷,减少移植后的复发率^[6]。Eom 等^[7]对 29 例 Ph+ALL 和 31 例 Ph-ALL 初诊患者进行研究,Ph+ALL 患者给予伊马替尼加 hyper-CVAD A 方案化疗,Ph-ALL 患者予以 hyper-CVAD A 方案化疗,达 CR 后予以 MA 方案维持治疗,并行降低强度预处理异基因-HSCT。经过长期随访,Ph+ALL 组与 Ph-ALL 组 5 年 OS 率分别为 54.8%和 53.7%($P>0.05$),5 年 DFS 率分别为 51.6%和 49.8%($P>0.05$)。两组 OS 率及 DFS 率无明显差异,由此可见,伊马替尼降低了 Ph+ALL 的危险度。尽管伊马替尼的加入提高了 Ph+ALL 的 CR 持续时间,但单药治疗预后并不理想。本研究中伊马替尼联合常规化疗诱导治疗 Ph+ALL CR 率可达 89.5%,诱导死亡率为 0;常规化疗诱导缓解率为 50.0%,诱导死亡率为 12.5%。两组患者的 CR 率及诱导死亡率相比差异有统计学意义($P<0.05$)。所有患者采用伊马替尼联合化疗治疗的中位生存时间为(22.0±2.5)个月。国外的一项临床实验显示,伊马替尼联合化疗的 5 年 OS 率明显高于单纯化疗组^[8]。伊马替尼联合常规化疗诱导可分为伊马替尼+IVD 方案和 VDLP/VDP 方案,在本研究中各方案 CR 率差异无统计学意义($P>0.05$),但 IVD 组诱导感率明显低于伊马替尼联合 VDLP 组。

在 CR1 期行异基因 HSCT 是现阶段国内外公认的最佳治愈 Ph+ALL 的方案。英国一项多中心临床试验显示 Ph+ALL 患者行异基因 HSCT 治疗后,相比单纯化疗 5 年复发率可从 81.0%下降至 32.0%,5 年无疾病生存率从 17.0%上升

至 26.0%,OS 率从 19.0%提高到 42.0%^[9]。在本研究中的 6 例移植患者,移植患者 2 年 OS 率 75.0%,DFS 为 83.3%;未移植患者 2 年 OS 率为 14.0%,DFS 率为 12.6%;两组患者 OS 率可能因病例数较少缘故,差异无统计学意义($P>0.05$),而 DFS 则有显著差异($P<0.05$)。

但近年来,部分患者由于不能长期持续缓解及对伊马替尼的耐药,从而失去移植机会。成人 Ph+ALL 对伊马替尼产生耐药最常见的原因则是 BCR/ABL 基因突变。ABL 激酶区域中最常见的突变为 P-Loop 突变,包括 G250E、Q252H、Y253H、E255K/V 几种类型,发生率为 46.0%;而看门基因 T315I 突变,发生率为 15.0%^[10]。在本研究中,有 ABL 基因突变的患者复发率高达 85.7%,而 2 年 OS 率仅 16.7%。由于对伊马替尼耐药的频繁产生,相继出现新的 TKI 药物,如达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼,目前正逐步用于临床治疗中。二代 TKI 与伊马替尼相比,作用更强,特别是达沙替尼,它能同时抑制酪氨酸激酶和 SRC 激酶,还能透过血脑屏障^[11]。由于 T315I 突变位于 ABL 基因疏水区,使得达沙替尼及尼洛替尼不能与之结合,而新型 TKI 普纳替尼则巧妙地避开了突变产生的空间位阻,并且可与其具有活性的氢键结合从而达到抑制作用。目前普纳替尼正用于临床试验中^[12]。

综上所述,本研究证明了伊马替尼联合化疗治疗 Ph+ALL,能提高患者的 CR 率和 OS 时间,HSCT 能提高患者的 DFS 率。伊马替尼能使 Ph+ALL 患者赢得移植时间,但需监测 ABL 基因拷贝数及突变情况,以了解有无伊马替尼耐药。由于本研究例数偏少,随访时间偏短,疗效及转归尚需进一步观察。另外,移植后是否需继续使用伊马替尼以及移植时间的把握仍需更多的研究。

参考文献

- [1] Couban S, Savoie L, Mourad YA, et al. Evidence-based guidelines for the use of tyrosine kinase inhibitors in adults with Philadelphia chromosome-positive or BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a Canadian consensus[J]. *Curr Oncol*, 2014, 21(2):265-309.
- [2] 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.
- [3] Lee HJ, Thompson JE, Wang ES, et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: current treatment and future perspectives[J]. *Cancer*, 2011, 117(8):1583-1594.
- [4] Zhu Y, Qian SX. Clinical efficacy and safety of imatinib in the management of Ph(+) chronic myeloid or acute lymphoblastic leukemia in Chinese patients[J]. *Oncol Targets Ther*, 2014, 7:395-404.
- [5] Hernández JM, Granada I, Solé F, et al. From conventional cytogenetics to microarrays. Fifty years of Philadelphia chromosome[J]. *Medicina Clínica*, 2011, 137(5):221-229.
- [6] 王建祥. Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病的诊治[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(2):98-99.
- [7] Eom KS, Shin SH, Yoon JH, et al. Com-(下转第 4053 页)

最短为 69 个月;有 3 例因不适合预防性输注而发展为 PTLD 的患者,接受了 EBV-CTL 输注治疗,2 例患者病情得以缓解,治疗无效的患者淋巴瘤细胞中发现了抗原逃逸变异。Heslop 等^[12]进行的一项单中心研究中,114 例患者在接受 HSCT 后使用供者来源的 EBV-CTL 进行预防或治疗 PTLD,结果显示,所有患者均可很好地耐受治疗,无一例患者在输注淋巴细胞后发生 GVHD。其中 101 例血清 EBV-DNA 阳性的患者,最终没有发展为 PTLD,而 11 例疑似 PTLD 患者治疗后均达到完全缓解,并且无复发。

结合本研究这 4 个病例,发生 EB 病毒感染后,先后给予了抗病毒药物、人免疫球蛋白、利妥昔单抗(美罗华)治疗,均未取得疗效,发展成难治性 EBV 感染。给予 EBV-CTL 后,4 例患者中,其中 3 例取得了较好疗效,仅有 1 例患者在 EBV-DNA 转阴后第 6 个月复发,在 EBV-CTL 治疗后,迅速进展为 PTLD 治疗无效死亡。4 例患者无一例出现治疗相关不良反应或 GVHD。

综上所述,EBV-CTL 是治疗常规治疗无效的 EBV 感染的一种有效手段,为难治性 EBV 感染提供了新的治疗策略。部分病例反应良好,但在长期随访过程中仍有部分病例 EBV-DNA 再次升高,再次给予美罗华及 EBV-CTL 治疗仍然无效,最终发展为 PTLD,治疗无效死亡,说明 EBV-CTL 治疗移植后难治性 EBV 感染仍然有很多未解之谜。本研究虽然取得了一定疗效,但因病例数较少,后期仍需扩大病例数量,对该方法进行进一步探讨和研究。

参考文献

[1] 陈静,顾晶. 异基因造血干细胞移植后 EB 病毒感染的治疗进展[J]. 世界临床药物,2013,34(3):140-143.

[2] 顾斌,陈广华,吴德沛. 异基因造血干细胞移植后淋巴细胞增殖性疾病诊治进展[J]. 中国实验血液学杂志,2014,22(2):538-542.

[3] van Esser JW, van der Holt B, Meijer E, et al. Epstein-Barr virus(EBV) reactivation is a frequent event after allogeneic stem cell transplantation(SCT) and quantitatively predicts EBV-lymphoproliferative disease following T-cell-depleted SCT[J]. Blood,2001,98(4):972-978.

[4] 曹星辉,范志平. 异基因造血干细胞移植后 EB 病毒再激活的危险因素分析[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2011,15(23):4257-4261.

[5] Cesaro S, Pegoraro A, Tridello G, et al. A prospective study on modulation of immunosuppression for Epstein-Barr virus reactivation in pediatric patients who underwent unrelated hematopoietic stem-cell transplantation [J]. Transplantation,2010,89(12):1533-1540.

[6] Milpied N, Vasseur B, Parquet N, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody(Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder:a retrospective analysis on 32 patients[J]. Ann Oncol,2000,11 Suppl 1:S113-116.

[7] Suzan F, Ammor M, Ribrag V. Fatal reactivation of cytomegalovirus infection after use of rituximab for a posttransplantation lymphoproliferative disorder[J]. N Engl J Med,2001,345(13):1000.

[8] Verschuuren EA, Stevens SJ, van Imhoff GW, et al. Treatment of posttransplant lymphoproliferative disease with rituximab; the remission, the relapse, and the complication[J]. Transplantation,2002,73(1):100-104.

[9] Krams SM, Martinez OM. Epstein Barr virus, rapamycin, and host immune responses[J]. Curr Opin Organ Transplant,2008,13(6):563-568.

[10] Salavert M, Granada R, Diaz A, et al. Role of viral infections in immunosuppressed patients [J]. Med Intensiva,2011,35(2):117-125.

[11] Bollard CM, Savoldo B, Rooney CM, et al. Adoptive T-cell therapy for EBV-associated post transplant lymphoproliferative disease[J]. Acta Haematol,2003,110:139-148.

[12] Heslop HE, Slobod KS, Pule MA, et al. Long-term outcome of EBV-specific T cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients[J]. Blood,2010,115(5):925-935.

(收稿日期:2015-04-12 修回日期:2015-06-19)

(上接第 4050 页)

parable long-term outcomes after reduced-intensity conditioning versus myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for adult high-risk acute lymphoblastic leukemia in complete remission[J]. Am J Hematol,2013,88(8):634-641.

[8] Lickliter JD, Taylor K, Szer J, et al. An imatinib-only window followed by imatinib and chemotherapy for Philadelphia chromosome-positive acute leukemia: long-term results of the CMLALL1 trial[J]. Leuk Lymphoma,2015,56(3):630-638.

[9] 刘霆. Ph 阳性急性淋巴细胞白血病的治疗进展与思考[J]. 中华血液学杂志,2012,33(2):73-75.

[10] Gruber F, Mustjoki S, Porkka K. Impact of tyrosine kinase inhibitors on patient outcomes in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia[J]. Br J Haematol,2009,145(5):581-597.

[11] Piccaluga PP, Paolini S, Martinelli G. Tyrosine kinase inhibitors for the treatment of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia[J]. Cancer,2007,110(6):1178-1186.

[12] Miller GD, Bruno BJ, Lim CS. Resistant mutations in CML and Ph(+)-ALL - role of ponatinib[J]. Biologics,2014,8:243-254.

(收稿日期:2015-04-08 修回日期:2015-06-12)