

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.05.029

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191113.1356.004.html>(2019-11-13)

TKI 治疗 Ph 阳性急性淋巴细胞白血病现状及进展*

潘成云,李艳菊,马丹,曹淑云,张露芯 综述,王季石[△] 审校
(贵州医科大学附属医院血液科,贵阳 550001)

[摘要] 费城染色体阳性(Ph⁺)急性淋巴细胞白血病(ALL)有着复发率高、无病生存时间短、预后差等特点。造血干细胞移植(HSCT)一直被认为是治愈 Ph⁺ALL 的唯一办法。随着酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的出现,Ph⁺ALL 患者的疗效及预后得到显著提高。伊马替尼是第一个在 Ph⁺ALL 中靶向 BCR-ABL 融合基因的 TKI,随后逐渐开发了第 2 代 TKI 尼罗替尼、达沙替尼、博舒替尼以及第 3 代 TKI 普纳替尼。尽管 TKI 联合化疗在治疗反应方面取得了显著疗效,但频繁的复发、耐药仍然是目前面临的一项挑战。现就近年 TKI 治疗成人 Ph⁺ALL 的进展进行综述如下。

[关键词] 费城染色体;急性淋巴细胞白血病;酪氨酸激酶抑制剂**[中图法分类号]** R733.71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)05-0819-05

Current status and progression of TKI in treating Ph-positive acute lymphoblastic leukemia*

PAN Chengyun, LI Yanju, MA Dan, CAO Shuyun, ZHANG Luxin, WANG Jishi[△]
(Department of Hematology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550001, China)

[Abstract] Philadelphia chromosome-positive (Ph⁺) acute lymphoblastic leukemia (ALL) has the characteristics of high recurrence rate, short disease-free survival time and poor prognosis. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has always been considered as the only method for curing Ph⁺ALL. With the advent of tyrosine kinase inhibitors (TKI), the efficacy and prognosis of the patients with Ph⁺ALL are significantly improved. Imatinib is the first TKI for targeting BCR-ABL fusion gene in Ph⁺ALL, whereafter the second-generation TKI nilotinib, dasatinib, bosutinib and third-generation TKI ponatinib are gradually developed. Although TKI combined with chemotherapy has achieved significant therapeutic response, but frequent relapse and drug resistance remain a current challenge. This article reviews the progress of TKI in the treatment of adult Ph⁺ALL in recent years.

[Key words] philadelphia chromosome; acute lymphoblastic leukemia; tyrosine kinase inhibitor

费城染色体(philadelphia chromosome, Ph)是成人急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)最常见的异常染色体,显带分析为 t(9;22)(q34;q11),9 号染色体长臂上的原癌基因 C-ABL 易位至 22 号染色体长臂的断裂点簇集区(BCR)形成 BCR-ABL 融合基因。费城染色体阳性(Ph⁺)ALL 占成人急性淋巴细胞白血病总发病率的 20%~30%。传统化疗对 Ph⁺ALL 的治疗效果欠佳,酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)联合化疗使得 Ph⁺ALL 的 5 年总生存率从 10% 提高到 40%~50%,显著改善了患者的长期生存情况^[1-2]。现就

TKI 治疗成人 Ph⁺ALL 的现状 & 最新进展综述如下。

1 第 1 代酪氨酸激酶抑制剂(伊马替尼)在 Ph⁺ALL 中的应用

伊马替尼(imatinib, IM)是一种 2-苯胺嘧啶衍生物,能特异性阻断三磷酸腺苷(ATP)在 ABL 激酶上的结合位点,使酪氨酸残基不能磷酸化,从而抑制 BCR-ABL 阳性细胞的增殖,达到治疗白血病的目的。

2006 年美国 FDA 批准 IM 用于治疗 Ph⁺ALL。IM 联合化疗成为治疗 Ph⁺ALL 的一线用药。来自 LIM 等^[3]的 1 项多中心研究报告,87 例新诊断的 Ph

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81470006);贵州省科技计划项目(黔科合基础[2019]1262 号)。 作者简介:潘成云(1991-),主治医师,硕士,主要从事造血系统肿瘤方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: wangjishi9646@163.com。

+ALL 患者接受 IM 联合化疗治疗,5 年无复发生存 (relapse free survival,RFS)和总生存(overall survival,OS)率分别为 39.0%和 33.4%。其中 56 例患者在首次诱导缓解(first complete remission,CR1)状态接受了异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,Allo-HSCT),5 年累积复发率和 OS 率分别为 59.1%和 52.6%。另外,日本成人白血病研究组于 2018 年报道了 Ph+ALL202 研究^[4]的最终结果,99 例新诊断的 Ph+ALL 患者,治疗 CR 率达 97%,5 年 OS 率和 DFS 率分别为 50%和 43%,长期生存率显著高于 IM 问世前。

基于 IM 联合化疗治疗 Ph+ALL 带来的显著疗效,一些研究对 Allo-HSCT 是否比 IM 联合化疗更具优势进行探讨。TOGASAKI 等^[5]报道 22 例患者接受 IM(600 mg/d)联合化疗,13 例患者在 CR1 期接受 HSCT,移植后未进行 IM 或其他 TKI 治疗。结果显示,化疗组和 HSCT 组两组 5 年 OS 率分别为 50.8%和 48.4%($P=0.76$),EFS 率分别为 38.1%和 50.5%($P=0.97$);两组复发率分别为 61.1%和 15.4%($P=0.07$);5 年治疗相关死亡(treatment-related mortality,TRM)率分别为 0%和 34.1%($P=0.07$)。DAVER 等^[6]的另一项研究对 54 例 IM 联合化疗治疗 Ph+ALL 的患者进行长期随访,中位随访时间 13 年,结果显示 5 年 OS 率达 43%。其中 16 例(29.6%)接受 Allo-HSCT,接受移植患者的中位 OS 并未得到显著改善。然而,截至目前,HSCT 仍然是治愈 Ph+ALL 的唯一方法。

一些研究专注于 TKI 使用时机的探讨,国内 ZHANG 等^[7]随访 69 例 Ph+ALL 患者发现,IM 在移植前治疗组、移植后治疗组、移植前后治疗组及移植前后均无 IM 治疗组的 3 年 OS 率分别为 62.3%±16.6%,40.0%±21.9%,41.7%±22.2%和 25.9%±11.4%($P=0.221$);3 年 DFS 率分别为 53.6%±17.9%,20.0%±17.9%,33.3%±25.5%和 23.6%±11.4%($P=0.421$)。提示 IM 在移植前的应用对于 Ph+ALL 显著受益,但移植后应用 IM 是否会使 Ph+ALL 患者长期生存受益尚不明确。最近 1 项意大利多中心研究^[8]报道,441 例 Ph+ALL 患者在移植前接受 TKI 联合化疗后行 Allo-HSCT,1、2 年和 5 年的 OS 率分别为 69.6%、61.1%和 50.3%,中位 OS 为 62 个月。1、2 年和 5 年无进展生存(progress free survival,PFS)率分别为 60.2%、52.1%和 43.7%。与移植时微小残留病灶(minimal residual disease,MRD)阳性的患者相比,MRD 阴性患者的 OS 和 PFS 显著提高。其中,HSCT 和 HSCT 后 3 个月维持 MRD 阴性患者 5 年 OS 达 70%。相反,活动性的 Ph+ALL 患者接受 HSCT 治疗的中位 OS 和 PFS 仅

为 7 个月和 5 个月。提示移植前应用 TKI 联合化疗达疗程后行 Allo-HSCT 是 Ph+ALL 获得长期生存的优选方案,移植时和移植后 3 个月 MRD 阴性状态是预测长期生存的有效指标,但对于移植后 TKI 的使用,该研究没有做详细报道。AKAHOSHI 等^[9]的新近研究显示,移植后 IM 的应用并不能改善患者的长期生存和降低复发率。这与国内 ZHANG 等^[7]的研究结果一致。

2 第 2 代 TKI 在 Ph+ALL 中的应用

随着 IM 的广泛应用,部分患者出现耐药或不耐受 IM 的现象,使得第 2 代 TKI 在临床上的可行性、安全性及疗效成为近年来研究的热潮。目前应用在临床上的第 2 代 TKI 包括达沙替尼、尼罗替尼和博舒替尼。

2.1 达沙替尼治疗 Ph+ALL

达沙替尼是一种小分子多重酪氨酸激酶抑制剂,可抑制如 BCR-ABL、Src 激酶家族、c-kit 和 PDGFR 等多种酪氨酸激酶,还可透过血脑屏障。于 2006 年获得美国 FDA 批准应用于 IM 耐药的 Ph+ALL 患者,其用于 IM 耐药的 Ph+ALL 患者彰显了一定的有效性,但与胸腔积液的发生风险密切相关^[10]。BENJAMINI 等^[11]纳入 34 例复发的 Ph+ALL 和慢性髓性白血病(chronic myeloid leukemia,CML)急淋变患者的 2 期临床试验中,采用 Hyper-CVAD 方案与达沙替尼联合用药;对于 ALL 患者,3 年 OS 率为 26%;其中 30%仍维持着 CR。提示达沙替尼二线治疗 Ph+ALL 可改善部分患者化疗疗效。

对于达沙替尼一线用药,RAVANDI 等^[12]的多中心临床研究纳入 97 例年龄 18~60 岁新诊断的 Ph+ALL 患者,接受 8 个周期的 hyper-CVAD/MA 方案联合达沙替尼治疗。83 例(88%)患者达到 CR 或血细胞计数未完全恢复的 CR(CRi),41 例患者在 CR1 状态接受 HSCT。3 年的 OS 率、无事件生存(event free survival,EFS)率和 RFS 率分别为 69%、55%和 62%。移植后 12 个月的 RFS 率和 OS 率分别为 71%和 87%。近期 CHANG 等^[13]回顾性分析了 70 例 Ph+ALL 患者接受一线达沙替尼联合化疗治疗的临床资料,其中 30 例(42.9%)接受 Allo-HSCT,40 例(57.1%)仅接受化疗联合达沙替尼治疗。移植组和非移植组 3 年 OS 率分别为 76.0%和 71.3%($P=0.56$),3 年 RFS 率分别为 70.5%和 80.1%($P=0.94$)。

对于移植后达沙替尼用药,AKAHOSHI 等^[9]的多中心回顾性分析显示 HSCT 后预防性应用达沙替尼可能与复发风险下降相关。然而,需要注意的是,T315 和 F317 突变与达沙替尼抗性相关。目前尚不清楚达沙替尼的抗白血病作用是否在 BCR-ABL 阳性

患者亚组之间不同^[14]。

2.2 尼罗替尼治疗 Ph+ALL

与伊马替尼相比,尼罗替尼是另一种对 BCR-ABL 具有更高亲和力的第 2 代 TKI,对 BCR-ABL 激酶活性的抑制作用为 IM 的 20~30 倍,但不能透过血脑屏障。用于治疗难治或者复发的 Ph+ALL 患者显示了其有利的一面。对于一线用药,来自韩国的 1 项多中心 2 期试验^[15]中,纳入 90 例新诊断的 Ph+ALL 患者,接受尼罗替尼 400 mg(每天 2 次)联合化疗,诱导治疗后 CR 率为 91%。达到 CR 的患者 2 年血液学无复发生存率(hematologic relapse-free survival,HRFS)率为 72%。治疗总的 2 年 OS 率为 72%。国内 LIU 等^[16]近期报道了 30 例 Ph+ALL 患者接受尼罗替尼联合化疗的研究,所有患者均达到 CR,累积 CMR 率为 83.3%。HRFS 和总生存的中位数分别为 18 个月和 47.5 个月。4 年 HRFS 率和 OS 率分别为 54%和 45%。

此外,尼洛替尼用于 HSCT 后的研究也显示了一定的疗效。SHIMONI 等^[17]研究 HSCT 后尼洛替尼预防性用药的疗效,22 例患者(15 例进展期 CML,7 例 Ph+ALL)行 HSCT,16 例患者接受 HSCT 后尼洛替尼预防性维持治疗。对于所有患者,2 年非复发死亡(non-relapse mortality,NRM)率和复发率分别为 32%和 23%;2 年 OS 率和 PFS 率分别为 55%和 45%,其中接受尼罗替尼维持治疗的患者 2 年 OS 率和 PFS 率分别为 69%和 56%。

2.3 博舒替尼治疗 Ph+ALL

博舒替尼作为另一种第 2 代 TKI,其效力比伊马替尼高 200 倍,能够有效地抑制 BCR-ABL、Src 激酶家族,与其他第 2 代 TKI 相比,它对 PDGF- α 或 c-kit 的抑制活性极低。但目前运用于 Ph+ALL 治疗的研究较少。

3 第 3 代 TKI 在 Ph+ALL 中的应用

普纳替尼是一种强效、口服、多靶向 TKI,在抑制 ABL 方面的效力是伊马替尼的 520 倍,还可抑制包括对第 1、2 代 TKI 无效的 T315I 突变,目前批准用于第 2 代 TKI 治疗失败或者携带 T315I 突变的 CML 或 Ph+ALL 患者^[18]。但需要注意与普纳替尼可能相关的致命性心血管事件^[19]。CORTES 等^[20]的 1 项国际性、开放式临床实验中,445 例对达沙替尼或尼洛替尼耐药或 T315I 突变的患者被纳入(CML-慢性期 267 例,CML-加速期 83 例,CML-急变期 62 例,Ph+ALL 32 例)。Ph+ALL 患者中,总体的主要血液学缓解(major hematologic response,MHR)率为 41%,主要细胞遗传学缓解(major cytogenetic remission,MCR)率为 47%,CCR 率为 38%。获得 MHR 的 Ph+ALL 患者中,估计 12 个月时 PFS 率和 OS 率分别为 7%和

39%。血小板减少(37%)、皮疹(34%)、皮肤干燥(32%)为最常见的药物相关不良事件(>30%),而胰腺炎为最常见的药物相关严重不良事件。该项研究在 2018 年进行了最终的数据总结,但主要侧重于 CML-慢性期患者,预计 5 年的 OS 率为 73%^[21]。

对于普纳替尼一线治疗 Ph+ALL,SASAKI 等^[22]的一项前瞻性研究对比了 hyper-CVAD 联合达沙替尼或普纳替尼治疗 Ph+ALL 的治疗疗效,两个治疗组分别纳入 41 例患者,结果显示普纳替尼治疗组在 CR 时获得更高的 CCR 率和 MCR 率,普纳替尼组和达沙替尼组 3 年的 EFS 率分别为 69%和 46%($P=0.04$),3 年 OS 率分别为 83%和 56%($P=0.03$)。提示普纳替尼联合化疗治疗新诊断 Ph+ALL 可能获得更好的治疗反应及更远的长期生存。近期一项单中心 2 期临床研究^[23]报道了 76 例新诊断的 Ph+ALL 患者接受普纳替尼联合化疗治疗,普纳替尼以 45 mg/d 的剂量口服给药。但研究对 37 例患者进行治疗后,因药物毒副作用更改了普纳替尼用药剂量,即第 2 周期将普纳替尼的剂量减少至每天 30 mg/d,一旦获得 CMR 则进一步减少至 15 mg/d,此后规律接受普纳替尼维持治疗。结果显示,治疗 3 年的 DFS 率为 70%。最常见的 3 级或 4 级不良事件为感染(86%),氨基转移酶升高(32%),胆红素升高(17%),胰腺炎(17%),高血压(16%),出血(13%)和皮疹(12%)。6 例患者在接受治疗过程中死亡,其中 3 例死于感染,1 例死于出血,2 例死于与早期使用普纳替尼相关的心肌梗死,自普纳替尼用药方案调整后未再出现死亡案例。

4 总 结

TKI 在 Ph+ALL 中的应用,显著提高了 Ph+ALL 患者的治疗预后。而第 2 代、第 3 代 TKI 相对 IM 而言,对 BCR-ABL 的效力比伊马替尼显著增强,可获得更早期、更深层的分子学反应,似乎用于 Ph+ALL 患者比 IM 具备更大的优势。然而,对于白血病干细胞而言,TKI 只能抗增殖但不能抗细胞凋亡或细胞毒效应,且复发和耐药仍然是目前治疗上的重要挑战。HSCT 仍然是治愈 Ph+ALL 患者的金标准。对于移植后 TKI 的应用,新一代 TKI 维持治疗可能降低移植后复发风险,应被视为有价值的治疗选择。

参考文献

- [1] SOVERINI S, BASSAN R, LION T. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: recent advances and remaining challenges [J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 39.

- [2] YILMAZ M, KANTARJIAN H, RAVANDI-KASHANI F, et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: current treatments and future perspectives[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2018, 16(3):216-223.
- [3] LIM S N, JOO Y D, LEE K H, et al. Long-term follow-up of imatinib plus combination chemotherapy in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(11):1013-1020.
- [4] HATTA Y, MIZUTA S, MATSUO K, et al. Final analysis of the JALSG Ph + ALL202 study: tyrosine kinase inhibitor-combined chemotherapy for Ph plus ALL[J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(9):1535-1545.
- [5] TOGASAKI E, SHONO K, ONODA M, et al. Retrospective analysis of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplant versus chemotherapy combined with tyrosine kinase inhibitor[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(1):244-247.
- [6] DAVER N, THOMAS D, RAVANDI F, et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Haematologica*, 2015, 100(5):653-661.
- [7] ZHANG F H, LING Y W, 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.
- [8] CANDONI A, RAMBALDI A, FANIN R, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors. A registry-based study of the Italian Blood and Marrow Transplantation Society (Gitmo)[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(12):2388-2397.
- [9] AKAHOSHI Y, NISHIWAKI S, MIZUTA S, et al. Tyrosine kinase inhibitor prophylaxis after transplant for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(10):3255-3266.
- [10] HUGHES T P, LANEUVILLE P, ROUSSELOT P, et al. Incidence, outcomes, and risk factors of pleural effusion in patients receiving dasatinib therapy for Philadelphia chromosome-positive leukemia[J]. *Haematologica*, 2019, 104(1):93-101.
- [11] BENJAMINI O, DUMLAO T L, KANTARJIAN H, et al. Phase II trial of hyper CVAD and dasatinib in patients with relapsed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or blast phase chronic myeloid leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(3):282-287.
- [12] RAVANDI F, OTHUS M, O'BRIEN S M, et al. US intergroup study of chemotherapy plus dasatinib and allogeneic stem cell transplant in Philadelphia chromosome positive ALL [J]. *Blood Adv*, 2016, 1(3):250-259.
- [13] CHANG J, DOUER D, ALDOSS I, et al. Combination chemotherapy plus dasatinib leads to comparable overall survival and relapse-free survival rates as allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(6):2832-2839.
- [14] BRATTAS M K, REIKVAM H, TVEDT T, et al. Dasatinib as an investigational drug for the treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(5):411-420.
- [15] KIM D Y, JOO Y D, LIM S N, et al. Nilotinib combined with multiagent chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2015, 126(6):746-756.
- [16] LIU B C, WANG Y, ZHOU C L, et al. Nilotinib combined with multi-agent chemotherapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a single-center prospective study with long-term follow-up[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(3):633-645.
- [17] SHIMONI A, VOLCHEK Y, KOREN-MICHOWITZ M, et al. Phase 1/2 study of nilotinib prophylaxis after allogeneic stem cell transplantation in patients with advanced

- chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer*, 2015, 121(6):863-871.
- [18] PAVLOVSKY C, CHAN O, TALATI C A. Ponatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(3):257-269.
- [19] ABOU DALLE I, JABBOUR E, SHORT N J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(1):4.
- [20] CORTES J E, KIM D W, PINILLA-IBARZ J, et al. Ponatinib in patients (pts) with chronic myeloid leukemia (CML) and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph plus ALL) resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I BCR-ABL mutation: 2-year follow-up of the PACE trial[M]. New Orleans, LA: the United States of America, 2013.
- [21] CORTES J E, KIM D W, PINILLA-IBARZ J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial[J]. *Blood*, 2018, 132(4):393-404.
- [22] SASAKI K, JABBOUR E J, RAVANDI F, et al. Hyper-CVAD plus ponatinib versus hyper-CVAD plus dasatinib as frontline therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a propensity score analysis[J]. *Cancer*, 2016, 122(23):3650-3656.
- [23] JABBOUR E, SHORT N J, RAVANDI F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study[J]. *Lancet Haematol*, 2018, 5(12):e618-627.
- (收稿日期: 2019-05-18 修回日期: 2019-08-29)
-
- (上接第 808 页)
- [18] MALLING B, RØDER MA, BRASSO K, et al. Prostate artery embolisation for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(1):287-298.
- [19] UFLACKER A, HASKAL Z J, BILHIM T, et al. Meta-analysis of prostatic artery embolization for benign prostatic hyperplasia [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27(11):1686-1697.
- [20] SUN F, SANCHEZ F M, CRISOSTOMO V, et al. Transarterial prostatic embolization: Initial experience in a canine model [J]. *Am J Roentgenol*, 2011, 197(2):495-501.
- [21] 谭兴银. 前列腺动脉栓塞与经尿道前列腺切除术治疗老年良性前列腺增生的临床对照研究[J]. *中国现代药物应用*, 2018, 12(14):56-57.
- [22] BILHIM T, PISCO J, PINHEIRO L C, et al. Does polyvinyl alcohol particle size change the outcome of prostatic artery embolization for benign prostatic hyperplasia? Results from a single-center randomized prospective study [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2013, 24(11):1595-1602.
- [23] GONCALVES O M, CARNEVAL E, MOREIRA A M, et al. Comparative study using 100-300 μm versus 300-500 μm microspheres for symptomatic patients due to enlarge BPH prostates [J]. *Cardiovasc Interv Radiol*, 2016, 39(10):1372-1378.
- [24] TORRES D, COSTA N V, PISCO J, et al. Prostatic artery embolization for benign prostatic hyperplasia: prospective randomized trial of 100-300 μm versus 300-500 μm versus 100-to 300- μm +300-to 500- μm embospheres[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2019, 30(5):638-644.
- [25] BILHIM T, BAGLA S, SAPOVAL M, et al. Prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia [J]. *Radiology*, 2015, 276(1):310-311.
- [26] SHIM S R, KANHAI K J, KO Y M, et al. Efficacy and safety of prostatic arterial embolization: systematic review with meta-analysis and meta-regression [J]. *J Urol*, 2017, 197(2):465-479.
- (收稿日期: 2019-04-18 修回日期: 2019-10-02)