

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.11.029

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210202.1131.008.html\(2021-02-02\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210202.1131.008.html(2021-02-02))

慢性髓性白血病患者 TKI 停药无治疗缓解研究进展*

王 燕^{1,2}综述,潘成云¹,马 丹^{1,2},王季石^{1,2△}审校

(1. 贵州医科大学附属医院血液科,贵阳 550001; 2. 贵州省血液病诊断治疗中心重点实验室,贵阳 550001)

[摘要] 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的使用显著改变了慢性髓性白血病(CML)患者的生存及预后,但长期用药带来的经济负担和药物不良反应使得无治疗缓解(TFR)成为 CML 治疗研究的新目标。逐年增加的 TKI 停药临床试验显示,50%左右 CML 患者可获得 TFR,具有一定的安全性和有效性,且严格把控 TFR 预测因子将有助于 CML 患者成功实现无治疗缓解。该文旨在对 TKI 停药的 TFR 的临床研究进展进行综述。

[关键词] 慢性髓性白血病;无治疗缓解;酪氨酸激酶抑制剂;预测因子

[中图分类号] R733.72 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)11-1932-05

Study progress of TKI discontinuation with treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia*

WANG Yan^{1,2}, PAN Chengyun¹, MA Dan^{1,2}, WANG Jishi^{1,2△}

(1. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550001, China; 2. Key Laboratory of Hematological Disease Diagnosis and Treatment Centre of Guizhou Province, Guiyang, Guizhou 550001, China)

[Abstract] The use of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has dramatically improved the survival and prognosis of the patients with chronic myeloid leukemia (CML). But the economic burden and drug adverse reactions led by long medication make the treatment-free remission (TFR) to become a new goal of CML treatment study. The annual increase in TKI withdrawal clinical trials showed that 50% of CML patients can obtain TFR, which has a certain safety and effectiveness, moreover strictly controlling the TFR predictive factor will contribute to successfully realize TFR in the patients with CML. This article goal aims to review the study progress on TFR of TKI withdrawal.

[Key words] chronic myeloid leukemia; treatment free remission; tyrosine kinase inhibitors; predictive factor

慢性髓性白血病(CML)是一种起源于骨髓多能干细胞的恶性克隆增殖性肿瘤。近年来,其治疗方案由最开始的白消安到干扰素,再到酪氨酸激酶抑制剂(TKI)靶向药物的临床运用,大部分 CML 患者预后良好。超过 80% 的患者可获得完全细胞遗传学反应(CCyR),50% 左右的患者可获得深度缓解^[1]。但是,长时间用药带来的不良反应严重影响 CML 患者的生存质量,巨大的经济负担、计划妊娠等其他原因使越来越多的患者迫切希望尝试停药,获得无治疗缓解(TFR)。

2007 年,法国一个 CML 研究组首次停止了 12 位 CML 患者的伊马替尼靶向治疗,结果显示 6 例患者保持了至少两年的完全分子生物学缓解,提示 CML 患者停药的可能性。随后,众多临床机构着手 TKI 的停药研究,发现近一半的患者可在随访期间保

持缓解状态,且大部分的复发案例在重启 TKI 治疗后很快又可恢复分子缓解(MR)。接着有研究提出,二代 TKI(达沙替尼和尼洛替尼等)的使用可使患者更快达到分子缓解,并有效提高患者的缓解分子和持续时间,使更多 CML 患者符合停药条件^[2],并且更多、更准确地 TFR 预测因子的挖掘将进一步促进 CML 患者成功停药。此外,有研究报道,20%~30% 的患者在停药后出现骨骼肌肉或者关节疼痛,但大部分症状较轻并可自行缓解,只有小部分患者需要对症治疗。所以,TKI 停药对 CML 患者具有一定安全性和有效性。

本文检索 2010—2020 年 PUBMED 数据库收录的 TKI 停药的临床研究,分析整理其研究结果及 TFR 相关预测因子,希望对 CML 患者和临床医生的停药治疗研究提供帮助。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81960032);贵州省科技计划项目(黔科合基础-ZK[2021]—一般 399)。 作者简介:王燕(1990—),主管技师,硕士,主要从事血液病分子生物学的研究。 △ 通信作者,E-mail:wangjishi9646@163.com。

1 临床研究介绍

1.1 一代 TKI 伊马替尼

MAHON 等^[3]、ETIENNE 等^[4]开展的伊马替尼停药多中心临床试验(STIM1)是最早开始的 TKI 停药临床研究,入组 100 例伊马替尼治疗超过 2 年且处于不可检测微小残留病(UMRD)的 CML 患者。截至停药后的第 12 个月,TFR 为 41%。继续随访至第 77 个月,TFR 为 38%,61 例因失去 UMRD 而复发。58 例复发事件发生在停药后的前 7 个月,3 例于 1 年左右复发。大部分复发患者对伊马替尼保持敏感,很快恢复分子缓解。此外,该研究提出停药前 CML 评分(SOKAL 评分)和伊马替尼治疗时间与 TFR 相关,可在一定程度上预测 TFR 结局。随后 ROUSSEL-OT 等^[5]开展的进一步多中心临床试验(A-STIM)将复发标准调整为失去主要分子学缓解(MMR),结果 80 例 CML 患者在随访的 36 个月 TFR 为 61%。

与 STIM1 研究入组条件一致,澳大利亚白血病与淋巴瘤研究组(ALLG)开展相关研究(TWISTER)限定 BCR-ABL 融合基因水平下降 4.5 个 log(MR4.5)至少两年的 CML 患者入组,停药后失去 MMR 即为复发。研究最后入组 40 例患者,21 例有干扰素用药史。结果显示,24 个月 TFR 为 47.1%,21 例复发^[6]。且大部分复发事件发生于停药后前 6 个月内,并且所有复发患者仍然对伊马替尼敏感。该研究提出 SOKAL 评分越高、MR4.5 持续时间越短、未使用干扰素都与停药后相对较高的复发风险相关。而后 THIELEN 等^[7]开展的血液肿瘤学(HOVON)研究同样以 MR4.5 为患者的入组条件,12 个月 TFR 为 37%,36 个月 TFR 为 33.3%,提示深度缓解水平 MR4.5 作为入组条件的可行性和安全性。

同年,LEE 等^[8]研究入组 48 例 UMRD 的 CML 患者,其中 20 例是移植后复发再次使用伊马替尼的患者。28 个月的随访期末,移植组和非移植组分别有 100%和 67.8%的患者保持 UMRD,提示造血干细胞移植对患者停药 TFR 具有正向促进作用。

MORI 等^[9]放宽入组条件,MR4.0 持续时间大于 18 个月作为即可入组,36 个月的 TFR 为 48%。本研究采用高敏感度的数字 PCR 检测发现,37%的 TFR 患者分子检测阳性,但并未失去 MMR。且停药前分子检测呈阳性的患者 TFR 低于阴性组,且易在更短时间内复发,数字 PCR 阴性预测值为 1.115,提示高敏分子检测在 TFR 预测中的重要性。

此后,NICOLINI 等^[10]研究组引入微滴式数字 PCR(ddPCR),使基因检测敏感性更上一个台阶。研究纳入 218 例 CML 患者,在停药后的第 24 个月 TFR 为 50%。本研究发现停药前 TKI 的使用时间(≥ 74.8 月)和 ddPCR(国际标准化值大于或等于 0.002 3%)对于微小残留肿瘤负荷的检测是成功实施 TFR 的主要预测因子, P 值分别为 0.036 和 0.008。FU-

JISAWA 等^[11]的停药研究结果与之相似,从诊断到停药之间的伊马替尼治疗时间越长,预后更佳($P = 0.000$)。

欧洲白血病网络(ELN)开展了迄今为止最大的 TKI 停药临床试验(EURO-SKI)^[12],总共入组 758 例 CML 患者。这些患者 BCR-ABL 融合基因为常见转录本(e13a2 或 e14a2)类型,无慢粒加速或急变既往史,无基因突变,一线或二线运用 TKI,停药前保持至少 1 年的 MR4.0(BCR-ABL 融合基因水平下降 4 个 log)。结果在第 6 月和第 12 月的 TFR 分别为 61%和 50%。研究还将 448 例患者归入预测模型分析组,结果干扰素用药史及使用时间、伊马替尼使用时间、深度分子水平缓解(DMR)持续时间均与停药后 6 个月的 TFR 有关,其中伊马替尼使用时间($P < 0.000 1$)和 DMR 持续时间($P = 0.000 1$)最为显著。

1.2 二代 TKI

1.2.1 达沙替尼

日本学者首次开展了一项关于达沙替尼的多中心临床试验(DADI),研究入组 63 例二线或三线服用达沙替尼,且保持 MR4.0 至少 1 年的患者,MR4.0 为复发阈值^[13]。结果显示,12 个月的 TFR 为 48.0%,36 个月的 TFR 为 44.0%,所有复发均发生在停药后的前 7 个月内,停药前的伊马替尼耐药史是分子复发的危险因素。研究同时探索了 TFR 机制,发现高水平的自然杀伤细胞与 TFR 相关,考虑免疫系统或可能参与 TFR 整个过程。与伊马替尼停药试验一致,复发患者对 TKI 保持敏感,重新接受达沙替尼治疗后,半年内恢复分子缓解。

随后,KIMURA 等^[14]和 TAMAGUCHI 等^[15]研究组在 DADI 试验基础上,仅纳入以达沙替尼作为一线治疗的 CML 慢性期患者,结果 12 月的 TFR 分别为 55.2%和 38.5%,提示达沙替尼还可作为 CML 患者停药前的一线治疗药物。

达沙替尼停药最新研究(DASFree)研究入组一线二线使用达沙替尼共 84 例患者,一线使用达沙替尼的患者(37 例)TFR 为 51%,二线使用达沙替尼的患者(47 例)TFR 为 42%,肯定了达沙替尼作为一线治疗在 TKI 停药研究中的可行性和有效性($P = 0.013 8$)^[16]。

1.2.2 尼洛替尼

二代 TKI 尼洛替尼停药临床研究(ENESTfreedom)是第 1 个一线尼洛替尼停药试验,纳入 215 例患者,截至 1 年的观察期,98 例患者仍旧处于 MMR 甚至 MR4.5,TFR 为 51.6%。86 例失去 MMR 的复发患者重新开始尼洛替尼治疗,有高达 98.8%的患者再次获得 MMR^[17]。随访至第 2 年,仍有 93 例患者保持 TFR,TFR 为 48.9%,停药效果与达沙替尼相近^[18]。研究组根据 SOKAL 评分将患者分成低、中、高 3 组,TFR 分别为 61.3%,50.0%,28.6%,提示

SOKAL 评分与 TFR 具有较强的负相关性。此外,相比于 MMR 组患者(35.0%),停药前处于 MR4.5 的患者有着更高的 TFR(50.6%)。再次提示 DMR 程度在 TFR 中的重要性。

随后,二线尼洛替尼治疗停药试验(ENESTop)公布其研究成果,第 1、2 年的 TFR 分别为 73% 和 67%,随访至第 6 年,TFR 为 48%,说明 TKI 长期停药对 CML 患者具有一定的安全性^[19]。最后,NA-GAFUJI 等^[20]更新了一线或二线尼洛替尼停药试验进展,结果入组 87 例患者,第 1、3 年的 TFR 均为 60.9%。但是,该研究并未发现 SOKAL 评分、干扰素用药史、TKI 用药时间及性别年龄与停药复发率相关,于是作者提出使用尼洛替尼且考虑停药的患者或可能不需要考虑这些影响因素。

1.3 逐渐减量 TKI 停药试验

以上临床研究均在患者满足入组条件后突然完全停药,而法国一项 TKI 停药临床研究(DESTINY)采用逐渐减量的方法停止 TKI 治疗,即先将 TKI 剂量降至一半,服用 1 年后再完全停药^[21]。研究入组 174 例 MR4.0 的患者,3 年 TFR 高达 72%。如此显著的停药效果可能是 TKI 减量过程导致大量处于休眠状态的白血病干细胞(LSC)游离出来而被 TKI 抑制,降低了停药前患者体内的微小肿瘤负荷;也可能是药物减量导致调节性 T 细胞数量减少,从而激活机体的抗白血病反应^[22]。无论如何,逐渐停药的方法值得 CML 患者进一步尝试。

1.4 2 次 TKI 停药试验

与上述临床研究不同,LEGROS 等^[23]尝试 2 次 TKI 停药(RE-STIM),即针对第 1 次 TKI 停药后复发并再次尝试停药的患者,再次服用 TKI 并保持 1 年以上的 MR4.5 即可再次停药。研究纳入 70 例 2 次停药患者,第 1~3 年的 TFR 分别为 48%、42% 和 35%,无加速期或急变期进展案例。对于第 1 次停药前 3 个月保持深度缓解的患者,两年 TFR 高达 72%,说明首次停药的反应情况对 2 次停药的结局具有一定的预测作用。相似的研究成果在加拿大(TRAD)中得到印证^[24]。至今仍不清楚为什么患者在同样的方案下可以成功 TFR。最近更新的一篇 meta 分析发现,相同时间段内 2 次停药分子复发概率显著高于第 1 次^[25],所以 2 次停药还需谨慎尝试,需严格把控停药前后整个过程。

2 TFR 预测因子

2.1 DMR 和持续时间

DMR 和持续时间是 TFR 的关键预测因子,通过某种方式使患者保持 DMR,并持续更长时间,可显著提高 TFR。DESTINY 研究中,停药前处于 MR4.0 的患者 TFR 为 39%,而 MR4.5 的患者为 77%^[21]; ENESTfreedom 研究结果也提示,停药前 MR4.5 的缓解深度更加有益于成功 TFR,TFR 分别为 50.6%

(MR4.5 组)和 35.0% (MR4.0 组)^[17]。TIACCI 等^[24]研究组发现,分子缓解持续时间越长 TFR 越高,根据伊马替尼后 MR4.0 持续时间长短将患者分成 3 组,<7.8 年、7.8~10.6 年及大于 10.6 年,结果 TFR 分别为 41.0%、70.4% 和 94.4%。所以,更深的 MR 和更长时间的缓解状态对 TKI 停药至关重要。

2.2 TKI 类型和使用时间

不同的患者对不同 TKI 的敏感度不一致,最佳 TKI 的治疗可使患者获得早期 MR 反应。CORTES 等^[26]在达沙替尼与伊马替尼的疗效比较试验(DASISION)中发现,5 年 MR4.5 获得率分别为 44% 和 33%。NAKAMAE 等^[27]研究组也发现 6 年的尼洛替尼规律用药史可使 55% 的患者达到 MR4.5,显著高于伊马替尼组(45%)。提示二代 TKI 的使用可使患者在同样的时间获得更深的 MR,从而获得更优的 TFR。

此外,MAHON 等^[3]研究组以 4.5 年作为 TKI 使用时间分界线,超过 4.5 年组 TFR 为 50%,低于 4.5 年组 TFR 为 22%。TRAD^[24]研究组以 8.7 年作为临界值,两组 TFR 分别为 80.5% 和 34.6%,也具有显著差异。所以,适当延长 TKI 的使用时间对成功停药非常必要。

2.3 基因检测

目前,大部分临床研究仅入组 e14a2 常见转录本类型的患者,e13a2 转录本更倾向于抑制患者获得 DMR,提高停药后分子复发率。因转录本 e1a2 和 e19a2 难以被监测,所以不考虑入组 TKI 停药试验。另外,DMR 深度的衡量依赖于 PCR 检测技术的高灵敏度,以达到 MR4.5 甚至更高的灵敏度为最佳。比如,文献[6,9]采用高敏 DNA PCR 技术发现分子缓解患者也存在白血病克隆。而更高敏感性的数字 PCR 技术和 ddPCR 技术将进一步提高基因检测技术的灵敏度,帮助检测微小残留肿瘤负荷,及时预警疾病复发^[9-10]。

此外,停药后前 6 个月分子复发概率较大,需每月进行一次基因检测,而后至少 3 个月 1 次。有的患者停药后可在 MMR 到 MR4.0 的缓解程度之间波动而不复发,就此可增加基因检测频率,权衡是否重启 TKI 治疗。暂无证据显示较低的基因检测频率与 TFR 预后呈负相关。

3 TKI 停药指南

不同专家组的 TFR 指南稍有差异。所有指南均要求:CML 慢性期成年患者,无加速期或急变期疾病进展史,无 TKI 耐药及相关基因突变史,为 BCR-ABL1 常见转录本类型(e14a2 或 e13a2),TKI 用药至少 3 年,停药前已经维持至少两年的 MR4.0 缓解状态,且停药后前 6 个月加强基因监测,以每月 1 次为最佳。HUGHES 等^[28]和 ELN 推荐指南^[29]比较谨慎,限制 TKI 治疗超过 5 年甚至 8 年才可入组,而

TKI 服用时间较短(3~8 年),DMR 小于 MR4.0 且持续时间 1~2 年的患者需慎重尝试停药^[28-29]。另有美国食品和药物管理局(FDA)公布尼洛替尼停药指南,以尼洛替尼服用 3 年以上,且达到 MR4.5 的患者才可尝试停药^[30]。

4 TFR 机制

对 TFR 机制的挖掘可帮助临床医生更好地预测患者停药结局。目前,大部分研究者认为免疫系统在 TFR 中发挥巨大的作用,体内自然杀伤细胞数越高,免疫抑制作用越强,患者越有可能在停药后维持更长时间的分子缓解^[31]。另有学者发现,TFR 患者体内基因组学发生改变,T 淋巴细胞内免疫检查分子程序性死亡受体(PD1)表达量减少,血浆和外泌体特定小 RNA(miR-215)表达降低,而血浆蛋白组学检测则无明显差异^[32-33]。

有研究认为,微小残留白血病细胞是 TKI 停药早期复发的主要原因。TKI 的使用可杀死患者体内大部分白血病细胞,但残留白血病细胞仍具有高度克隆潜力,在停药后急剧增殖,导致患者复发。而晚期复发的原因主要在于静止白血病干细胞的活化作用。白血病干细胞对 TKI 不敏感,持续存在于 CML 患者整个疾病进程中,于患者停药阶段因某种机制重获恶性克隆能力,导致复发。所以,越深的分子缓解程度可预测更好的 TFR 效果^[17,21]。

5 结 语

TFR 已经成为 CML 治疗研究的新目标,但目前只有小部分患者获得持续的 TFR,还需更多的临床研究来进一步确定 TKI 停药的最佳条件。选择反应最佳的 TKI 药物达到早期分子缓解,并在 MR4.0 甚至 MR4.5 深度缓解状态下维持一年或者更长时间,采取逐步减量的方式缓慢停药,以清除更多的白血病克隆。整个治疗期间,采用高敏 PCR 技术由紧到松的频率辅助基因监测,尽可能检出微小肿瘤负荷。一次停药失败并不意味着终身不可停药,调整治疗方案达到最佳入组条件后还可尝试二次停药。目前,一些新药或药物联合的研发旨在清除更多的耐药克隆,增加患者缓解深度并保持更长时间的缓解状态,最终使更多的患者可成功停药^[34]。总之,还需要更多的临床研究来完善并验证 TFR 的整个进程,最终实现所有 CML 患者的 TKI 停药。

参考文献

[1] HOCHHAUS A, LARSON R A, GUILHOT F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(10):917-927.

[2] NOGUCHI S, NAKASEKO C, NISHIWAKI K, et al. Switching to nilotinib is associated

with deeper molecular responses in chronic myeloid leukemia chronic phase with major molecular responses to imatinib: STAT1 trial in Japan[J]. *Int J Hematol*, 2018, 108(2):176-183.

- [3] MAHON F X, REA D, GUILHOT J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(11):1029-1035.
- [4] ETIENNE G, GUILHOT J, REA D, et al. Long-term follow-up of the french stop imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(3):298-305.
- [5] ROUSSELOT P, CHARBONNIER A, CONY-MAKHOUL P, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(5):424-430.
- [6] ROSS D M, BRANFORD S, SEYMOUR J F, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study[J]. *Blood*, 2013, 122(4):515-522.
- [7] THIELEN N, VAN DER HOLT B, CORNELISSEN J J, et al. Imatinib discontinuation in chronic phase myeloid leukaemia patients in sustained complete molecular response: a randomised trial of the Dutch-Belgian Cooperative Trial for Haemato-Oncology (HOVON) [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(15):3242-3246.
- [8] LEE S E, CHOI S Y, BANG J H, et al. Predictive factors for successful imatinib cessation in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib[J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(6):449-454.
- [9] MORI S, VAGGE E, LE COUTRE P, et al. Age and dPCR can predict relapse in CML patients who discontinued imatinib: the ISAV study[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(10):910-914.
- [10] NICOLINI F E, DULUCQ S, BOUREAU L, et al. Evaluation of Residual Disease and TKI Duration Are Critical Predictive Factors for Mo-

- lecular Recurrence after Stopping Imatinib First-line in Chronic Phase CML Patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(22): 6606-6613.
- [11] FUJISAWA S, UEDA Y, USUKI K, et al. Feasibility of the imatinib stop study in the Japanese clinical setting; delightedly overcome CML expert stop TKI trial (DOMEST Trial)[J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(4): 445-453.
- [12] SAUSSELE S, RICHTER J, GUILHOT J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EUROSKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(6): 747-757.
- [13] OKADA M, IMAGAWA J, TANAKA H, et al. Final 3-year results of the dasatinib discontinuation trial in patients with chronic myeloid leukemia who received dasatinib as a second-line treatment [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18(5): 353-360.
- [14] KIMURA S, IMAGAWA J, MURAI K, et al. Treatment-free remission after first-line dasatinib discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (first-line DADI trial): a single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(3): e218-225.
- [15] YAMAGUCHI H, TAKEZAKO N, OHASHI K, et al. Treatment-free remission after first-line dasatinib treatment in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase: the D-NewS Study of the Kanto CML Study Group [J]. *Int J Hematol*, 2020, 111(3): 401-408.
- [16] SHAH N P, GARCIA-GUTIERREZ V, JIMENEZ-VELASCO A, et al. Dasatinib discontinuation in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia and stable deep molecular response: the DASFREE study [J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(3): 650-659.
- [17] HOCHHAUS A, MASSZI T, GILES F J, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study [J]. *Leukemia*, 2017, 31(7): 1525-1531.
- [18] ROSS D M, MASSZI T, GOMEZ CASARES M T, et al. Durable treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline nilotinib; 96-week update of the ENESTfreedom study [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(5): 945-954.
- [19] MAHON F X, BOQUIMPANI C, KIM D W, et al. Treatment-free remission after second-line nilotinib treatment in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from a single-group, phase 2, open-label study [J]. *Ann Intern Med*, 2018, 168(7): 461-470.
- [20] NAGAFUJI K, MATSUMURA I, SHIMOSE T, et al. Cessation of nilotinib in patients with chronic myelogenous leukemia who have maintained deep molecular responses for 2 years; a multicenter phase 2 trial, stop nilotinib (NILSt) [J]. *Int J Hematol*, 2019, 110(6): 675-682.
- [21] CLARK R E, POLYDOROS F, APPERLEY J F, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor therapy before complete treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (DESTINY): a non-randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(7): e375-383.
- [22] AUSTIN G M, KNIGHT K, BELL J, et al. The effect on lymphocyte subsets of decreasing/stopping tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia: data from the DESTINY trial [J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(4): 791-793.
- [23] LEGROS L, NICOLINI F E, ETIENNE G, et al. Second tyrosine kinase inhibitor discontinuation attempt in patients with chronic myeloid leukemia [J]. *Cancer*, 2017, 123(22): 4403-4410.
- [24] TIACCI E, PARK J H, DE CAROLIS L, et al. Targeting mutant BRAF in relapsed or refractory Hairy-Cell leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(18): 1733-1747.
- [25] DULUCQ S, ASTRUGUE C, ETIENNE G, et al. Risk of molecular recurrence after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in chronic myeloid leukaemia patients: a systematic review of literature with a meta-analysis of studies over the last ten years [J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(3): 452-468.
- [26] CORTES J E, SAGLIO G, KANTARJIAN H M, et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naive chronic myeloid leukemia patients trial [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(20): 2333-2340.

- gel delivery of curcumin [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 181:1119-1127.
- [25] THIRUNAVUKKARASU G K, CHERUKULA K, LEE H, et al. Magnetic field-inducible drug-eluting nanoparticles for image-guided thermo-chemotherapy[J]. *Biomaterials*, 2018, 180(2):240-252.
- [26] ZHANG N, LI M, SUN X, et al. NIR-responsive cancer cytomembrane-cloaked carrier-free nanosystems for highly efficient and self-targeted tumor drug delivery [J]. *Biomaterials*, 2018, 159(1):25-36.
- [27] BOISSENOT T, BORDAT A, FATTAL E, et al. Ultrasound-triggered drug delivery for cancer treatment using drug delivery systems: From theoretical considerations to practical applications[J]. *J Controlled Release*, 2016, 241: (1)144-163.
- [28] SAMPATH UDENI GUNATHILAKE T M, CHING Y C, CHUAH C H, et al. Recent advances in celluloses and their hybrids for stimuli-responsive drug delivery[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 158(6):670-688.
- [29] SHAHRIARI M, ZAHIRI M, ABNOUS K, et al. Enzyme responsive drug delivery systems in cancer treatment [J]. *J Controlled Release*, 2019, 308(2):172-189.
- [30] BAZBAN-SHOTORBANI S, HASANI-SADR ABADI M M, KARKHANEH A, et al. Revisiting structure-property relationship of pH-responsive polymers for drug delivery applications[J]. *J Controlled Release*, 2017, 253(1): 46-63.
- [31] RAZA A, HAYAT U, RASHEED T, et al. Redox-responsive nano-carriers as tumor-targeted drug delivery systems[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 157(7):705-715.
- [32] KARIMI M, GHASEMI A, SAHANDI ZANG-ABAD P, et al. Smart micro/nanoparticles in stimulus-responsive drug/gene delivery systems[J]. *Chem Soc Rev*, 2016, 45(5): 1457-1501.
- [33] GUO X, CHENG Y, ZHAO X, et al. Advances in redox-responsive drug delivery systems of tumor microenvironment[J]. *J Nanobiotechnol*, 2018, 16(1):74.

(收稿日期:2020-08-18 修回日期:2021-02-16)

(上接第 1936 页)

- [27] NAKAMAE H, FUKUDA T, NAKASEKO C, et al. Nilotinib vs. imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: long-term follow-up of the Japanese subgroup of the randomized ENESTnd trial[J]. *Int J Hematol*, 2018, 107(3):327-336.
- [28] HUGHES T P, ROSS D M. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML[J]. *Blood*, 2016, 128(1):17-23.
- [29] HOCHHAUS A, BACCARANI M, SILVER R T, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2020, 34(4):966-984.
- [30] PULTE E D, WROBLEWSKI T, BLOOMQUIST E, et al. U. S. Food and drug administration benefit-risk assessment of nilotinib treatment discontinuation in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia in a sustained molecular remission [J]. *Oncologist*, 2019, 24(5):e188-195.
- [31] ILANDER M, OLSSON-STROMBERG U, SC HLUMS H, et al. Increased proportion of mature NK cells is associated with successful imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2017, 31(5):1108-1116.
- [32] OHYASHIKI K, UMEZU T, KATAGIRI S, et al. Downregulation of plasma mir-215 in chronic myeloid leukemia patients with successful discontinuation of imatinib[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4):570.
- [33] SODERLUND S, PERSSON I, ILANDER M, et al. Plasma proteomics of biomarkers for inflammation or cancer cannot predict relapse in chronic myeloid leukaemia patients stopping tyrosine kinase inhibitor therapy[J]. *Leuk Res*, 2020, 90:106310.
- [34] ANNUNZIATA M, BONIFACIO M, BRECCIA M, et al. Current strategies and future directions to achieve deep molecular response and treatment-free remission in chronic myeloid leukemia[J]. *Front Oncol*, 2020, 10(8):883.

(收稿日期:2020-08-23 修回日期:2021-01-02)