

BCR-ABL 阳性急性淋巴细胞白血病微小残留病的检测及其预后研究*

苟 阳,张 诚,文 钦,王 平,杨武晨,邓小娟,唐永杰,杨 程,彭贤贵[△],张 曦

(陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心,重庆 400037)

[摘要] **目的** 阐明 BCR-ABL 阳性急性淋巴细胞白血病(BCR-ABL⁺ ALL)微小残留病(MRD)与预后的关系。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月至 2020 年 12 月该院初诊的 98 例 BCR-ABL⁺ ALL 患者的临床和实验室资料,分析 MRD 与移植及预后的关系。**结果** 98 例患者中移植 41 例(41.8%),移植患者总生存时间(OS)、无复发生存时间(RFS)均明显优于未移植者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。诱导 1 个疗程血液学完全缓解(CR1)时 BCR-ABL 下降值大于 2 log 的患者 OS 明显优于 BCR-ABL 下降值小于 2 log 者[22 个月 OS 分别为(67.6±11.5)%、(35.1±8.1)%],二者 22 个月 RFS 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);BCR-ABL 转阴患者 OS、RFS 均明显优于未转阴者(22 个月 OS 分别为 81.2%、8.0%;22 个月 RFS 分别为 40.7%、0),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。移植前 BCR-ABL 转阴时移植与未移植患者 OS、RFS 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);移植前 BCR-ABL 未转阴时移植与未移植患者 OS、RFS 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);BCR-ABL 下降值小于 1、1~2 log 时移植与未移植患者 OS、RFS 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);BCR-ABL 下降值大于 2 log 时移植与未移植患者 RFS 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 OS 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 治疗中 BCR-ABL 转阴、CR1 时 BCR-ABL 下降值大于 2 log、移植是 BCR-ABL⁺ ALL 患者预后的有利因素;BCR-ABL 未转阴、CR1 时 BCR-ABL 下降值小于 2 log 者可从移植中获益。

[关键词] 白血病,淋巴细胞,急性;费城染色体;微小残留病;造血干细胞移植,异基因;酪氨酸激酶抑制剂

[中图分类号] R557.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)01-0054-06

Study on detection and prognosis of minimal residual disease in BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia*

GOU Yang, ZHANG Cheng, WEN Qin, WANG Ping, YANG Wucheng, DENG Xiaojuan,

TANG Yongjie, YANG Chen, PENG Xiangui[△], ZHANG Xi

(Hematologic Medicine Center, Second Affiliated Hospital of Army Military

Medical University, Chongqing 400037, China)

[Abstract] **Objective** To clarify the relation between the minimal residual disease(MRD) and the prognosis of BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** The clinical and laboratory data in 98 patients with BCR-ABL positive ALL initially diagnosed in this hospital from January 2014 to December 2020 were retrospectively analyzed, and the relationship between MRD with the transplantation and prognosis was analyzed. **Results** Among 98 cases, there were 41 cases(41.8%) of transplantation. Their overall survival time(OS) and relapse free survival time(RFS) were significantly superior to those without transplantation, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). OS in the patients with the BCR-ABL decrease value > 2 log in the complete remission(CR) after 1 treatment course of induction was significantly better than that in the patients with BCR-ABL decrease value < 2 log [OS in 22 months: (67.6±11.5)% vs. (35.1±8.1)%], RFS in 22 months had no statistical difference between the two groups($P > 0.05$); OS and RFS in the patients with BCR-ABL negative conversion were significantly better than those without negative conversion

(OS in 22 months: 81.2% vs. 8.0%; RFS in 22 months: 40.7% vs. 0), and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). OS and RFS had no statistical difference between the patients with transplantation and the patients without transplantation during BCR-ABL negative conversion ($P > 0.05$); OS and RFS had statistical differences between the patients with transplantation and the patients without transplantation during BCR-ABL non-negative conversion ($P < 0.05$); OS and RFS had statistical differences between the patients with transplantation and the patients without transplantation in the BCR-ABL decrease value $< 1, 1-2$ log; RFS had statistical difference between the patients with transplantation and the patients without transplantation in the BCR-ABL decrease value > 2 log, while OS had statistical difference ($P > 0.05$). **Conclusion** BCR-ABL negative conversion, BCR-ABL decrease value > 2 log at CR1 and transplantation are the favorable factors for the prognosis in the patients with BCR-ABL positive ALL; the patients with BCR-ABL non-negative conversion and BCR-ABL decrease value < 2 log at CR1 can obtain the benefit from transplantation.

[Key words] leukemia, lymphocyte, acute; Ph chromosome; minimal residual disease; hematopoietic stem cell transplantation, allogeneic; tyrosine kinase inhibitor

BCR-ABL 阳性急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoid leukemia with BCR-ABL positive, BCR-ABL⁺ ALL) 是一大类以 Ph 染色体和 (或) BCR-ABL 阳性为特征的 ALL, 占 1/3 成人 ALL, 少见儿童 ALL^[1], 患者预后较差。传统认为有条件者应尽量采用异基因造血干细胞移植治疗。在针对 BCR-ABL 的靶向药物——酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 应用后, BCR-ABL⁺ ALL 患者预后得到明显改善, 缓解率提高, 但仍有大量患者复发^[2]。本研究通过回顾性分析本院诊治的资料完整的 BCR-ABL⁺ ALL 患者的临床资料, 重点从患者治疗过程中 BCR-ABL 变化情况探讨其生存和复发, 以及哪些患者能明显从移植中获益, 以阐明微小残留病 (minimal residual disease, MRD) 与预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月至 2020 年 12 月本院收治的 BCR-ABL⁺ ALL 患者 98 例 (包含 823 例次 BCR-ABL 检测数据), 均符合文献^[3]的诊断标准。本研究获得医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 检查方法

对患者骨髓标本进行骨髓细胞学、流式细胞学、分子生物学、染色体核型分析等常规实验室检查。(1) 流式细胞学: 免疫分型及 MRD 检测采用 6/10 色方案, 包含 CD7、CD10、CD13、CD19、CD33、CD34、CD38、CD56、CD64、CD117、HLA-DR、MPO 等抗体, 分析 50 万个细胞。(2) 分子生物学: 采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 BCR-ABL P210 和 BCR-ABL P190 值, 试剂盒购自上海源奇生物公司, 结果用 BCR-ABL/ABL $\times 100\%$ 表示。

1.2.2 治疗方案

诱导方案采用长春新碱、柔红霉素、环磷酰胺、左旋门冬酰胺酶联合泼尼松方案, 大部分患者加用 TKI (使用 TKI 者除不耐受者均为治疗全程使用); 缓解后采用环磷酰胺、长春新碱、蒽环类、地塞米松/氨甲蝶呤联合阿糖胞苷, 环磷酰胺、阿糖胞苷联合 6-巯基嘌呤, 环磷酰胺、吡柔比星、长春新碱联合地塞米松等方案序贯巩固治疗。部分患者行异基因造血干细胞移植, 移植供者方式包括同胞全相合、无关供者全相合和同胞单倍体相合。移植预处理全相合供者采用白消安/环磷酰胺方案, 单倍体供者采用司莫司汀/阿糖胞苷/白消安/环磷酰胺/抗胸腺球蛋白方案。

1.2.3 疗效判定

(1) 血液学完全缓解 (complete response, CR): 外周血无原始细胞, 骨髓原始细胞小于 5%, 外周血中性粒细胞计数大于 $1.0 \times 10^9/L$, 血小板计数大于 $100.0 \times 10^9/L$; (2) 血液学复发: 已取得 CR 患者外周血或骨髓又出现原始细胞, 且比例大于 5% 或出现髓外疾病。

1.2.4 随访

随访截止日期为 2020 年 12 月 31 日, 98 例患者获随访 1~84 个月, 中位随访 17 个月。总生存时间 (OS) 为确诊日期至死亡或末次随访日时间; 无复发生存时间 (RFS) 为 CR 至复发或死亡或末次随访日时间。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 采用 χ^2 检验; 采用 Kaplan-Meier 法绘制 OS、RFS 曲线, long-rank 检验进行单因素分析; 采用 COX 回归模型进行多因素分析, 确定独立预后因素。以 $P <$

0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 实验室及临床特征

98 例患者中男 59 例,女 39 例,男女比例为 1.51:1;年龄 9~71 岁,中位 43 岁;P190 阳性 65 例(66.3%),P210 阳性 33 例(33.7%,其中 6 例 P190 也阳性,P190 值小于 P210, $<2 \log$)。除 1 例 P190 阳性者为 T 细胞-急性淋巴细胞白血病(T-ALL)外,其余均为 B-ALL。初诊白细胞数($1.3 \sim 638.0$) $\times 10^9/L$,中位 $30 \times 10^9/L$;血红蛋白($32 \sim 162$) $\times 10^{12}/L$,中位 $85 \times 10^{12}/L$,血小板($3 \sim 529$) $\times 10^9/L$,中位 $35 \times 10^9/L$ 。初诊骨髓原始细胞比例 71%~100%,中位 86%;复杂核型者占 37.0%(10/27),免疫表型骨髓系标志者占 36.8%(35/95),IKZF1 突变率为 27.8%(5/18)。诱导化疗使用伊马替尼 36 例(36.7%),使用达沙替尼 60 例(61.2%);异基因造血干细胞移植 41 例(41.8%),未移植 57 例(58.2%)。

2.2 疗效

98 例患者 OS 1~84 个月,中位 OS 22 个月;RFS 1~70 个月,中位 RFS 8 个月;22 个月 OS 率为 46.8%,22 个月 RFS 率为 18.4%。诱导 1 个疗程 CR 率为 92.9%(91/98),总体 CR 率为 98.0%(96/98),复发率为 56.1%(55/98)。

2.3 BCR-ABL 值与 OS、RFS 的关系

BCR-ABL P210 和 P190 阳性者初诊 BCR-ABL/ABL P210 值为 34.9%~202.6%,中位 146.6%,P190 值为 7.5%~158%,中位 35.4%。81.6%(80/98)的患者在患病第 1 年有较完整的 BCR-ABL 检测

资料(每个月至少检测 1 次 BCR-ABL)。98 例患者共进行了 823 次 BCR-ABL 检测,其中 371 次(45.1%) BCR-ABL 为阴性,其余均为 BCR-ABL 阳性,32 次(3.9%) BCR-ABL $< 0.01\%$,88 次(10.7%) BCR-ABL $< 0.1\%$,184 次(22.4%) BCR-ABL 0.1%~1%,BCR-ABL 最低值为 0.0012%。

2.3.1 诱导 1 个疗程 CR(CR1)时 BCR-ABL 下降值与 OS、RFS 的关系

98 例患者中 BCR-ABL 下降值小于 1 log 患者占 22.4%(22/98),1~2 log 患者占 43.9%(43/98), $> 2 \log$ 占 33.7%(33/98)。BCR-ABL 下降值大于 2 log 患者 22 个月 OS 明显优于 BCR-ABL 下降值小于或等于 2 log 者[22 个月 OS 分别为 (67.6 ± 11.5)%、(35.1 ± 8.1)%],但二者 22 个月 RFS 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。BCR-ABL 下降值小于或等于 2 log 患者中 BCR-ABL 下降值小于 1、1~2 log 患者 OS、RFS 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。BCR-ABL⁺ ALL 患者预后相关因素分析见表 1。BCR-ABL 下降值与 OS、RFS 的关系见图 1。

2.3.2 BCR-ABL 转阴否与 OS、RFS 的关系

连续 2 次间隔 1 个月 BCR-ABL/ABL 值为 0 定义为 BCR-ABL 转阴,否则为未转阴。98 例患者治疗过程中 BCR-ABL 转阴 40 例(40.8%),未转阴者 58 例(59.2%),转阴时间 1~14 个月,中位 5 个月。转阴患者 OS、RFS 均明显优于未转阴者(22 个月 OS 分别为 81.2%、8.0%,22 个月 RFS 分别为 40.7%、0%),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。BCR-ABL 下降值及 BCR-ABL 转阴与 OS、RFS 的关系见图 1。

表 1 BCR-ABL⁺ ALL 患者预后相关因素分析

组别	<i>n</i>	22 个月 OS($\bar{x} \pm s$,%)	χ^2	<i>P</i>	22 个月 RFS($\bar{x} \pm s$,%)	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)			7.276	0.007		10.362	0.001
<50	64	—			25.8 \pm 6.7		
≥ 50	34	18.7 \pm 10.8			—		
白细胞数($\times 10^9/L$)			0.014	0.904		0.840	0.359
<100	73	44.1 \pm 7.8			—		
≥ 100	25	—			7.4 \pm 7.0		
基因类型			0.268	0.604		0.002	0.969
P210	33	—			13.1 \pm 8.0		
P190	65	43.7 \pm 7.9			20.4 \pm 5.8		
TKI 类别			0.822	0.365		0.580	0.446
伊马替尼	36	50.2 \pm 10.1			18.4 \pm 7.5		
达沙替尼	60	44.9 \pm 9.3			19.3 \pm 6.5		
移植			23.584	0.001		28.213	0.001
是	41	71.4 \pm 8.4			35.9 \pm 8.5		
否	57	11.6 \pm 9.4			—		

续表 1 BCR-ABL⁺ ALL 患者预后相关因素分析

组别	n	22 个月 OS($\bar{x}\pm s, \%$)	χ^2	P	22 个月 RFS($\bar{x}\pm s, \%$)	χ^2	P
BCR-ABL 下降值			8.251	0.004		0.419	0.517
$\leq 2 \log$	63	35.1 \pm 8.1			—		
$> 2 \log$	32	67.6 \pm 11.5			18.1 \pm 7.9		
BCR-ABL 转阴			32.231	0.001		31.220	0.001
是	40	81.2 \pm 7.9			40.7 \pm 9.1		
否	58	8.0 \pm 6.8			0.0 \pm 0.0		

—:无数据。

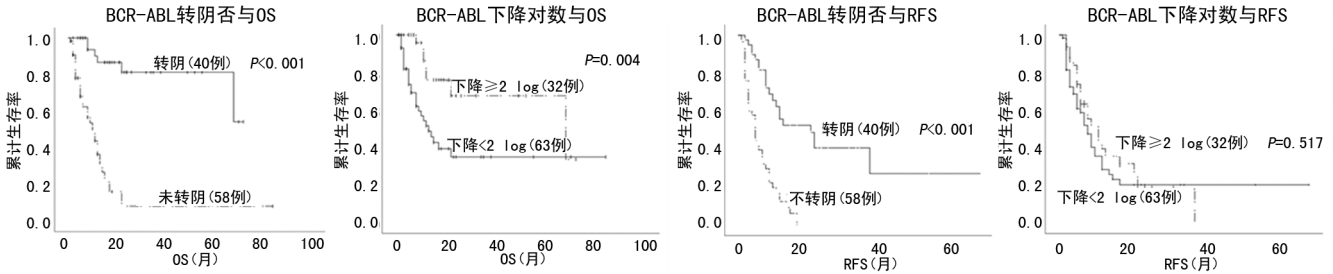


图 1 BCR-ABL 转阴及 BCR-ABL 下降值与 OS、RFS 的关系

2.3.3 多因素分析

初诊白细胞数、BCR-ABL 基因类型、应用 TKI 类型均与 OS、RFS 无关,移植患者 OS、RFS 均明显优于未移植者,年龄小于 50 岁患者 OS、RFS 均明显优于年龄大于或等于 50 岁患者,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。在综合考虑年龄、移植、CR1 时 BCR-ABL 下降值时仅移植为影响 OS、RFS 的独立预后因素[危害比 (hazard ratio, HR) = 0.267、0.286, 95% 可信区间 (95% confidence interval, 95% CI): 0.113~0.635、0.153~0.534, $P = 0.003$ 、0.001]。在综合考虑年龄、移植、BCR-ABL 转阴时仅转阴为影响 OS、RFS 的独立预后因素 ($HR = 0.163$ 、0.356, 95% CI: 0.056~0.477、0.175~0.724, $P = 0.001$ 、0.004),其中移植不是影响 OS、RFS 的独立预后因素

($P = 0.266$ 、0.056)。

2.3.4 分层分析

在 CR1 时 BCR-ABL 下降值的 3 个水平和移植前 BCR-ABL 转阴与不转阴的情况下,移植和未移植患者 OS、RFS 的关系见图 2、3。移植前 BCR-ABL 转阴时移植和未移植患者 OS、RFS 比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);移植前 BCR-ABL 不转阴时移植和未移植患者 OS、RFS 比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);BCR-ABL 下降值小于 1、1~2 log 时移植和未移植患者 OS、RFS 比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);BCR-ABL 下降值大于 2 log 时移植和未移植患者 RFS 比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),OS 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

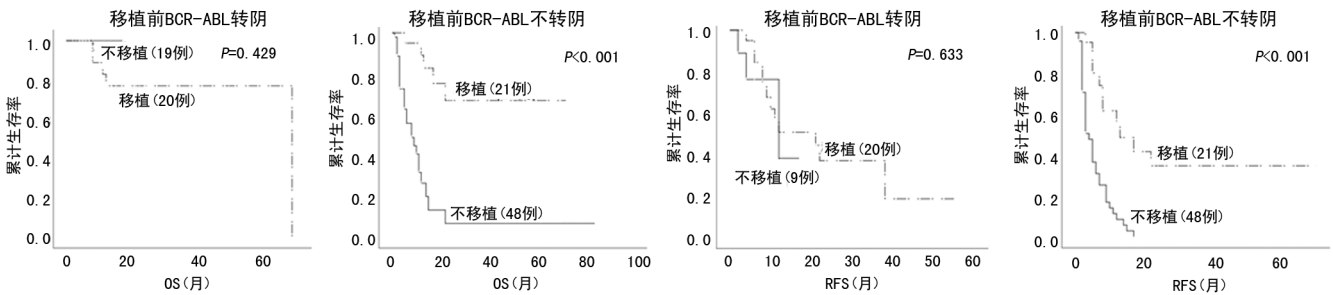


图 2 移植前 BCR-ABL 转阴与移植和未移植患者 OS、RFS 的关系

2.4 BCR-ABL 值与复发的关系

40 例 MRD 转阴患者中 MRD 复阳 16 例 (40.0%),最终复发 11 例 (68.9%),未复发 5 例,复发时间在 MRD 复阳后 10 d 至 3 个月,中位 2 个月。22 例患者复发时 BCR-ABL 值为初诊时的 0.28~

2.60 倍,中位 0.75 倍,其中 1 例患者为转阴者复阳,21 例患者 BCR-ABL 值较 1 个月前升高 2.3~409.0 倍,中位 10 倍;复发前 2 个月 9 例患者出现基因复阳,12 例患者 BCR-ABL 值复发前 1 个月较复发前 2 个月升高 1.8~333.0 倍,中位 7.3 倍。

2.5 BCR-ABL 值与形态学、流式细胞学的关系

758 例患者基因、形态学、流式细胞学资料均齐全,形态学复发时基因和流式细胞学检测均为阳性;

78 例(10.3%)患者基因检测阳性,流式细胞学检测阴性;5 例(0.7%)患者流式细胞学检测阳性,基因检测阴性。

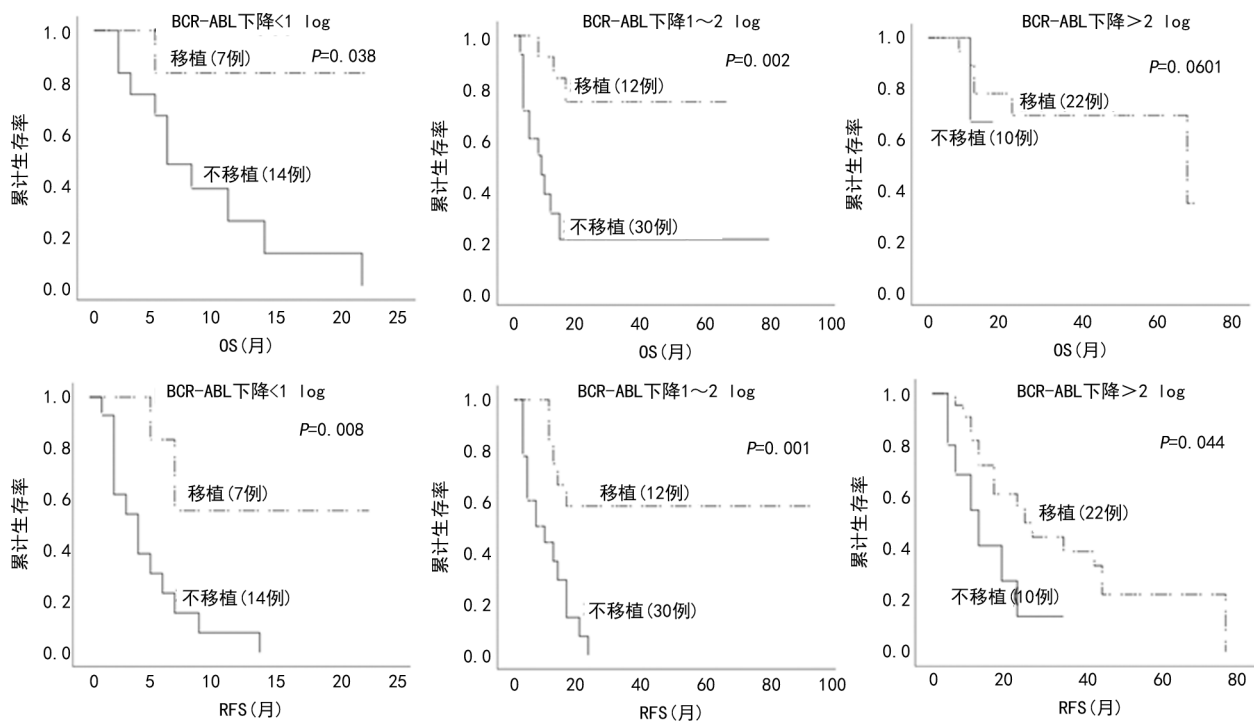


图3 CR时BCR-ABL下降值与移植和未移植患者OS、RFS的关系

3 讨论

有研究表明,在应用TKI后BCR-ABL⁺ALL患者CR率达到90.0%以上,且诱导1个疗程CR率很高,但复发率也高达50.0%^[4]。本研究除个别患者外均使用TKI治疗,1个疗程CR率大于90.0%,复发率略大于50.0%。本研究患者使用1、2代TKI,移植和未移植者均存在,22个月OS率接近50.0%,22个月RFS率近20.0%,与国内外文献报道差异不大^[4-6]。BCR-ABL存在是ALL患者预后差的独立因素,但BCR-ABL⁺ALL患者预后与疾病的其余发病特征如年龄、白细胞数、BCR-ABL基因类型的关系不太清楚^[7-8];在治疗方面,有研究表明,2代TKI比1代疗效好^[6];也有学者认为,无显著差异^[9];成人移植患者预后总体比未移植者好^[4,10]。本研究结果显示,仅年龄和移植与患者预后相关,但年龄在多因素分析时失去意义,可能与年龄小的患者移植比例较高有一定关系。

BCR-ABL⁺ALL患者MRD常常是独立预后因素。治疗3个月获得分子学CR患者4年OS率(66.0%)明显优于未获得者^[11];应用达沙替尼和激素治疗第85天获得分子学CR患者30个月无病生存率明显优于未获得者(分别为75.0%、44.0%)^[5];应用化疗和伊马替尼/达沙替尼患者在CR时获得主要分子学反应(MMR)(BCR-ABL<0.1%)与未获得者预

后比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但在3、6、9、12个月时获得MMR患者预后比未获得者好^[9];应用伊马替尼和化疗患者在1个疗程后BCR-ABL下降值 ≥ 1 log者预后较好^[12]。本研究结果显示,化疗1个疗程BCR-ABL下降值小于1、1~2log患者OS比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但下降值大于2log患者OS明显较好。按本实验室P210、P190初诊在35%、150%水平,下降值大于2log分别对应应在0.035%~0.35%、0.15%~1.5%。本实验室的BCR-ABL检测灵敏度在0.001%~0.01%水平,部分患者BCR-ABL在短期内检测为0又快速上升,故本研究定义转阴为连续2次BCR-ABL测值为0,转阴患者预后比不转阴者明显较好。

对于儿童患者,移植与化疗联合TKI的疗效相似^[7];对成人患者移植的疗效可能与MRD水平相关。有研究表明,分子学完全缓解患者不从移植中获益,持续MRD阳性患者从移植中获益^[13]。本研究结果也表明,移植前BCR-ABL转阴的移植患者OS、RFS获益的优势不明显,CR1时BCR-ABL下降值大于2log的移植患者OS获益的优势也不明显。

RAFF等^[14]研究表明,MRD复阳比血液学复发中位时间提前4.1个月。另有研究表明,提前3个月流式细胞学检测MRD,55例MRD复阳者中80.0%复发^[15]。本研究中MRD复阳者最快10d血液学复

发,中位 2 个月,大多数患者经过 MRD 阳性相关处理,复阳患者最终复发率仍达到 68.8%。复发时中位 BCR-ABL 值比初诊时低,可能与 MRD 监测及时、发现复发时仍较早相关,MRD 阳性后倍增时间短,复发快,但 MRD 阳性时及时给予有效治疗可能起到一定的作用。

基因低水平时部分 BCR-ABL 值小于 0.01%、小于 0.1% 患者流式细胞术的 MRD 检测为阴性,与技术本身的灵敏度有关;本研究 BCR-ABL 值小于 0.01% 患者中部分为在治疗后的下降过程中出现,部分为转阴后复阳,后面呈持续上升趋势,是低水平肿瘤细胞存在的证明,而且没有自行消失。有学者认为,低水平 MRD(MRD<0.01%) 时为一个灰区(即不一定与疾病复发相关)^[14];按此说法,本实验室 BCR-ABL 的 MRD 灰区应该在检测灵敏度 0.001%~0.01%。

参考文献

[1] FORGHIERI F, LUPPI M, POTENZA L. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Hematology*, 2015, 20(10):618-619.

[2] PARK H S. Current treatment strategies for Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood Res*, 2020, 55(S1):S32-36.

[3] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2007:106-116.

[4] 杨飞,蔡文治,杨小冬,等. 一代与二代酪氨酸激酶抑制剂联合化疗序贯异基因造血干细胞移植治疗 Ph+ 急性淋巴细胞白血病疗效比较[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(2):110-115.

[5] CHIARETTI S, ANSUINELLI M, VITALE A, et al. A multicenter total therapy strategy for de novo adult Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia patients [J]. *Haematologica*, 2021, 106(7):1828-1838.

[6] 刘莹,米瑞华,陈琳,等. 一代与二代酪氨酸激酶抑制剂为基础的方案治疗 BCR-ABL 阳性急性淋巴细胞白血病疗效比较[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(9):738-743.

[7] SLAYTON W B, SCHULTZ K R, KAIRALLA J A, et al. 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[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(22):2306-2314.

- [8] 李业楠,邹德慧,顾敏,等. 成人 Ph⁺ 急性淋巴细胞白血病不同 BCR-ABL 转录本特征及预后比较[J]. *中华内科杂志*, 2009, 48(6):481-484.
- [9] RAVANDI F, JORGENSEN J L, THOMAS D A, et al. Detection of MRD may predict the outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive ALL treated with tyrosine kinase inhibitors plus chemotherapy[J]. *Blood*, 2013, 122(7):1214-1221.
- [10] 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.
- [11] SHORT N J, JABBOUR E, SASAKI K, et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2016, 128(4):504-507.
- [12] 王婧,黄晓军,江滨,等. 伊马替尼联合化疗治疗 Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病的分子学疗效与预后因素分析[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(2):120-125.
- [13] CHALANDON Y, THOMAS X, HAYETTE S, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2015, 125(24):3711-3719.
- [14] RAFF T, GÖKBUGET N, LÜSCHEN S, et al. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials [J]. *Blood*, 2007, 109(3):910-915.
- [15] PEMMARAJU N, KANTARJIAN H, JORGENSEN J L, et al. Significance of recurrence of minimal residual disease detected by multi-parameter flow cytometry in patients with acute lymphoblastic leukemia in morphological remission[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(3):279-285.