

达沙替尼 70 mg/d 与 100 mg/d 一线对比治疗慢性髓性白血病慢性期患者的前瞻性随机对照多中心临床研究初步结果

余丹¹ 程辉¹ 郭静明² 王龙³ 张友山⁴ 万楚成⁵ 覃竣⁶ 袁国林⁷ 姜道滋⁸ 陈世明⁹ 邹菁¹⁰
邹秀平¹¹ 韩丹壘² 蒋锐³ 梁彩霞⁴ 陈旭⁵ 王黎⁶ 吕婷婷⁷ 鄢丽⁸ 安宏玉⁹ 杨壮志¹¹ 黎纬明¹⁰

[摘要] 目的:对比达沙替尼 70 mg/d 和 100 mg/d 在慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)患者中的疗效及不良反应。方法:将 2019 年 7 月—2020 年 8 月确诊的 51 例 CML-CP 初治患者,随机分为 70 mg/d 组(29 例)和 100 mg/d 组(22 例),观察并比较 2 组患者的疗效及不良反应。结果:51 例 CML-CP 患者中 6 例因不同原因在不同时期出组,治疗 3 个月时患者均获得血液学缓解,70 mg/d 组和 100 mg/d 组患者在 3 个月时最佳反应率分别为 87.50% vs 92.31% ($P > 0.05$);在 6 个月时最佳反应率、完全细胞遗传学反应(CCyR)和主要分子学反应(MMR)率分别为 91.67% vs 63.64% ($P > 0.05$), 91.67% vs 90.91% ($P > 0.05$), 66.67% vs 63.64% ($P > 0.05$);在 9 个月时 CCyR 和 MMR 率分别为 88.89% vs 88.89% ($P > 0.05$), 77.78% vs 77.78% ($P > 0.05$);在 12 个月时 CCyR 和 MMR 率分别为 87.50% vs 100.00% ($P > 0.05$), 75.00% vs 80.00% ($P > 0.05$)。70 mg/d 组 29 例患者中不良反应多不严重,其中 3/4 级血液学不良反应中白细胞数降低 1 例,中性粒细胞计数降低 1 例,贫血 2 例;100 mg/d 组 22 例患者 3/4 级血液学不良反应中,白细胞数降低 4 例,中性粒细胞计数降低 6 例,贫血 3 例,血小板计数降低 3 例。2 组患者不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:达沙替尼 70 mg/d 和 100 mg/d 在 CML-CP 患者中的疗效及不良反应无明显差异。

[关键词] 慢性髓性白血病;达沙替尼;疗效;低剂量

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.07.005

[中图分类号] R733.72 **[文献标志码]** A

Preliminary results of a prospective randomized controlled multicenter clinical trial of dasatinib 70 mg/d versus 100 mg/d in the first-line treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase

YU Dan¹ CHENG Hui¹ GUO Jingming² WANG Long³ ZHANG Youshan⁴ WAN Chucheng⁵
QIN Jun⁶ YUAN Guolin⁷ JIANG Daozi⁸ CHEN Shiming⁹ ZOU Jing¹⁰ ZOU Xiuping¹¹
HAN Danlei² JIANG Rui³ LIANG Caixia⁴ CHEN Xu⁵ WANG Li⁶ LV Tingting⁷
YAN Li⁸ AN Hongyu⁹ YANG Zhuangzhi¹¹ LI Weiming¹⁰

(¹Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan, 430000, China; ²Yichang Central People's Hospital; ³Jingmen First People's Hospital; ⁴Jingzhou First People's Hospital; ⁵Shiyan Taihe Hospital; ⁶Shiyan People's Hospital; ⁷Xiangyang Central Hospital; ⁸People's Hospital of Wuhan University; ⁹Huangshi Central Hospital; ¹⁰Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; ¹¹Suizhou Central Hospital)

Corresponding author: YANG Zhuangzhi, E-mail: yzhzh88@163.com

Abstract Objective: To compare the clinical efficacy and adverse events of domestic dasatinib 70 mg/d and 100 mg/d in the first-line treatment of patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase(CML-CP). **Methods:** A total of 51 patients with newly diagnosed CML-CP from July 2019 to August 2020 were randomly assigned

¹武汉市第一医院(武汉,430000)

²宜昌市中心人民医院

³荆门市第一人民医院

⁴荆州市第一人民医院

⁵十堰市太和医院

⁶十堰市人民医院

⁷襄阳市中心医院

⁸武汉大学人民医院

⁹黄石市中心医院

¹⁰华中科技大学同济医学院附属协和医院

¹¹随州市中心医院

通信作者:杨壮志,E-mail:yzhzh88@163.com

to receive dasatinib at a dose of 70 mg once daily(29 patients) or dasatinib at a dose of 100 mg once daily(22 patients). The efficacy and adverse events of the two groups were observed and compared. **Results:** Among the 51 CML-CP patients, 6 cases were out of the group for different reasons. After three months of treatment, all the patients achieved hematological remission. The best response rates in the dasatinib(70 mg QD) group and the dasatinib(100 mg QD) group were 87.50% and 92.31% ($P>0.05$), respectively at 3 months after treatment with dasatinib. The best response rates, CCyR and MMR ratios in the dasatinib(70 mg QD) group and the dasatinib(100 mg QD) group were 91.67% and 63.64% ($P>0.05$), 91.67% and 90.91% ($P>0.05$), 66.67% and 63.64% ($P>0.05$), respectively at 6 months after treatment with dasatinib. The CCyR and MMR ratios in the dasatinib(70 mg QD) group and the dasatinib(100 mg QD) group were 88.89% and 88.89% ($P>0.05$), 77.78% and 77.78% ($P>0.05$), respectively at 9 months after treatment with dasatinib. The CCyR and MMR ratios in the dasatinib(70 mg QD) group and the dasatinib(100 mg QD) group were 87.50% and 100.00% ($P>0.05$), 75.00% and 80.00% ($P>0.05$), respectively at 12 months after treatment with dasatinib. The hematological adverse events of 29 patients in the dasatinib 70 mg/d group were not serious, including 1 case of leucopenia, 1 case of neutropenia and 2 cases of anemia, were of the grade 3/4. Of the 22 patients in the dasatinib 100 mg/d group, the 3/4 grade hematological adverse events included 4 cases with leukopenia, 6 cases with neutropenia, 3 cases with anemia and 3 cases with thrombocytopenia. There was no significant difference in the incidence of adverse events between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** There is no significant difference in the efficacy and adverse events between dasatinib 70 mg/d and 100 mg/d in the treatment of CML-CP.

Key words chronic myeloid leukemia; dasatinib; curative effect; lower dose

自从 2001 年第一代酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI)伊马替尼获得 FDA 批准以来,慢性髓性白血病 (chronic myeloid leukemia, CML)的疗效得到较大的改善^[1]。随着时间的推移,患者对更快的治疗反应和更深层次缓解疗效的追求,二代 TKI 逐步得到更广泛的运用和推荐^[2-4]。早在 2011 年, NCCN 推荐二代 TKI 达沙替尼为慢性髓性白血病慢性期 (CML-CP) 的一线治疗, 2018 年 MD Anderson 癌症中心研究显示, CML 患者接受低剂量达沙替尼 50 mg/d 治疗既可以达到较好的治疗效果,同时也减少了标准剂量达沙替尼 (100 mg/d) 治疗引起的不耐受性及停药率^[5]。因此, 2020 年 ELN 中也将达沙替尼 50 mg 作为 CML 的一线治疗选择之一。但迄今国内外尚无相关随机对照研究证实低剂量与标准 100 mg/d 达沙替尼的疗效和安全性。我们选取 51 例 CML-CP 初治患者,随机分组给予 70 mg/d 或 100 mg/d 进行治疗,并观察 2 组患者的疗效及不良反应是否有差异,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

华中科技大学同济医学院附属协和医院,武汉市第一医院及随州市中心医院等湖北省内 11 家医院 2019 年 7 月—2020 年 8 月共收治 51 例 Ph 染色体阳性的 CML-CP 初治患者,年龄 14~65 岁。本研究经过华中科技大学同济医学院医学伦理委员会医学伦理审核且向每位进行知情告知,并签署相应知情同意书。中国临床试验注册中心注册号 ChiCTR2000041242。纳入病例均符合慢性髓性白血病中国诊断和治疗指南 (2020 年版) CML-CP^[6] 诊断标准, ECOG 体力状况评分 0~2 分,从确诊到

TKI 治疗时间不超过 6 个月。排除标准:加速期及急变期患者,入组前 3~6 个月发生过胸腔积液、肺动脉高压或其他严重肺部及心脑血管疾病患者等。

51 例入组患者随机分成达沙替尼 70 mg/d 组 (29 例) 和 100 mg/d 组 (22 例), 100 mg/d 组中 3 例患者分别因蛋白尿不能缓解、血小板严重减少及胸腔积液而出组; 70 mg/d 组中 2 例患者因撤回知情退组, 1 例患者因丙氨酸氨基转移酶转氨酶增高不能恢复退组。70 mg/d 组中 Sokal 评分为低危患者 6 例, 中危 6 例, 高危 17 例; 男 13 例, 女 16 例; 平均年龄 (47.31±15.15) 岁; 1 例合并肺部多发结节, 1 例合并主动脉瓣中度关闭不全。100 mg/d 组中 Sokal 评分为低危患者 10 例, 中危 4 例, 高危 8 例; 男 15 例, 女 7 例; 平均年龄 (43.59±14.36) 岁; 1 例合并左侧胫骨骨折, 1 例合并高血压病 3 级, 极高危组, 1 例合并冠状动脉粥样硬化。2 组患者随机分组基本情况见表 1。

表 1 2 组服用达沙替尼患者基线特征

特征	达沙替尼 70 mg/d 组	达沙替尼 100 mg/d 组	P
例数	29	22	
男性/例 (%)	13(44.83)	15(68.18)	0.097
平均年龄/岁	47.31±15.15	43.59±14.36	0.025
Sokal 评分/例 (%)			
低危组	6(20.69)	10(45.45)	0.057
中危组	6(20.69)	4(18.18)	0.823
高危组	17(58.62)	8(36.36)	0.115
BCR-ABL 融合 基因/例 (%)			
P210 型	29(100)	22(100)	

1.2 治疗方法

2 组患者分别给予达沙替尼 70 mg/d 或 100 mg/d。治疗开始每 3 个月监测 2 组患者外周血或骨髓 Ph 染色体及 BCR-ABL 融合基因;治疗过程中每 2 周监测患者血常规、肝肾功能、胸水彩超、肝脾彩超、心电图,观察有无治疗相关不良反应。分别在第 1 年时每 3 个月复查骨髓细胞遗传学检测和 RQ-PCR 检测 BCR-ABL 转录本,在第 2 年时每 3~6 个月复查骨髓细胞遗传学检测和 RQ-PCR 检测 BCR-ABL 转录本。

1.3 疗效评价

疗效判定标准见慢性髓性白血病中国诊断和治疗指南(2020 年版)^[6]。药物不良反应根据美国国家癌症研究所制定的常见不良反应标准(CTC4.0 版)^[7]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者疗效比较

接受达沙替尼 70 mg/d 组或 100 mg/d 组患者在治疗 3、6、9 及 12 个月时的疗效,见表 2(由于不同患者入组时间不同,且部分患者由于各种原因未每 3 个月监测病情变化,因此 3、6、9 及 12 个月可评价例数不一)。

表 2 2 组患者在治疗 3、6、9 及 12 个月时疗效比较

项目	达沙替尼	达沙替尼	P
	70 mg/d 组	100 mg/d 组	
治疗后 3 个月			
可评价例数	16	13	
最佳反应/例(%)	14(87.50)	12(92.31)	1.000
治疗后 6 个月			
可评价例数	12	11	
最佳反应/例(%)	11(91.67)	7(63.64)	0.155
CCyR ¹⁾ /例(%)	11(91.67)	10(90.91)	1.000
MMR ²⁾ /例(%)	8(66.67)	7(63.64)	1.000
治疗后 9 个月			
可评价例数	9	9	
CCyR/例(%)	8(88.89)	8(88.89)	1.000
MMR/例(%)	7(77.78)	7(77.78)	1.000
治疗后 12 个月			
可评价例数	8	5	
CCyR/例(%)	7(87.50)	5(100.00)	1.000
MMR/例(%)	6(75.00)	4(80.00)	1.000

¹⁾CCyR:完全细胞遗传学反应;²⁾MMR:主要分子学反应。

由于疫情影响,目前尚有部分患者未入院完善检查,现统计治疗 3、6、9 及 12 个月时患者治疗效果,发现治疗 3 个月时 29 例患者获得血液学缓解,70 mg/d 组平均用药时间 11.21 个月,100 mg/d 组平均用药时间 11.75 个月。2 组患者在治疗 3、6、9 及 12 个月时疗效相关指标均差异无统计学意义($P > 0.05$)。截止至随访结束,所有患者均仍处于慢性期,疾病未进展,2 组患者无进展生存率及总生存率均为 100%。

2.2 2 组患者服药期间不良反应比较

随访中发现,70 mg/d 组中非血液学不良事件常见为心脏疾病-其他心脏增大 5 例(17.24%),丙氨酸氨基转移酶转氨酶增高 4 例(13.79%),头痛、心电图 T 波异常、蛋白尿、血红蛋白尿、碱性磷酸酶增高、肌酐增高、肺部感染均为 3 例(各占 10.34%);100 mg/d 组中非血液学不良事件常见为蛋白尿 4 例(18.18%),高尿酸血症 4 例(18.18%),胸腔积液、二尖瓣反流、血乳酸脱氢酶增高、血红蛋白尿均为 3 例(各占 13.64%)。达沙替尼 70 mg/d 组出现胸腔积液 1 例;100 mg/d 组出现胸腔积液 3 例,其中 1 例 3 级胸腔积液退组,其余 2 例为 1/2 级。

70 mg/d 组患者中血液学不良反应多不严重,3/4 级不良反应中白细胞数降低 1 例(3.45%),中性粒细胞计数降低 1 例(3.45%),贫血 2 例(6.90%);100 mg/d 组患者 3/4 级血液学不良反应中白细胞数降低 4 例(18.18%),中性粒细胞计数降低 6 例(27.27%),血小板计数降低 3 例(13.64%),贫血 3 例(13.64%),其中仅 1 例 3~4 级贫血患者停药 1 周后,消化道出血改善后继续治疗。

2 组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但 70 mg/d 组患者 3/4 级不良反应发生率略低于 100 mg/d 组。

3 讨论

CML 是以 Ph 染色体及其编码的 BCR-ABL 融合基因为特征的血液系统常见的造血干细胞恶性克隆性疾病^[8]。伊马替尼的应用是 CML 治疗的里程碑^[9]。随着人们对 CML 治疗要求的提高,达沙替尼不仅用于伊马替尼耐药患者,也逐步成为 CML-CP 患者初始治疗的选择之一^[10]。早在 DASISION^[11]及对达沙替尼 100 mg/d 用于 CML-CP 初治 11 年的研究中^[12],奠定了达沙替尼在初诊 CML-CP 患者中的治疗地位。

DASISION 5 年随访研究结果显示,接受达沙替尼 100 mg/d 治疗出现的不良事件中,有 15% 为 3~4 级不良事件,同时达沙替尼组胸腔积液发生率高达 28%,对于出现上述严重不良事件的患者,部分选择降低达沙替尼的剂量,这部分患者的不良

反应在得到缓解的同时仍保持良好的疗效^[11]。那么,一线治疗即选用减低剂量的达沙替尼是否能保证疗效并减少不良反应呢?在 2020 年发表的一篇关于达沙替尼 50 mg/d 的单臂研究中提示,患者 12 个月的累计 CCyR、MMR、MR4.5 占比分别为 95%、81%、49%^[13],似乎均不劣于 DASISION 研究中 12 个月时 CCyR (83%)、MMR (46%)、MR4.5 (5%);其发生胸腔积液比率 (6%) 低于 DASISION 等研究中胸腔积液发生率 (28%)。国内也有国产达沙替尼 100 mg/d 用于治疗 CML-CP 患者的报道,提示使用国产达沙替尼片患者能获得较早的分子学反应,具有较好的疗效及安全性,与原研的达沙替尼类似^[14-18]。因此,我们选用国产达沙替尼进行了相关研究。

国内外尚未见较低剂量 (50 mg/d 或 70 mg/d) 达沙替尼与 100 mg/d 用于 CML-CP 初治患者的随机对照研究报道。本研究证实达沙替尼 70 mg/d 组与 100 mg/d 组患者 3、6、9 及 12 个月时最佳反应率、CCyR、MMR 率均差异无统计学意义,2 组 3 个月最佳反应率分别为 87.50% 和 92.31%;达沙替尼 50 mg/d 在 3 个月时最佳反应率为 96%^[13],本次达沙替尼 70 mg/d 组临床疗效虽略低于达沙替尼 50 mg/d 的研究结果,但本研究达沙替尼 70 mg/d 组的中高危患者达 79.31%,明显高于达沙替尼 50 mg/d 研究的中高危患者比率 (34%),这个可能是其疗效略低于达沙替尼 50 mg/d 研究数据的原因。与其他二代 TKI 比较,在 ENESTnd^[2] 研究中 3 个月时尼洛替尼 400 mg 每日 2 次最佳反应率为 89%;在博舒替尼 3 个月时最佳反应率为 75.2%^[19],本组患者 3 个月时达沙替尼 100 mg/d 治疗效果与以上两项研究疗效相当。本研究中 3 个月时达沙替尼 70 mg/d 组疗效数据虽略低于达沙替尼 100 mg/d 组,但 2 组数据差异无统计学意义。

本研究中 70 mg/d 组 6 个月时最佳反应率为 91.67%,CCyR 率为 91.67%,MMR 率为 66.67%;达沙替尼 50 mg/d 组 6 个月时最佳反应率为 98%,CCyR 率为 86%,MMR 率为 65%,而 DASISION 研究中 6 个月时 CCyR 率为 73%,MMR 率为 27%;与 Maiti 等^[12] 研究中达沙替尼 100 mg/d 治疗 6 个月时比较也有类似的结果,141 例患者中 135 例 (96%) 达最佳反应,125 例 (89%) 达 CCyR,95 例 (67%) 达 MMR,30 例 (21%) 达 MR4.0。本组除最佳反应率略低,其余均优于 Maiti 等^[12] 的研究结果。本研究中 9 个月及 12 个月例数较少,但 CCyR 及 MMR 比例仍较高,疗效满意。

本研究中 70 mg/d 组不良反应与 100 mg/d 组相当,差异无统计学意义。70 mg/d 组最常见的

3~4 级不良反应为贫血 (6.90%),略低于 100 mg/d 组 (13.64%)。70 mg/d 组患者中胸腔积液发生仅有 1 例 (3.45%),为 1 级不良反应,未影响治疗,且明显低于其他研究中胸腔积液发生率:达沙替尼 50 mg/d 研究中胸腔积液发生率 6%,而其中 80% 为 2 级,20% 为 3 级;在以往 5 年 DASISION 研究中,28% 的患者出现胸腔积液。本研究中 100 mg/d 组患者中有 1 例因白细胞减少减量 70 mg 2 周,1 例患者因血小板计数降低减量 70 mg 4 周,1 例患者因血小板计数降低停药 2 周,1 例患者因血小板减少无法纠正退组;70 mg/d 组中仅有 1 例患者因头痛不适,停药 3 d 后均能继续治疗,1 例因 3 级丙氨酸氨基转移酶转氨酶增高不能恢复退组。70 mg/d 组中 3/4 级不良反应较 100 mg/d 组有减少的趋势,但可能由于研究例数较少的原因,与 100 mg/d 组比较差异无统计学意义。在达沙替尼 50 mg/d 研究中 6% 的患者因不耐受达沙替尼不良反应停药^[13],在 DASISION^[11] 研究中,达沙替尼治疗 100 mg/d 组中 27% 的患者因治疗相关不良反应停药。本研究 70 mg/d 组中仅 1 例 (3.45%) 患者因不良反应停药比例均低于达沙替尼 50 mg/d 减量研究及 DASISION 研究数据,但不排除本次研究样本量较小导致统计的误差可能性。

综上所述,达沙替尼 70 mg/d 和 100 mg/d 在初治 CML-CP 患者中的疗效及不良反应无明显差异。70 mg/d 似乎在保证疗效的前提下,治疗相关不良反应有减少趋势,且由于治疗剂量的降低,可减轻患者的治疗经济负担,可能可以增加患者依从性,有利于患者的规范化管理。但本研究患者例数较少,因 COVID-19 疫情影响有部分患者的数据缺失,且研究时间较短,因此结论仍有待更多病例和更长时间的随访证实。

参考文献

- [1] Xiao FY, Zhou FJ, Yuan F, et al. The potentiation of menadione on imatinib by downregulation of ABCB1 expression[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2020, 47 (6):997-1004.
- [2] Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up[J]. Leukemia, 2012, 26(10):2197-2203.
- [3] Cortes JE. A second-generation TKI should always be used as initial therapy for CML[J]. Blood Adv, 2018, 2(24):3653-3655.
- [4] Ishikawa M, Iriyama N, Tokuhira M, et al. Potential role for second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia harboring additional clonal chromosome abnormalities: A retrospective CML Cooperative Study Group analysis[J]. Oncol Rep, 2019, 42(6):2836-2843.

- [5] Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, et al. Early results of lower dose dasatinib(50 mg daily)as frontline therapy for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. *Cancer*, 2018, 124(13):2740-2747.
- [6] 中华医学会血液学分会. 慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(5):353-364.
- [7] CTCAE V4.0 Common Terminology Criteria for Adverse Event [EB/OL]. [2011/09/11] http://www.calgb.org/Public/meetings/presentations/2009/summergroup/cra_cont_ed/06a_CTCAE-Setser_062009.pdf.
- [8] Yeung CC, Egan D, Radich J. New Methodologies in the Molecular Monitoring of CML[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2016, 11(2):94-101.
- [9] Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2020, 34(4):966-984.
- [10] Lindauer M, Hochhaus A. Dasatinib[J]. *Recent Results Cancer Res*, 2018, 212:29-68.
- [11] Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, 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.
- [12] Maiti A, Cortes JE, Patel KP, et al. Long-Term Results of Frontline Dasatinib in Chronic Myeloid Leukemia[J]. *Cancer*, 2020, 126(7):1502-1511.
- [13] Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, et al. Long-term follow-up of lower dose dasatinib(50 mg daily)as frontline therapy in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. *Cancer*, 2020, 126(1):67-75.
- [14] 王琼. 新诊断慢性髓系白血病慢性期患者应用达沙替尼、尼洛替尼与伊马替尼治疗的效果评价[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(6):562-564.
- [15] 陈怡琳, 孟力, 袁国林, 等. 国产达沙替尼二线治疗慢性髓系性白血病早期分子学反应的预后意义[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(7):608-611.
- [16] 苏梅芳, 周小芳, 孟力, 等. 国产与原研达沙替尼二线治疗慢性髓系白血病慢性期患者的有效性对比研究[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(9):710-713.
- [17] 刘靛, 许娜, 吴婉儿, 等. 慢性髓系白血病慢性期患者伊马替尼治疗 3 个月未达最佳反应转换国产达沙替尼的回顾性研究[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(7):464-467.
- [18] Chen LF, Yuan GL, Zhong ZD, et al. Efficacy and Safety of Generic Dasatinib as a Second-line Treatment for Patients with Chronic Myeloid Leukemia; a Multicenter Retrospective Study in Hubei Province, China[J]. *Curr Med Sci*, 2018, 38(6):1005-1011.
- [19] Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(3):231-237.

(收稿日期:2020-11-06)

(上接第 471 页)

- [13] Berry DA, Zhou S, Higley H, et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia; a Meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(7):e170580.
- [14] Vora A, Goulden N, Wade R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease(UKALL 2003): a randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(3):199-209.
- [15] Vora A, Goulden N, Mitchell C, et al. Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(8):809-818.
- [16] Walter RB, Gooley TA, Wood BL, et al. Impact of pretransplantation minimal residual disease, as detected by multiparametric flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(9):1190-1197.
- [17] 唐古生, 杨建民. 微小残留病精准检测指导急性髓系白血病分层治疗新进展[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(3):161-165.
- [18] Beldjord K, Chevret S, Asnafi V, et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2014, 123(24):3739-3749.
- [19] Bar M, Wood BL, Radich JP, et al. Impact of minimal residual disease, detected by flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leuk Res Treatment*, 2014, 2014:421723.
- [20] Doney K, Gooley TA, Deeg HJ, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation with full-intensity conditioning for adult acute lymphoblastic leukemia: results from a single center, 1998-2006[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(8):1187-1195.

(收稿日期:2020-11-16)