

慢性髓系白血病无治疗缓解的研究进展

刘晓燕, 曾飘容, 李君君(南华大学附属第一医院, 湖南 衡阳 421001)

摘要: 随着酪氨酸激酶抑制剂的引入, 慢性髓系白血病的治疗取得了前所未有的进展, 大大提高了患者的生存及预后。国内外临床试验表明, 部分获得深度分子学反应的慢性髓系白血病患者在数年后可以成功停药, 并维持无治疗缓解。本文主要通过总结酪氨酸激酶抑制剂治疗慢性髓系白血病患者获得深度分子学缓解后停药临床试验, 对如何把握安全停药, 达到无治疗缓解作一综述。

关键词: 慢性髓系白血病; 酪氨酸激酶抑制剂; 停药; 无治疗缓解

中图分类号: R967 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)10-1276-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.10.023

引用本文: 刘晓燕, 曾飘容, 李君君. 慢性髓系白血病无治疗缓解的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(10): 1276-1280.

Advances in Research on Treatment-free Remission of Chronic Myeloid Leukemia

LIU Xiaoyan, ZENG Piaorong, LI Junjun(*The First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, China*)

ABSTRACT: With the introduction of tyrosine kinase inhibitor(TKI), the treatment of chronic myeloid leukemia(CML) has made unprecedented breakthroughs, greatly improving the survival and prognosis of patients with CML. Many clinical trials currently have shown that some patients with CML, after receiving TKI treatment and maintaining a deep molecular response, can be successfully discontinued after several years. This article mainly summarizes the clinical trials of TKI in the treatment of CML patients who stop taking drugs after receiving deep molecular remission, and how to grasp safe withdrawal and achieve treatment-free remission.

KEYWORDS: chronic myeloid leukemia; tyrosine kinase inhibitor; withdrawal; treatment-free remission

慢性髓系白血病(chronic myeloid leukemia, CML)^[1]是骨髓造血干细胞克隆增殖形成的造血系统恶性肿瘤, 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)是 CML 的一线治疗药物。2001 年首个 TKI——甲磺酸伊马替尼片(商品名格列卫, Glivec)在美国获准上市, 2002 年在中国获批上市。随着 TKI 的引入, 大大改善了 CML 的治疗及预后, 绝大多数的 CML 患者能够达到并维持深度分子学反应(deep molecular reaction, DMR)^[2-4]。众所周知的是 TKI^[4-6]均有不同程度的血液系统不良反应及非血液系统不良反应的发生。其次, 长期规律服药带来的不便性、巨大的经济负担、生育需求等都影响了患者的生活质量及品质。研究表明, 随着 TKI 治疗不断的规范化, 对 TKI 有最佳反应的慢性粒细胞白血病患者^[2,7-8]预期寿命接近一般人群, 其生存更多的由合并症而非慢性粒细胞白血病本身决定。近年来的许多临床研究表明, 随着 CML 深度分子学反应的实现, 约 50% CML 患者可以成功停药, 并长时间维持无治疗缓解

(treatment-free remission, TFR)。因此, TKI 终身治疗的概念受到了严峻挑战, 实现 TFR 也是广大 CML 患者的心声。本文总结近年来国内外获得深度分子学缓解的 CML 患者停用 TKI 的临床试验, 为指导临床上安全停药并实现 TFR 提供经验。

1 国内外 TKI 停药的临床试验

1.1 国外 TKI 停药研究

2010 年法国报道了一项伊马替尼停药试验(STIM)^[9], 研究了 100 名伊马替尼治疗>3 年, 检测不到微小残留病变(UMRD)>2 年的 CML 患者, 分子复发(molecular relapse, MR)定义为 BCR-ABL 阳性, 在 12 个月时 TFR 为 41%。2017 年进行了数据更新报道(STIM1)^[10], 60 个月时 TFR 为 38%。大多数患者早期复发(6 个月内), 复发后重新治疗能够对 TKI 仍有最佳反应。TWISTER^[11]和 STIM、STIM1 停药研究的入组标准相似, 其 24 个月 TFR 为 47.1%。意大利的 ISAV 研究也得到了类似的结果^[12]。日本报道了 1 项关于伊马替尼停药的 2 期临床试验 JALSG-STIM213^[13], 对伊马替尼治疗>3

作者简介: 刘晓燕, 女, 硕士生, 住院医师 Tel: 15973896831

E-mail: 924035880@qq.com

年且 DMR(BCR-ABL1^{IS}≤0.01%)>2 年的 CML 患者进行停药, 复发定义为主要分子学反应(major molecular reactions, MMR, BCR-ABL1^{IS}≤0.1%)的丧失。该研究有 68 例 CML 患者, TKI 中位治疗时间为 97.5 个月, 12, 36 个月时的 TFR 分别为 67.6%, 64.6%。日本另外 1 项多中心的 2 期试验(DOMEST)^[14]也获得了相似的结论, 该试验研究了 99 名伊马替尼治疗后持续维持 MR^{4.0}(BCR-ABL1^{IS}≤0.01%)>2 年的 99 例患者, 中位 TKI 治疗时间 100 个月, 在第 6, 12, 24 个月时无 MR 分别为 69.6%, 68.6%, 64%。日本这 2 项 TKI 停药试验研究背景相似, 且都实现了较高的 TFR 率, 可能与纳入了较多 TKI 治疗时间长的患者并获得了更深的分子学反应有关。二代 TKI^[15-17]比一代对 BCR-ABL 融合基因有更强的抑制作用, 可获得更深更快的分子学反应。因此, 国外尝试进行了一系列二代 TKI 的停药试验。日本进行的 DADI 试验^[18], 研究了 63 例达沙替尼作为二线治疗且维持 MR^{4.0}≥1 年后停药的 CML 病例, 在 6, 12, 24 个月时 TFR 分别为 49%, 48%, 44%。ENESTfreedom 试验^[19]和 ENESTOP 试验^[20]是目前较大的二代 TKI 停药试验。这 2 项研究均是对尼洛替尼治疗>2 年且巩固治疗 1 年持续维持 MR^{4.5}(BCR-ABL1^{IS}≤0.003 2%)的 CML 慢性期的患者进行停药试验。ENESTfreedom 试验中 190 例患者使用尼洛替尼作为一线用药, 12, 24 个月时的 TFR 分别为 52.6%和 48.9%。ENESTOP 试验中 126 例患者使用尼洛替尼作为二线用药, 12, 24 个月时的 TFR 分别为 58%和 53%。日本进行的二代尼洛替尼停药试验 STAT2^[21]的入组标准较 ENESTOP 和 ENESTfreedom 更为严格, 研究了 78 例 CML 患者尼洛替尼巩固治疗 2 年后仍维持 DMR 后进入停药

阶段, 中位随访时间 35.4 个月, 复发定义为 MMR 丧失, 12 个月时的 TFR 为 53 例(67.9%)。ELN 基金会和法国肿瘤研究所资助的欧洲多中心研究 EURO-SKI^[22]是目前规模最大的 TKI 停药研究, 其研究了 755 名任何类型 TKI 治疗>3 年且 DMR>1 年的 CML 患者, 中位随访时间 27 个月, 在 6, 24 个月的 TFR 分别为 61%, 50%。结果见表 1。

以上临床研究表明, TKI 第 1 次停药后复发再次使用相同或者更换 TKI 治疗后, 绝大多数患者能够重新获得深度分子学缓解。Legros 等^[23]对第 1 次停药试验研究失败的 CML 患者进行第 2 次停药试验(RE-STIM)。这些患者第 2 次停药尝试前 MR^{4.5}中位持续时间为 25 个月, TKI 再次治疗类型包括 50 例使用伊马替尼、7 例选择达沙替尼、13 例使用尼洛替尼。该研究在 6, 12, 24, 36 个月的 TFR 分别为 66%, 48%, 42%, 35%。很明显, RE-STIM 不如第 1 次停药试验成功。但是, 第 1 次停药尝试失败, 也不能排除 RE-STIM 尝试成功的可能。相似的是 RE-STIM 的大部分患者也是早期复发(<6 个月), 没有出现疾病进展甚至疾病本身相关的死亡。

1.2 国内 TKI 停药研究

国家自然科学基金赞助的 TKI 停药试验^[24]研究了 22 例 CML 患者(慢性期 20 例, 加速期 2 例), IM 治疗>3 年或者换 2 代治疗>1 年, 且获得完全分子学缓解(complete molecular response, CMR)>1 年。有 45.5%的 CML 患者复发, 其中 7 名早期复发(<6 个月)。6 例患者复发后重新开始 TKI 治疗全部恢复 MMR, 平均 MMR 时间为 5.33 个月(3~9 个月)。目前国内关于 TKI 治疗 CML 的停药临床研究较少, 该研究中相对较低的复发率也可能归因于观察期较短, 纳入研究对象较少及纳入标准相对较为严格。

表 1 酪氨酸激酶抑制剂停药试验

Tab. 1 Discontinuation trials of tyrosine kinase inhibitor

研究	病例数	治疗情况	中位治疗时间	入组标准	复发标准	无治疗缓解率
STIM1	100	伊马替尼	>3 年	MR4.5	CMR 丧失	38%(60 个月)
TWISTER	40	伊马替尼	>3 年	MR4.5	MMR 丧失	47.1%(24 个月)
ISAV	108	伊马替尼	>3 年	MR4 或 MR4.5	MMR 丧失	48.1%(36 个月)
JALSG-STIM213	68	伊马替尼	>3 年	DMR>2 年	MMR 丧失	64.6%(36 个月)
DOMEST	99	伊马替尼	>3 年	MR4>2 年	MMR 丧失	64%(24 个月)
DADI	63	达沙替尼作为二线治疗	>3 年	MR4>1 年	MR4 丧失	44%(36 个月)
ENESTfreedom	190	尼洛替尼作为一线治疗	>2 年	MR4.5>1 年	MMR 丧失	48.9%(24 个月)
ENESTOP	126	尼洛替尼作为二线治疗	>2 年	MR4.5>1 年	MR4 丧失	53%(24 个月)
STAT2	78	尼洛替尼作为巩固治疗	>2 年	DMR	MMR 丧失	67.9%(12 个月)
EURO-SKI	755	任何类型 TKI	>3 年	MR4>1 年	MMR 丧失	50%(24 个月)

2 停药后不良事件

长期 TKI 的治疗有一系列的不良反应^[4,25],意料之外的是 CML 患者停用 TKI 后也出现了短暂的戒断综合征^[20-22],以骨骼、肌肉或者关节疼痛较为常见,主要发生在停药的早期。另外,研究报道了 1 例患者在失去 TFR 反应后发生了 E459G 突变,其对尼洛替尼治疗的敏感性并不知晓^[20]。在 A-STIM^[26]停药研究中报道了 1 例患者停药后失去 MMR 后由 CML 转变为淋巴细胞急性变。值得注意的是,除了以上 2 个特例以外,并没有发现其他入组停药试验的患者发生疾病进展为加速期/急变期(AP/BP),也没有出现 CML 直接导致的死亡。这也就表明深度分子学缓解的 CML 停药的安全性及可行性。

3 停药后的监测

深度分子学缓解是 CML 患者成功停药的前提条件,但是停药后的监测也是至关重要的。国内外的临床研究均表明了绝大多数 CML 停药后出现早期的复发,特别是前 6 个月。因此,停药后 1 年应该高频率的监测 BCR-ABL 基因,尽早发现复发的患者,为停药后复发的患者能够成功停药提供可能。综合考虑减少监测频率以及尽量减少复发监测延迟之间的平衡,为 CML 患者 TFR 建立分子学监测的安全最低监测模型^[27],建议前 6 个月计划监测频率为 2 个月,第 6~12 个月计划监测频率为 3 个月。

除此之外,荧光实时定量聚合酶链式反应(Q-RT-PCR)是目前普遍的检测 BCR-ABL 定量的技术,但它有一定的内在局限性,特别是对于低水平定量的患者精确度较差。所以说,即使检测不到 BCR-ABL,也不代表清除了该疾病。但是数字 PCR(dPCR)^[28-29]对于微小残留病变更为精确,灵敏度更高,其检测下限可以达到 0.001%,显示出 dPCR 在定量核酸检测方面比实时定量 PCR 具有无可比拟的优势。ISAV 研究^[12]分析也表明 dPCR 结果也和复发相关。因此,获得深度分子学反应的 CML 患者停用 TKI 治疗后除了高频率的监测外,还应该采用 dPCR 技术监测 BCR-ABL 基因。

4 影响 TFR 的因素

许多的临床研究单变量分析表明^[9-14,18],性别、年龄、诊断时 Socal 评分、既往干扰素治疗、TKI 治疗持续时间、TKI 类型、深度分子学缓解持续时间等因素对于 TKI 治疗 CML 成功停药的影响

不尽一致。但是,患有 e14a2 转录本的 CML 患者^[30]有更高的可能获得 TFR。这可能与患有 e14a2 转录本的患者比 e13a2 转录本^[31-32]能够获得更早、更深的分子学反应有关。

对于大部分深度分子学缓解患者能够成功停药背后的机制也是不为人知。目前关于深度分子学缓解的 CML 能够成功停药有 2 种说法:白血病干细胞、免疫调控机制。CML 干细胞群是独立于 BCR-ABL 癌基因活性而存在的,因此 TKI 有助于减少 BCR-ABL 阳性 CML 干细胞,但根除 CML 干细胞是困难的,大多数患者治疗有效的患者多年后仍然能够检测出微小残留病灶,提示存在静止期的白血病干细胞,其持久性可能是由外源激活的 JAK1-STAT3 信号传导通路介导的,这可能也是 CML 复发的原因^[33-35]。我国研究^[24]表明,TKI 停药后复发的 CML 慢性期的患者 LSCs 衍生的微泡中 BCR-ABL 是持续升高的,这也就意味着微泡中 BCR-ABL 可能是影响 TFR 的重要因素。也就是说,停药后复发主要取决于白血病干细胞的功能,而不是数目。但是我国这项研究对象较少,有待进一步研究证实。

TKI^[36]除了对酪氨酸激酶有抑制作用,还有助于恢复免疫细胞功能,从而对 CML 进行免疫调控。自然杀伤细胞(NK 细胞)^[37]有免疫监视作用,是抗肿瘤免疫的一部分,从而对 CML 进行免疫调控。1 项前瞻性研究表明^[38]成熟 NK 细胞的比例增加具有更高维持 TFR 的可能,幼稚 NK 细胞比例的增加可能与复发有关,DADI 试验^[18]也得到了类似的结论。另外,也有研究表明^[39]高水平的 CD86⁺浆细胞样树突状细胞(CD86⁺pDC)与停药后复发有关,低水平的 CD86⁺pDC 可能可以预测 TFR。也就是说,成熟 NK 细胞、CD86⁺浆细胞样树突状细胞均与成功停药有一定的关系。

5 总结与展望

众所周知 TKI 也广泛应用于实体肿瘤,但是并没有发现关于 TKI 在实体肿瘤中疾病治疗缓解并成功停药的报道,这可能与实体肿瘤的发病机制复杂、病程进展快、死亡高等因素有关。另外,CML 患者相比于实体肿瘤,自然病程相对较长,绝大多数患者发病时处于慢性期,TKI 靶向治疗疗效显著,这也为 CML 患者能够停药的提供了机会。

CML 是常见的血液系统的恶性肿瘤,TKI 的

出现给广大 CML 患者带了长期生存的希望。近年来许多临床研究表明, 大多数获得深度分子学缓解的 CML 患者停用 TKI 的可行性及安全性。同时, 停药后复发的 CML 患者仍然对 TKI 治疗有最佳反应, 绝大多数患者没有发现耐药、激酶区突变等情况的发生, 甚至能够再次成功停药。因此, 可以尝试对于 TKI 治疗>3 年, 持续深度分子学缓解>2 年的 CML 尝试进行停药试验, 并采用 dPCR 技术高频监测 BCR-ABL 基因, 及时发现分子学复发, 最大程度降低疾病进展的风险, 为第 2 次成功停药提供可能。但是, 目前 CML 停药的临床研究随访时间相对较短, 远期停药后是否能够维持 TFR 有待时间来验证。同时, 确定停药的时机及目标人群, 将 TFR 策略由临床试验转变为临床实践, 还有很长的路要走。笔者坚信在未来 CML 达到 TFR, 实现“临床治愈”终将成为可能。

REFERENCES

- [1] RADICH J P, DEININGER M, ABBOUD C N, et al. Chronic myeloid leukemia, version 1.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(9): 1108-1135.
- [2] 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.
- [3] CHEN K K, DU T F, WU K S, et al. First-line treatment strategies for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: A network meta-analysis [J]. Cancer Manag Res, 2018(10): 3891-3910.
- [4] KENNEDY J A, HOBBS G. Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic-phase CML: Strategies for frontline decision-making [J]. Curr Hematol Malig Rep, 2018, 13(3): 202-211.
- [5] OTA S, MATSUKAWA T, YAMAMOTO S, et al. Severe adverse events by tyrosine kinase inhibitors decrease survival rates in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia [J]. Eur J Haematol, 2018, 101(1): 95-105.
- [6] CALDEMEYER L, DUGAN M, EDWARDS J, et al. Long-term side effects of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia [J]. Curr Hematol Malig Rep, 2016, 11(2): 71-79.
- [7] BOWER H, BJÖRKHOLM M, DICKMAN P W, et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(24): 2851-2857.
- [8] GORA-TYBOR J, SACHA T, WĄCŁAW J, et al. Comorbidity burden and use of concomitant medications at CML diagnosis: A retrospective analysis of 527 patients from the Polish adult leukemia group registry [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2018, 18(7): e283-e285.
- [9] MAHON F X, RÉA 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] TAKAHASHI N, TAUCHI T, KITAMURA K, et al. Deeper molecular response is a predictive factor for treatment-free remission after imatinib discontinuation in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: The JALSG-STIM213 study [J]. Int J Hematol, 2018, 107(2): 185-193.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] SACHA T, SAGLIO G. Nilotinib in the treatment of chronic myeloid leukemia [J]. Future Oncol, 2019, 15(9): 953-965.
- [17] KIZAKI M, TAKAHASHI N, IRIYAMA N, et al. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia over a 5-year period: Results from the Japanese registry obtained by the New TARGET system [J]. Int J Hematol, 2019, 109(4): 426-439.
- [18] 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.
- [19] ROSS D M, MASSZI T, GÓMEZ 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.
- [20] 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.
- [21] TAKAHASHI N, NISHIWAKI K, NAKASEKO C, et al. Treatment-free remission after two-year consolidation therapy with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia: STAT2 trial in Japan [J]. Haematologica, 2018, 103(11): 1835-1842.
- [22] SAUSSELE S, RICHTER J, GUILHOT J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): A prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(6): 747-757.
- [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] LI Q, ZHONG Z D, ZENG C, et al. A clinical observation of

- Chinese chronic myelogenous leukemia patients after discontinuation of tyrosine kinase inhibitors [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(36): 58234-58243.
- [25] MANUPRASAD A, GANESAN P, GANESAN T S, et al. Experience with the use of nilotinib in Indian patients [J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2018, 34(3): 443-447.
- [26] 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.
- [27] SHANMUGANATHAN N, BRALEY J A, YONG A S M, et al. Modeling the safe minimum frequency of molecular monitoring for CML patients attempting treatment-free remission [J]. *Blood*, 2019, 134(1): 85-89.
- [28] JENNINGS L J, GEORGE D, CZECH J, et al. Detection and quantification of BCR-ABL1 fusion transcripts by droplet digital PCR [J]. *J Mol Diagn*, 2014, 16(2): 174-179.
- [29] BERNARDI S, MALAGOLA M, ZANAGLIO C, et al. Digital PCR improves the quantitation of DMR and the selection of CML candidates to TKIs discontinuation [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(5): 2041-2055.
- [30] CLAUDIANI S, APPERLEY J F, GALE R P, et al. E14a2 BCR-ABL1 transcript is associated with a higher rate of treatment-free remission in individuals with chronic myeloid leukemia after stopping tyrosine kinase inhibitor therapy [J]. *Haematologica*, 2017, 102(8): e297-e299.
- [31] CASTAGNETTI F, GUGLIOTTA G, BRECCIA M, et al. The BCR-ABL1 transcript type influences response and outcome in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(8): 797-805.
- [32] D'ADDA M, FARINA M, SCHIEPPATI F, et al. The e13a2 BCR-ABL transcript negatively affects sustained deep molecular response and the achievement of treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia who receive tyrosine kinase inhibitors [J]. *Cancer*, 2019, 125(10): 1674-1682.
- [33] BOCCHIA M, SICURANZA A, ABRUZZESE E, et al. Residual peripheral blood CD26+ leukemic stem cells in chronic myeloid leukemia patients during TKI therapy and during treatment-free remission [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 194.
- [34] SHAH M, BHATIA R. Preservation of quiescent chronic myelogenous leukemia stem cells by the bone marrow microenvironment [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1100: 97-110.
- [35] KUEPPER M K, BÜTOW M, HERRMANN O, et al. Stem cell persistence in CML is mediated by extrinsically activated JAK1-STAT3 signaling [J]. *Leukemia*, 2019, 33(8): 1964-1977.
- [36] HUGHES A, YONG A S M. Immune effector recovery in chronic myeloid leukemia and treatment-free remission [J]. *Front Immunol*, 2017(8): 469.
- [37] TOUBERT A, TURHAN A, GUERCI-BRESLER A, et al. NK cells: a major role in the antitumoral immunomodulation in CML [J]. *Med Sci*, 2018, 34(6/7): 540-546.
- [38] ILANDER M, OLSSON-STRÖMBERG U, SCHLUMS 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.
- [39] SCHUTZ C, INSELMANN S, SAUSSELE S, et al. Expression of the CTLA-4 ligand CD86 on plasmacytoid dendritic cells (pDC) predicts risk of disease recurrence after treatment discontinuation in CML [J]. *Leukemia*, 2017, 31(4): 829-836.

收稿日期: 2019-06-08

(本文责编: 蔡珊珊)