

酪氨酸激酶抑制剂治疗慢性粒细胞白血病的不良反应及临床对策

何思润¹, 秦群¹, 徐文泉^{2*} (1.中南大学湘雅医院, 长沙 410008; 2.北京航空航天大学体育部, 北京 100191)

摘要:酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)抑制 BCR-ABL 融合基因,使慢性粒细胞白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)患者能够较长期生存。患者使用 TKIs 早期出现不良反应都较轻,可自行恢复或者给予对症处理和选择其他 TKIs。而 TKIs 长期的使用的安全性问题国内少有报道,本文通过查阅国内外文献,综述 TKIs 引起的骨髓、皮肤、胃肠、肝和胰、骨骼肌、肺、液体滞留、心血管方面的不良反应以及其临床对策。

关键词:慢性粒细胞白血病;酪氨酸激酶抑制剂;不良反应

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2016)07-0963-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.07.032

Adverse Events Associated with Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia and Management

HE Sirun¹, QIN Qun¹, XU Wenquan^{2*} (1.Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China; 2.Beijing University of Aeronautics and Astronautics, Beijing 100191, China)

ABSTRACT: Tyrosine kinase inhibitors(TKIs) targeting the BCR-ABL1 oncoprotein make patients who have diagnosed with chronic phase(CP) chronic myelocytic leukemia(CML) live long-term survival. Many patients may encounter adverse events usually occur early after treatment initiation which are mild to moderate in intensity and resolve spontaneously, or are easily controlled with adequate supportive care. However, long-term safety issues have not been fully elucidated at present, especially for new-generation TKIs. Recent evidence has emerged that these new agents may sometimes impinge on the heart and lung in an irreversible. review relevant TKIs adverse reactions as well as its management.

KEY WORDS: chronic myeloid leukemia; tyrosine kinase inhibitors; adverse events

三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)竞争性的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)以抑制 BCR-ABL 肿瘤蛋白,彻底改变了慢性粒细胞白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)患者的病情进展及预后。目前,TKIs 治疗慢性粒细胞白血病慢性期(chronic phase-chronic myelocytic leukemia, CP-CML)^[1]患者可得到血液学、甚至遗传学缓解。尽管如此,TKIs 会引起很严重的不良反应^[2]。

2001 年,伊马替尼用于干扰素 α (IFN- α)治疗无效的患者,2002 年,伊马替尼成为治疗初诊为 CML 患者的一线药物^[3]。随后,达芬替尼、尼洛替尼、博舒替尼、纳替尼上市,对 BCR-ABL 的抑制优于伊马替尼,并且对酪氨酸 ABL 激酶区(ABL tyrosine kinase domain)突变出现伊马替尼耐药的患者也有效^[4-6]。纳替尼用于治疗伊马替尼、达芬替尼、博舒替尼耐药、或者 BCR-ABL T315I 突变的患者^[7]。TKIs 与 BCR-ABL 融合基因结合而发挥抗白血病作用的同时,也与其他蛋白激酶结合,

通过靶向或脱靶机制而引起一系列的不良反应。此外,TKIs 是细胞色素 P450 酶系统中 CYP3A4 的底物,通过药物相互作用而增加毒性^[8]。

国际临床试验机构进行了不同的临床试验,对不同 TKIs 引起的不良反应,探索了如何处置各类酪氨酸激酶抑制剂引起的不良反应,本文通过查阅文献,对 TKIs 用于 CP-CML 患者长期用药的不良反应及临床对策进行综述。

1 不良反应及对策

1.1 骨髓抑制

骨髓抑制在治疗初期出现,并能快速恢复。国际研究^[3-4,9]显示,对初诊为 CP-CML 患者,服用伊马替尼 400 mg qd、尼洛替尼 300 mg bid、达芬替尼 100 mg qd 12 个月,1~4 级中性粒细胞减少、血小板减少、贫血的发生率分别为 60.8%、56.6%、44.6%,43%、48%、38%,65%、70%、90%。

1~2 级(欧洲白血病网分级方法)骨髓抑制不需停药,3~4 级血液学不良反应临床处理措施见

作者简介: 何思润,女,硕士生 Tel: 15580853262 E-mail: 1143184670@qq.com *通信作者: 徐文泉,男,硕士,副教授 Tel: 13161875143 E-mail: 1969110@sina.com

表 1^[10]。如果骨髓抑制持续时间较长, 复发率大, 使治疗中断时可采用对症治疗, 如贫血较重和白细胞减少明显时可使用重组红细胞生成素和粒细胞刺激因子^[11-12]。

表 1 TKIs 引起血液不良反应不良反应的临床对策

Tab. 1 Current management of hematologic toxicity with different TKIs

TKIs 类型 和剂量	血细胞计数	建议
伊马替尼 400 mg qd	中性粒细胞 $< 1\ 000 \cdot \text{mm}^{-3}$ 血小板 $< 50\ 000 \cdot \text{mm}^{-3}$	停药, 至 $\text{ANC} \geq 1\ 500 \cdot \text{mm}^{-3}$, 血小板 $\geq 75\ 000 \cdot \text{mm}^{-3}$, 继续服用 400 mg qd, 再次复发时, 停止用 药, 恢复后服用 $300 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$
达芬替尼 100 mg qd	中性粒细胞 $< 500 \cdot \text{mm}^{-3}$, 血小板 $< 50\ 000 \cdot \text{mm}^{-3}$	停药, 至 $\text{ANC} \geq 1\ 000 \cdot \text{mm}^{-3}$, 血 小板 $\geq 50\ 000 \cdot \text{mm}^{-3}$, 继续服用 100 mg qd, 二次和三次复发时减 至 80 mg 和 50 mg qd
尼洛替尼 300 mg bid	中性粒细胞 $< 1\ 000 \cdot \text{mm}^{-3}$ 血小板 $< 50\ 000 \cdot \text{mm}^{-3}$	停药, 至 $\text{ANC} > 1\ 000 \cdot \text{mm}^{-3}$, 血 小板 $\geq 50\ 000 \cdot \text{mm}^{-3}$, 继续按以前 剂量用药, 二次复发时按 400 mg qd 服药

1.2 皮肤不良反应

皮肤不良反应在治疗的第 1 个月出现, 反应较轻, 有自限性和剂量相关性。其机制更倾向于药物毒性反应而非免疫或者过敏。研究^[3-4, 9]显示, 伊马替尼 400 mg qd, 尼洛替尼 300 mg bid, 12 个月皮疹发生率分别为 33.9%, 31%。伊马替尼引起的皮疹主要为斑疹, 其他如色素改变, 苔藓样病变, 发疹性脓疱病^[13-14]。尼洛替尼的皮肤不良反应包括毛囊周围角质化, 瘙痒, 干燥, 脱发。达芬替尼皮肤不良反应主要是皮肤角化病^[13]。伊马替尼治疗无效的 CP-CML 患者中, 服用博舒替尼 500 mg qd, 44% 的患者发生 1~2 级皮疹^[6]。CP-CML 患者出现耐药或者不耐受时, 给予纳替尼 45 mg qd, 皮肤干燥外, 40% 的患者出现不良反应^[7]。

1~2 级(欧洲白血病网分级方法)皮疹和皮肤瘙痒可以局部给予组胺, 严重情况时口服类固醇或选择其他 TKIs^[15]。

1.3 胃肠不良反应

TKIs 胃肠不良反应为恶心, 呕吐, 腹泻, 便秘和腹痛。持续时间短, 有剂量相关性。国际最权威的格列卫临床研究(International Randomized study of Interferon vs STI571 IRIS)、尼洛替尼和伊马替尼之间的比较研究试验(ENESTnd)^[3, 9]显示, 伊马替尼 400 mg qd, 尼洛替尼 300 mg qd 用于 CP-CML 患者, 12 个月恶心, 呕吐和腹泻发生率

分别为 43.7%、16.9%、32.8%, 11%、5%、8%。伊马替尼治疗无效后服用博舒替尼 500 mg, qd, 发生恶心, 呕吐, 腹泻的概率分别为 44%、35%、84%, 大多数症状较轻, 并且给予对症处理、减量或停药后可消除^[6]。

恶心和呕吐可以通过增加饮食量来减轻, 但是, 食物会影响尼洛替尼的生物利用度^[16]。对于持久和对症处理及减量无效的严重胃肠不良反应, 应该考虑更换 TKIs。使用达芬替尼会引起的胃肠出血, 消化性溃疡和溃疡性结肠炎、血小板功能紊乱, 因此对有胃肠溃疡史、血小板减少, 使用了抗血小板药, 抗凝剂的患者应慎用达芬替尼^[17]。

1.4 肝和胰功能紊乱

TKIs 治疗的最初几个月会引起 AST/ALT 升高, 通常可以自行恢复。建议服用 TKIs 的第一个月每两周复查一次肝功能, 第 2,3 个月每个月复查一次。肝功能酶升高严重时, 暂停 TKIs 服用护肝 1 物, 恢复后服用相同剂量。临床值得注意的是, 扑热息痛和伊马替尼联合使用时, 有致死性肝衰竭的报道^[18-19]。

Harbaum 等^[20]也对伊马替尼使用 6 个月后引起肝小叶中心细胞坏死并伴有炎症的损伤, 服用泼尼松龙 $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 连续 3 d, 随后逐渐减量, 恢复后再服用达芬替尼 100 mg qd, 情况好转。

TKIs 也常引起剂量相关性胰酶升高^[21]。由于纳替尼在一期临床试验中就有量限制毒性胰腺炎出现^[22], 2 期临床试验中, 45 mg qd, 7%CP-CML 患者出现急性胰腺炎, 其中的 6%为严重^[7]。因此在使用纳替尼时密切关注胰酶水平。3~4 级脂肪酶升高或者胰腺炎时, 停用 TKIs 至恢复后以初始剂量或者更低或改变治疗方案^[15]。

1.5 骨骼肌症状

骨骼肌症状包括痉挛, 肌痛, 骨痛, 关节痛。服用伊马替尼的患者, 夜间或运动后骨骼肌痉挛常发生于肢体末端, 并且是长期的, 关节痛和骨痛会逐渐减轻。伊马替尼 400 mg qd, 38.3% 的患者发生痉挛, 3, 4 级较罕见^[18]。另外, 伊马替尼治疗出现肌酸激酶升高较普遍, 同时也可能引起横纹肌溶解, 但较罕见^[23]。

肌肉痉挛可通过补充钙和镁或者服用奎宁来减轻。止痛药可以控制骨痛和关节痛^[15]。

1.6 肺毒性

肺毒性几乎只在达芬替尼治疗的患者出现,

单侧或双侧胸腔积液，有时伴有肺实质浸润和心包积液。胸腔积液有大部分淋巴细胞和乳糜的存在，可能是淋巴调节功能障碍所致^[24-25]。1期临床试验中，达芬替尼用于伊马替尼耐药的患者中有三分之一出现胸腔积液^[26]。调整剂量后，6个月中100 mg qd 和 70 mg bid 胸腔积液的发病率分别为7%和16%。24个月后，发病率分别达14%和23%。这表明，达芬替尼介导的胸腔积液发病率不会随着时间而降低^[4, 27-28]。

发生肺毒性危险因素除了剂量和给药方案外，还包括年龄，心血管和自身免疫疾病，肺部疾病^[29]，胸腔积液临床处理措施见2^[30]。

表2 达芬替尼引起的胸腔积液对策

Tab. 2 Management of dasatinib-related pleural effusion

胸腔积液 级别	国际癌症研 究机构的毒 性定义标准	建议
一级	无症状	胸部 X 光片监测
二级	有症状，需服用 利尿剂或胸腔 穿刺不超过2次	一次：停药至≤1级，支持疗法(服用类固醇 强的松 20 mg·d ⁻¹ ×3 d， 利尿剂，若大面积或症状显著时胸腔 穿刺) 二次：停药，支持疗法，再以较低 剂量服药 三次：停药，再服用更低剂量或停 用达芬替尼
三级	需供氧，超过2 次胸腔穿刺，胸 腔引流及胸膜 固定术	一次：停药至≤1级，支持疗法(服用类固醇，利尿剂，胸腔穿刺、胸腔 引流、胸膜固定术)，再次服用 较低剂量 二次：停药，再服用更低剂量或停 用达芬替尼
四级	威胁生命，血流 动力学不稳，需 人工呼吸	停止治疗

注：达芬替尼剂量，慢性期：100 mg·d⁻¹→80 mg·d⁻¹→50 mg·d⁻¹。加速期：140 mg·d⁻¹→100 mg·d⁻¹→80 mg·d⁻¹，以上处置方法来自 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines in Oncology 22010

Note: Dose reduction: chronic stage, 100 mg·d⁻¹→80 mg·d⁻¹(level 1); advanced phase, 140 mg·d⁻¹→100 mg·d⁻¹ (level 1) →80 mg·d⁻¹(level 2). Above comply with the regulations of National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines in Oncology 22010.

肺动脉高血压是达芬替尼较严重的不良反应，达芬替尼停用后可逆，严重时，可以服用西地那非^[15]。

1.7 液体潴留

剂量依赖性的液体潴留在伊马替尼治疗的患者中最为常见。通常表现为体重增加，眼睑浮肿，下肢水肿。而视网膜水肿，脑水肿，关节腔积液，

胸腔积液，心包积液只有在高剂量时有报道^[31-33]。IRIS 研究中，服用伊马替尼 12 个月外周水肿发生率为 55.5%^[3]。

较轻的外周水肿可自行恢复，减少盐的摄入和服用利尿剂有利于减轻水肿。有心功能障碍、肾功能不全史的患者应谨慎服用易引起水肿的药物，避免液体潴留，引起生命危险^[15]。

1.8 心血管毒性

系统性动脉高压是服用纳替尼的普遍不良反应，12个月病发率为9%，其中2%为严重或危及生命^[7]。机制尚不明确，但可能与纳替尼是血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGF-R)激酶抑制剂有关^[34]。

伊马替尼会引起<1%的患者心室功能异常或充血性心力衰竭，并且在老年患者和有心脏疾病中多见^[35]。通过调整剂量和心血管护理，可继续使用伊马替尼。新一代 TKIs 发生充血性心力衰竭的概率为1%~5%。对有心脏疾病的患者应密切监视，特别是左心室功能异常者^[15]。

研究表明，纳替尼和尼洛替尼引起动脉闭塞的危险，而伊马替尼，达芬替尼和博舒替尼无此不良反应^[35]。纳替尼 II 期临床试验中，服用纳替尼 45 mg qd，12个月动脉闭塞发生率是19%，24个月后增加到29%^[7,35]。研究表明纳替尼对血管壁的直接毒性。为此，美国和欧洲推迟了纳替尼的批准。有心肌梗塞史和中风的患者避免使用纳替尼。尼洛替尼动脉闭塞发生率是剂量依赖性的，以300 mg、400 mg bid 服用尼洛替尼观察5年，局部缺血性心脏病、缺血性脑血管病和外周动脉疾病的发生率分别为6.8和12.6%^[15]。

2 讨论

总体而言，TKIs 对 CML 患者有良好的耐受性，但是也有一系列不良反应。很多不良反应较轻，不采取医疗干预可自行恢复。较严重的不良反应，可暂时停药，恢复后再以相同剂量或减量服用，也可选用其他的 TKIs。另外，不良反应除了药物因素外，也有患者个体因素。因此，应结合患者 CML 病情和患者自身个体差异进行临床分析。

REFERENCES

- [1] GAMBACORTI-PASSERINI C, ANTOLINI L, MAHON F X, et al. Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib [J]. J Natl Cancer Inst 2011, 103(7): 553-561.
- [2] BACCARANI M, DEININGER M W, ROSTI G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management

- of chronic myeloid leukemia: 2013 [J]. *Blood*, 2013, 122(6): 872-884.
- [3] O'BRIEN S G, GUILHOT F, LARSON R A, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(11): 994-1004.
 - [4] KANTARJIAN H, SHAH N P, HOCHHAUS A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(24): 2260-2270.
 - [5] KANTARJIAN H M, GILES F J, BHALLA K N, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results [J]. *Blood*, 2011, 117(4): 1141-1145.
 - [6] CORTES J E, KANTARJIAN H M, BRÜMMENDORF T H, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib [J]. *Blood*, 2011, 118(17): 4567-4576.
 - [7] CORTES J E, KIM D W, PINILL A-IBARZ J. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(19): 1783-1796.
 - [8] GUGLIOTTA G, CASTAGNETTI F, FOGLI M, et al. Impact of comorbidities on the treatment of chronic myeloid leukemia with tyrosine-kinase inhibitors [J]. *Expert Rev Hematol*, 2013, 6(5): 563-574.
 - [9] SAGLIO G, KIM D W, ISSARAGRISIL S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(24): 2251-2259.
 - [10] SNEED T B, KANTARJIAN H M, TALPAZ M, et al. The significance of myelosuppression during therapy with imatinib mesylate in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase [J]. *Cancer*, 2004, 100(1): 116-121.
 - [11] QUINTAS-CARDAMA A, KANTARJIAN H, O'BRIEN S, et al. Granulocyte-colony-stimulating factor(filgrastim) may overcome imatinib-induced neutropenia in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia [J]. *Cancer*, 2004, 100(12): 2592-2597.
 - [12] CORTES J, O'BRIEN S, QUINTAS A, et al. Erythropoietin is effective in improving the anemia induced by imatinib mesylate therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase [J]. *Cancer*, 2004, 100(11): 2396-2402.
 - [13] BRAZZELLI V, GRASSO V, BORRONI G, et al. Imatinib, dasatinib and nilotinib: a review of adverse cutaneous reactions with emphasis on our clinical experience. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2013, 27: 1471-1480.
 - [14] AMITAY-LAISHI, STEMMER S M, LACOUTURE M E, et al. Adverse cutaneous reactions secondary to tyrosine kinase inhibitors including imatinib mesylate, nilotinib, and dasatinib [J]. *Dermatol Ther*, 2011, 24(4): 386-395.
 - [15] TANAKA C, YIN O Q, SETHURAMAN V, et al. Clinical pharmacokinetics of the BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor nilotinib [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 87(2): 197-203.
 - [16] PATODI N, SAGAR N, RUDZKI Z, et al. Haemorrhagic colitis caused by dasatinib [J]. *Case Rep Hematol*, 2012; 417106. Doi: 10.1155/2012/417106.
 - [17] DEININGER M W, O'BRIEN S G, FORD J M, et al. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(8): 1637-1647.
 - [18] IKUTA K, TORIMOTO Y, JIMBO J, et al. Severe hepatic injury caused by imatinib mesylate administered for the treatment of chronic myeloid leukemia and the efficacy of prednisolone for its management [J]. *Int J Hematol*, 2005, 82(4): 343-346.
 - [19] HARBAUM L, MARX A, GOEKKURT E, et al. Treatment with dasatinib for chronic myeloid leukemia following imatinib-induced hepatotoxicity [J]. *Int J Hematol*, 2014, 99(1): 91-94.
 - [20] PALANDRI F, CASTAGNETTI F, SOVERINI S, et al. Pancreatic enzyme elevation in chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib after imatinib failure [J]. *Haematologica*, 2009, 94(2): 1758-1761.
 - [21] CORTES J E, KANTARJIAN H, SHAH N P, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(22): 2075-2088.
 - [22] HOHENEGGER M. Drug induced rhabdomyolysis [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2012, 12(3): 335-339.
 - [23] BERGERON A, RÉA D, LEVY V, et al. Lung abnormalities after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia: a case series [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(8): 814-818.
 - [24] GOLDBLATT M, HUGGINS J T, DOELKEN P, et al. Dasatinib-induced pleural effusions: a lymphatic network disorder? [J]. *Am J Med Sci*, 2009, 338(5): 414-417.
 - [25] SHAH N P, KIM D W, KANTARJIAN H, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib [J]. *Haematologica*, 2010, 95(2): 232-240.
 - [26] KANTARJIAN H M, SHAH N P, CORTES J E, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION) [J]. *Blood*, 2012, 119(5): 1123-1129.
 - [27] JABBOUR E, KANTARJIAN H M, SAGLIO G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION) [J]. *Blood*, 2014, 123(4): 494-500.
 - [28] PORKKA K, KHOURY H J, PAQUETTE R L, et al. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion [J]. *Cancer*, 2010, 116(2): 377-386.
 - [29] CONCHON M, FREITAS C M, REGO M A, et al. Dasatinib-clinical trials and management of adverse events in imatinib resistant/intolerant chronic myeloid leukemia [J]. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2011, 33(2): 131-139.
 - [30] BRECCIA M, D'ELIA G M, D'ANDREA M, et al. Pleural-pericardic effusion as uncommon complication in CML patients treated with Imatinib [J]. *Eur J Haematol*, 2005, 74(1): 89-90.
 - [31] ESMAELI B, PRIETO V G, BUTLER C E, et al. Severe periorbital edema secondary to STI571 (Gleevec) [J]. *Cancer*, 2002, 95(4): 881-887.
 - [32] MOORE J C, DENNEHEY C F, ANAVIM A, et al. Multiple joint effusions associated with high-dose imatinib therapy in a patient with chronic myelogenous leukaemia [J]. *Eur J Haematol*, 2006, 76(5): 444-446.
 - [33] DES GUETZ G, UZZAN B, et al. Cardiovascular toxicity of anti-angiogenic drugs [J]. *Target Oncol*, 2011, 6: 197-202.
 - [34] ATALLAH E, DURAND J B, KANTARJIAN H, et al. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy [J]. *Blood*, 2007, 110(4): 1233-1237.
 - [35] 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+ALL) resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I BCR-ABL mutation: 2-year follow-up of the PACE trial [J]. *Blood*, 2007, 122(21): abstract 650.

收稿日期: 2015-11-19