

- [4] WANG YY,ZHANG W,QIAN S,et al. The effect of locoregional transarterial infusion chemotherapy on liver metastasis after gastric cancer resection[J]. J Int Med Res,2012,40(3):1141-1148.
- [5] 郑琳,黎海亮,郭晨阳,等. FOLFOX 方案肝动脉化疗栓塞并留管灌注联合替吉奥治疗胃癌术后肝转移的临床疗效评价[J]. 疑难病杂志,2013,12(2):117-119.
- [6] 李慧,江旭,杨朝爱,等. 改良 XELOX 方案治疗胃肠道腺癌伴肝转移的临床研究[J]. 中国医药导报,2014,11(30):37-41.
- [7] 卢桂龙,任庆云. 肝动脉化疗栓塞术与化疗灌注治疗肝转移癌的疗效比较[J]. 医学临床研究,2015,32(9):1668-1670,1673.
- [8] RIBEIRO HS,COSTA WL JR,DINIZ AL,et al. Extended preoperative chemotherapy, extent of liver resection and blood transfusion are predictive factors of liver failure following resection of colorectal liver metastasis[J]. Eur J Surg Oncol,2013,39(4):380-385.
- [9] HSU HC,CHOU WC,SHEN WC,et al. Efficacy of postoperative oxaliplatin-or irinotecan-based chemotherapy after curative resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer[J]. Anticancer Res,2013,33(8):3317-3325.
- [10] 肖宇,马力文,曹宝山,等. 肝动脉灌注化疗联合 XELOX 方案治疗胃肠道恶性肿瘤肝转移的疗效及安全性分析[J]. 中国微创外科杂志,2016,16(1):5-8.
- [11] 李慧,江旭,杨朝爱,等. 改良 XELOX 方案治疗结肠癌伴肝转移的临床研究[J]. 实用放射学杂志,2015,30(9):1506-1510.
- [12] 王韵,李宇红. 肝动脉灌注在结肠癌肝转移治疗中的应用现状及前景[J]. 中国肿瘤临床,2015,42(20):997-1001.
- [13] 唐仪,杨厚林,吴少杰,等. 肝动脉置管化疗栓塞在不可切除结肠癌肝转移的临床疗效评价[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2014,8(3):426-429. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 1674-0785. 2014. 03. 015.
- [14] 李慧. 改良 XELOX 方案治疗胃癌、结肠癌肝转移的临床研究[D]. 上海:第二军医大学,2014.
- [15] 李慧,江旭,杨继金,等. 改良 XELOX 方案治疗胃癌伴肝转移[J]. 西部医学,2016,28(4):520-523.
- [16] 关宇,刘占兵,汪欣,等. 136 例 H1、H2 级胃癌肝转移患者的预后影响因素分析[J]. 解放军医学杂志,2016,41(4):312-316.
- [17] 冉文华,王子卫. 结肠癌肝转移转化治疗研究进展[J]. 重庆医学,2013,42(9):1069-1072.
- [18] 张晓前,苑天文. 洛铂与顺铂联合氟尿嘧啶在胃肠道肿瘤肝转移介入治疗中的比较分析[J]. 中国药物与临床,2016,16(6):902-905.
- [19] 解华,刘宏杰,李凌云,等. 全身化疗联合肝动脉栓塞灌注化疗治疗乳腺癌肝转移的效果[J]. 蚌埠医学院学报,2016,41(11):1474-1477.
- [20] 马友龙,郑海燕,祁海艳. 多西紫杉醇联合方案经动脉介入治疗结肠癌肝转移的临床研究[J]. 中国现代医学杂志,2015,25(33):65-70.
- [21] 刘凯,夏进东,金川连,等. 射频消融术对转移性肝癌的近期疗效价值研究[J]. 河北医学,2016,22(10):1674-1676.
- [22] 邢宝才,徐达. 结肠癌肝转移的临床研究进展[J]. 中华肿瘤杂志,2015,37(9):659-663.

(收稿日期:2017-03-23,修回日期:2017-05-02)

doi:10. 3969/j. issn. 1009-6469. 2019. 02. 036

◇药物与临床◇

伊马替尼治疗儿童慢性粒细胞白血病发生急淋变 2 例报告及文献复习

王亮¹,刘洪军¹,李春¹,王坤¹,孙自敏²作者单位:¹ 安徽省肿瘤医院儿童血液科,安徽 合肥 230001;² 安徽省立医院血液科,安徽 合肥 230001

通信作者:刘洪军,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为儿童血液肿瘤,E-mail:512835444@qq. com

摘要:目的 探讨伊马替尼治疗儿童慢性粒细胞白血病(CML)过程中发生急淋变的治疗经验。方法 纳入安徽省肿瘤医院2015年8月及2016年6月收住的2例儿童CML口服伊马替尼治疗过程中发生急淋变病人,统计达到血液学反应(CHR)时间、定期复查骨髓细胞学及融合基因、染色体。确定儿童CML急淋变后予以“达沙替尼+改良VDLP”方案化疗,骨髓缓解后积极行异基因造血干细胞移植(HSCT)。结果 2例病人分别于口服伊马替尼后第18天及第33天达到CHR,1年后Ph染色体均未转阴,且发生急淋变。确定儿童CML急淋变后予以“达沙替尼+改良VDLP”方案化疗,骨髓均得到缓解,2例HSCT均顺利完成。结论 伊马替尼治疗儿童CML过程中发生急淋变后,予以改用达沙替尼及改良VDLP方案化疗,并予以HSCT,患儿预后良好。

关键词:慢性粒细胞白血病; 儿童; 急性变; 伊马替尼

Imatinib for the treatment of 2 children with acute lymphocytic blast crisis of chronic myelogenous leukemia: case report and literature review

WANG Liang¹, LIU Hongjun¹, LI Chun¹, WANG Shen¹, SUN Zimin²Author Affiliations:¹Department of Pediatric Hematology, Anhui Provincial Cancer Hospital, Hefei, Anhui 230001, China;²Department of Hematology, Anhui Provincial Hospital, Hefei, Anhui 230001, China

Abstract: Objective To investigate the experience in treating children with chronic myelogenous leukemia (CML) with Imatinib.

Methods Two children with acute lymphocytic blast crisis of CML treated with oral Imatinib were included in the study, who were admitted to Department of Pediatric Hematology, Anhui Provincial Cancer Hospital from August 2015 to June 2016. The hematological response (CHR) time was counted, and the bone marrow cytology, fusion genes and chromosomes were reviewed regularly. Children with CML were determined to receive chemotherapy with "Dasatinib + modified VDLP" regimen after acute lymphocytic blast crisis, and to actively undergo allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) after bone marrow remission. **Results** The two patients reached CHR on the 18th day and the 33rd day after the oral administration of Imatinib, respectively. After 1 year, the Ph chromosome did not turn negative, and the patients developed acute lymphocytic blast crisis. After the determination of acute lymphocytic blast crisis in children with CML, chemotherapy with "Dasatinib + modified VDLP" regimen was given, and the bone marrow was relieved, and both cases of HSCT were successfully completed. **Conclusions** After acute lymphocytic blast crisis occurred during Imatinib treatment of children with CML, Dasatinib and modified VDLP chemotherapy were used, and HSCT was given. The prognosis of the children was good.

Key words: Chronic myelogenous leukemia (CML); Child; Lymphocytic blast crisis; Imatinib

慢性粒细胞白血病(CML)是一种获得性造血干细胞恶性克隆性疾病,根据临床进展可分为慢性期(CML-CP)、加速期(CML-AP)和急性期(CML-BP)。一旦发生急变,进入终末期,病人中位生存期仅3~6个月。现对安徽省肿瘤医院儿童血液科收治的2例CML病人进行分析,旨在探讨CML各期转变临床特点,伊马替尼对BCR-ABL融合基因的疗效和副反应以及“达沙替尼+改良VDLP方案化疗”治疗CML-BP的临床疗效。

1 临床资料及治疗经过

例1:男,13岁。2015年8月系发现“左上臂包块伴面黄、乏力20余天”就诊安徽省肿瘤医院。入院20余天前患儿左上臂出现包块,有压痛,伴有面色发黄,患儿自诉乏力,无发热,当地诊所予以抗感染治疗后包块消退。约四五天后脚踝再次出现包块,伴有压痛,有低热,口服消炎药数天后包块消退。后查血常规提示白细胞极高[白细胞计数(WBC) $504 \times 10^9/L$,中性粒细胞占比(N%) 0.958 6],肝脾大,为进一步诊治就诊于我科。入院查体:贫血貌,全身浅表淋巴结未及肿大,胸骨无压痛,双肺呼吸音清,无干、湿性啰音,腹软,肝肋缘下3 cm,脾脐下5 cm,未过中线,质硬,双下肢无浮肿。辅检:血常规:WBC $392.9 \times 10^9/L$,血红蛋白(HGB) 79 g/L,血小板(PLT) $695 \times 10^9/L$ 。腹腔B超:肝肋下33 mm,脾脏厚59 mm,下缘达盆腔,右侧缘达腹中线。骨髓细胞学(BM):骨髓增生极度活跃,粒:红=98.5:1,粒系98.5%,嗜酸性粒细胞3.5%,嗜碱性粒细胞(BASO) 1.0%,红系1.0%,巨核细胞9 998个,血小板聚集分布,慢粒骨髓象。染色体:46,XY,t(9;22)(q34;q11)。融合基因(42种):BCR-ABL P210 阳性。BCR-ABL基因定量聚合酶链式反应(PCR):BCR-ABL 52 429, ABL 3 041 719, BCR-

ABL/ABL 2%。确诊CML-CP,给予羟基脲,别嘌醇、水化、碱化预防高尿酸血症,同时予以口服伊马替尼300 mg,每天1次。患儿起初有轻微呕吐,食欲不振,10余天后基本消失,患儿白细胞、血小板逐渐下降,脾脏逐渐回缩,治疗18 d后复查血常规:WBC $4.32 \times 10^9/L$,PLT $309 \times 10^9/L$,BASO 0.03 $\times 10^9/L$,达到血液学反应(CHR)。第3个月BM:骨髓增生明显活跃,粒系65.5%,红系19.5%,巨核细胞402个,血小板聚集分布。BCR-ABL基因定量PCR:BCR-ABL 32 532, ABL 813 311, BCR-ABL/ABL 4%。疗效理想。第4个月BM:骨髓增生活跃,粒系29%,红系58%,巨核细胞356,血小板聚集分布。BCR-ABL定量PCR:BCR-ABL 53 728, ABL 45 456, BCR-ABL/ABL 118.20%(期间患儿未自行停药)。提示治疗失败,调整伊马替尼剂量为400 mg,每天1次。第7个月BCR-ABL定量PCR:BCR-ABL 128 495, ABL 329 239 BCR-ABL/ABL 39.03%。第12个月血常规WBC $18 \times 10^9/L$,PLT $18 \times 10^9/L$;BM:骨髓增生活跃,原始细胞14.5%分布不均,POX 1%阳性,粒系29.5%,红系20%,巨核细胞83个,血小板聚集分布,慢粒加速期骨髓象。BCR-ABL定量PCR:BCR-ABL 40 223, ABL 349 342, BCR-ABL/ABL 11.51%,见表1。第7个月及第12个月仍提示失败且进入CML-AP。停用伊马替尼,改为达沙替尼,100 mg,口服,每天1次。治疗第13个月血常规提示:WBC $4.35 \times 10^9/L$,PLT $13 \times 10^9/L$;BM:慢粒急淋变骨髓象,骨髓增生明显活跃,淋巴细胞异常增生99.0%,原幼淋93.0%,粒系增生减低幼粒未见,红系增生减低幼稚红细胞1.0%,巨核细胞31个,血小板少。提示进入CML-BP,免疫分型:恶性B系幼稚细胞。

例2:男,12岁。2016年6月系“右脚趾疼痛2

d, 血象异常半天”就诊安徽省肿瘤医院。入院 2 d 前患儿无明显诱因下出现右侧脚趾疼痛, 余无不适, 外院就诊, 血常规异常 (WBC $99 \times 10^9/L$, N% 0.958 6, PLT $2\ 036 \times 10^9/L$), 遂转入我科。入院查体: 双侧颈部可触及大小不等肿大淋巴结, 花生米大小, 质地中等, 活动度可, 与周围组织无粘连, 无触痛, 咽无充血, 扁桃体 II 度肿大, 无疱疹、脓性分泌物, 双肺呼吸音清, 无干、湿性啰音, 肝肋下未及, 脾肋下约 2 cm, 质地偏硬, 右脚趾压痛, 四肢无浮肿。辅检: 血常规: WBC $90.01 \times 10^9/L$, PLT $1\ 960 \times 10^9/L$ 。外周血 (DC): N% 0.62, 淋巴细胞 14.0%, 单核 5.0%, 嗜酸性粒细胞 1.0%, 嗜碱性粒细胞 10.0%, 原幼样细胞 3%, 幼稚粒细胞 5%, 偶见幼红细胞 (计数 100 个细胞)。腹腔 B 超: 肝肋下 0 mm, 脾脏厚 40 mm, 肋下 48 mm。BM: 骨髓增生活跃, 粒: 红 = 93.50:1, 粒系占有核细胞 93.5% 左右, 以中晚幼粒为主, 红系占有核细胞 1.0% 左右, 巨核细胞 141 个, 慢粒骨髓象。融合基因 (42 种): BCR/ABL P210 阳性。染色体: 46, XY, t(9;22)(q34;q11)。确诊 CML-CP, 给予羟基脲, 别嘌醇、水化、碱化预防高尿酸血症, 同时予以口服伊马替尼 300 mg, 每天 1 次, 患儿亦有轻微呕吐, 可耐受, 数日后消失, 患儿白细胞、血小板下降明显, 脾脏逐渐回缩, 治疗 33 d 后血常规 WBC $2.86 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 (NEC) $0.96 \times 10^9/L$, HGB 85 g/L, PLT $13 \times 10^9/L$, BASO $0.01 \times 10^9/L$, 达到 CHR, 但三系下降明显, 予以积极输注血小板替代治疗, 同时调整伊马替尼剂量为 200 mg, 每天 1 次。第 4 个月 BM: 骨髓有核细胞增生极度减低, 粒: 红 = 5.6:1, 粒系 28%, NEC 为主, 红系 5%, 未见巨核细胞, 血小板聚集分布, 外周血成熟淋巴细胞明显增多。BCR-ABL 定量 PCR: BCR-ABL 116, ABL 51 601, BCR-ABL/ABL 0.22%。染色体: 46, XY。疗效良好。第 12 个月血常规: WBC $11.93 \times 10^9/L$, PLT $34 \times 10^9/L$; BM: 骨髓增生极度活跃, 粒: 红 = 9:1, 原始细胞 48%, 粒系 24%, 红系 8%, 巨核细胞 34 个, 血小板聚集分布。BCR-ABL 定量 PCR: BCR-ABL 827 155, ABL 1 224 843, BCR-ABL/ABL 67.53%, 见表 1。染色体: 46, XY, t(9;22)(q34;q11) [6] / 46, XY [4]。提示治疗失败且进入 CML-BP。停用伊马替尼, 改为达沙替尼, 100 mg, 口服, 每天 1 次。治疗第 12.5 个月 BM: 慢粒急淋变骨髓象, 骨髓增生极度活跃, 粒: 红 = 1.45:1, 淋巴系异常增生, 86.0%, 原幼淋 84.0%, 粒、红系增生受抑, 分别为 8.0%、5.5%, 未见巨核细胞, 血小板少见。免疫分型: 恶性 B 系

幼稚细胞。

2 例患儿排除化疗禁忌后, 均予以积极行“改良 VDLP 方案”化疗 (泼尼松, $60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 口服, d1~7; 地塞米松 $6 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 口服, d8~28, d29 起每 2 d 减半量, 1 周内减停); 长春地辛, $3 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 静脉注射, d8、d15、d22、d29; 吡柔比星, $25 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 静脉滴注, d8、d15; 培门冬酶, $2\ 500 \text{ U} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 肌肉注射, d10、d20)。泼尼松诱导试验良好, 第 19、33 天 BM 及 MRD 均提示原发病缓解良好。化疗期间均行 4 次腰穿 + 鞘注治疗, 无中枢神经系统白血病诊断依据, 化疗过程顺利。缓解后积极行异基因造血干细胞移植 (HSCT)。

表 1 伊马替尼对 BCR-ABL 的疗效 (按数值标准化计)

病例	项目	初始	3 个月	4 个月	7 个月	12 个月
病人 1	BCR-ABL	52 429	32 532	53 728	128 495	40 223
	ABL	3 041 719	813 311	45 456	329 239	349 342
	BCR/ABL 比值/%	2.00	4.00	118.20	39.03	11.51
病人 2	BCR-ABL	33 157	—	116	—	827 155
	ABL	2 476 280	—	51 601	—	1 224 843
	BCR/ABL 比值/%	1.00	—	0.22	—	67.53

注: “—”表示因各种因素患儿未按期复查, 故无数据

2 讨论

CML 发病的核心是 BCR-ABL 融合基因, 编码一种具有酪氨酸激酶活性的融合蛋白, 诱导细胞恶性转化和增殖, 抑制细胞凋亡^[1-2]。根据美国 SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) 监测结果, 美国 CML 的年发病率为 1.75/10 万, 其发病率随年龄的增加而增加, 儿童 CML 占儿童初发白血病的 2%~3%^[3]。儿童发病年龄多在 4 岁以上, 男孩多见, 约 92% 患儿处于慢性期^[4]。

基因靶向治疗将疾病治疗带入新高度, 具有代表性的酪氨酸抑制剂 (TKI) 早在 2001 年即应用于成人 CML, 儿童 CML 亦取得了令人满意的疗效^[5-9], 已纳入 CML 治疗指南的一线药物。国内有报道伊马替尼治疗 CML 151 例, 中位治疗时间 21.5 (6~78) 个月, 慢性期病人累积获得 CHR、主要细胞遗传学缓解 (MCyR)、完全细胞遗传学缓解 (CCyR) 和完全分子学缓解 (CMoR) 率分别为 98.9%、82.6%、76.1% 和 29.3%, 儿童 CML 应用伊马替尼临床资料较少, 在已报道的文献 [7-9] 中均无明显不良反应, 2 个月内均达到 CHR。本研究中, 2 例分

别在口服伊马替尼 18 d 及 33 d 后达到 CHR, 治疗有效, 但均在治疗后 1 年左右疾病进展为 BP 期, 治疗失败, 其中病例 1 和病例 2 分别于第 4 个月及第 12 个月检测到 ABL 激酶区存在突变异常, 突变区均为 P-loop 区。提示 ABL 激酶的突变预示儿童 CML 口服伊马替尼失效, 对 CML 急性变有早期提示意义。

伊马替尼口服耐受性好^[10], 本研究中均出现可耐受的轻微呕吐、食欲不振反应, 肝肾功能正常。病例 2 出现Ⅱ级白细胞、中性粒细胞减少, Ⅱ级贫血, Ⅳ级血小板减少, 给予伊马替尼减量口服后好转。另有研究显示 TKI 可影响儿童骨骼生长, 扰乱生长激素/胰岛素样生长因子轴, 对青春期前儿童影响尤为明显^[10-18]。

伊马替尼是第一代 TKI, 第二代有达沙替尼、尼洛替尼, 在一代 TKI 治疗反应失败时推荐更换二代 TKI 药物, 与伊马替尼相比, 二代药物可以更快地诱导细胞遗传学和分子学反应, 但缺少临床依据。现临床中主要应用达沙替尼较多, 本研究中 2 例在伊马替尼失效后均改为达沙替尼, 均无不良反应。在达沙替尼联合改良 VDLP 方案再诱导化疗后, 患儿均得到骨髓缓解, 为造血干细胞移植提供有效的桥接治疗。

CML 患儿在 CML-CP 或 CML-AP 期, TKI 推荐为一线药物, 当处于 CML-BP 期, 推荐第二代 TKI 联合改良 VDLP 化疗, 为异基因造血干细胞移植做好准备。CML 急性变多转变为急性髓细胞白血病, 但本文 2 例患儿均转变为急性淋巴细胞白血病, 与相关报道有差异, 可能因研究样本少, 与相关报道有差异。至 2017 年 2 月, 2 例患儿均已顺利完成造血干细胞移植, 定期门诊随访中。目前国内对 TKI 治疗儿童 CML 仍缺乏大样本临床观察, 对骨骼发育影响、耐药机制及 ABL 激酶突变意义仍需深入研究, 且有待进一步观察造血干细胞移植后的远期疗效。

参考文献

- [1] BACCARANI M, DEININGER MW, ROSTI G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia;2013[J]. Blood,2013,122(6):872-884.
- [2] NCCN. Clinical practice guideline in oncology chronic myelogenous leukemia (Version 1) [EB/OL]. [2015-07-01] http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- [3] CHEN Y, WANG H, KANTARJIAN H, et al. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975 to 2009[J]. Leuk Lymphoma,2013,54(7):1411-1417.
- [4] MILLOT F, BARUCHEL A, GUILHOT J, et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the french national phase IV trial[J]. J Clin Oncol,2011,29(20):2827-2832.
- [5] WANG AH, WANG L, YOU JH, et al. Efficacy and safety of imatinib in treatment of 151 chronic myeloid leukemia patients[J]. Chin J Hematol,2008,29(1):13-17.
- [6] O'BRIEN SG, GUILHOT F, LARSON RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. New England Journal of Medicine,2003,348(11):994-1004.
- [7] 陆爱东, 张乐萍, 刘桂兰. 酪氨酸激酶抑制剂 STI571 治疗儿童慢性粒细胞白血病一例[J]. 中华儿科杂志, 2002, 40(10):607.
- [8] 佟莉贞, 赵玉红. 伊马替尼治疗儿童慢性粒细胞白血病二例[J]. 中华血液学杂志,2005,26(1):5.
- [9] 余素明, 李艳华, 徐飞, 等. 格列卫治疗儿童慢性粒细胞白血病加速期 1 例[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2008, 13(3):130-131.
- [10] GURREA SALAS D, GLAUCHE I, TAUER JT, et al. Can prognostic scoring systems for chronic myeloid leukemia as established in adults be applied to pediatric patients[J]. Ann Hematol,2015,94(8):1363-1371.
- [11] KRUMBHOLZ M, KARL M, TAUER JT, et al. Genomic BCR-ABL1 breakpoints in pediatric chronic myeloid leukemia[J]. Genes Chromosomes Cancer,2012,51(11):1045-1053.
- [12] BANSAL D, SHAVA U, VARMA N, et al. Imatinib has adverse effect on growth in children with chronic myeloid leukemia[J]. Pediatr Blood Cancer,2012,59(3):481-484.
- [13] MILLOT F, GUILHOT J, BARUCHEL A, et al. Growth deceleration in children treated with imatinib for chronic myeloid leukaemia[J]. Eur J Cancer,2014,50(18):3206-3211.
- [14] JAEGER BA, TAUER JT, ULMER A, et al. Changes in bone metabolic parameters in children with chronic myeloid leukemia on imatinib treatment[J]. Med Sci Monit, 2012, 18(12):CR721-CR728.
- [15] SHIMA H, TOKUYAMA M, TANIZAWA A, et al. Distinct impact of imatinib on growth at prepubertal and pubertal ages of children with chronic myeloid leukemia[J]. J Pediatr, 2011, 159(4):676-681.
- [16] MILLOT F, GUILHOT J, NELKEN B, et al. Imatinib mesylate is effective in children with chronic myelogenous leukemia in late chronic and advanced phase and in relapse after stem cell transplantation[J]. Leukemia,2006,20(2):187-192.
- [17] MILLOT F, BARUCHEL A, GUILHOT J, et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the French national phase IV trial[J]. J Clin Oncol,2011,29(20):2827-2832.
- [18] MARANGON E, CITTERIO M, SALA F, et al. Pharmacokinetic profile of imatinib mesylate and N-desmethyl-imatinib (CGP 74588) in children with newly diagnosed Ph + acute leukemias[J]. Cancer Chemother Pharmacol,2009,63(3):563-566.

(收稿日期:2017-03-01,修回日期:2017-05-18)