

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.11.030

酪氨酸激酶抑制剂治疗慢性粒细胞白血病患儿的进展与展望

张 欢 综述,马洪刚[△]审校

辽宁省沈阳市儿童医院检验科,辽宁沈阳 110032

摘 要:慢性髓细胞性白血病(CML)在儿童中相对罕见,由于缺乏 CML 患儿特有的数据,CML 患儿的诊疗基本遵循成年 CML 患者的指南。与成年患者相比,患儿可能表现出更具侵袭性的疾病特征。酪氨酸激酶抑制剂(TKI)在 CML 患儿中表现出良好的疗效和安全性,是治疗 CML 患儿的一线选择。该文对 CML 患儿的主要生物学和临床特征、预后评分、TKI 选择、疗效、对生长发育的影响及 TKI 停药的研究进展进行综述。与成年 CML 患者相比,CML 患儿的 TKI 选择仍需要探讨。CML 患儿处于特殊的成长时期,在治疗过程中应关注长期服药对患儿生长发育的影响。在 CML 患儿中,TKI 停药研究数据很少,需要进行大样本、前瞻性研究。目前,对 CML 患儿的治疗方案还没有达成明确的共识,优化 TKI 治疗策略、寻找新型治疗药物和联合用药是治疗 CML 患儿的新方向。

关键词:儿童; 慢性粒细胞白血病; 酪氨酸激酶抑制剂; 治疗; 停药

中图法分类号:R725.5;R733.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)11-1660-05

Progress and prospect of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of children with chronic myeloid leukemia

ZHANG Huan,MA Honggang[△]

Department of Clinical Laboratory,Shenyang Children's Hospital,Shenyang,
Liaoning 110032,China

Abstract:Chronic myeloid leukemia (CML) is relatively rare in children. Due to the lack of data specific to children with CML, the management of children with CML generally follows the guidelines for adult CML patients. Children may exhibit more aggressive features of the disease compared to adult patients. Tyrosine kinase inhibitors (TKI) have shown good efficacy and safety in children with CML, and its are the first-line choice for the treatment of CML children. This article reviews the main biological and clinical characteristics, prognostic scores, TKI selection, efficacy, effects on growth and development and TKI discontinuation in children with CML. TKI selection in children with CML compared to adult CML patients still needs to be explored. Children with CML are in a special growth period, and attention should be paid to the effects of long-term medication on the growth and development of children in the course of treatment. In children with CML, there are few data on TKI discontinuation studies, and large sample and prospective studies are needed. At present, there is no clear consensus on the treatment of children with CML. Optimizing TKI treatment strategy, searching for new therapeutic drugs and combining drugs are new directions for the treatment of children with CML.

Key words:children; chronic myeloid leukemia; tyrosine kinase inhibitor; treatment; discontinuation of medication

慢性髓细胞性白血病(CML)常被称为慢性粒细胞白血病,其特征是染色体 t(9;22)(q34;q11)形成费城(Ph)染色体和 BCR-ABL1 融合基因。CML 在儿童中相对罕见,占有儿童白血病的 2%~3%,在 18 岁以下的 CML 患儿中,发病的中位年龄为 10~12 岁^[1]。随着酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的出现,TKI 逐渐取代造血干细胞移植治疗成为 CML 的一线治疗方

法^[2]。据报道,无论 TKI 剂量如何,长期接触 TKI 的患儿都有可能出生长延迟、骨代谢改变、甲状腺异常、青春期发育失调,从而影响患儿的生活质量^[3]。如果能尽早停止使用 TKI,实现无治疗缓解,患儿将受益良多。在本文中,笔者将总结对 CML 患儿的主要生物学和临床特征、预后评分、TKI 选择、疗效、对生长发育的影响及 TKI 停药的研究进展。

[△] 通信作者,E-mail:symhg@163.com。

1 CML 患儿与成年患者生物学和临床特征比较

CML 患儿与成年患者不同,通常表现为更具侵袭性的疾病特征即白细胞计数升高,更多处于进展期,脾肿大更明显及更严重的贫血。CML 患儿的 BCR-ABL1 基因的断裂点模式不同于成人,在反转录原件 Alu 重复区域占较高的比例,该断裂点的分布类似于 Ph 染色体阳性的急性淋巴细胞白血病^[4]。有研究报道,29% 的 CML 患儿和成年患者有癌症驱动基因 ASXL1 基因突变,而成年患者的 ASXL1 基因突变比例为 7%~13%^[5]。RNA 测序结果显示,Rho-GT-Pase 途径中的基因表达水平在 CML 患儿中显著下降,但在成年 CML 患者中没有下降^[6]。基因组图谱的差异可能有助于解释 CML 患儿更具侵袭性的临床表现。

2 探索适用于 CML 的预后评分

国际儿童 CML 注册中心的一项研究评估了 4 种预后评分系统[SOKAL 评分、欧洲心脏手术风险评估系统评分、欧洲治疗与预后研究评分和欧洲治疗与预后研究长期生存率(ELTS)评分]对 350 例接受伊马替尼(IM)治疗的 CML 患儿进行了评估。与其他 3 种评分系统相比,ELTS 评分显示无进展生存的分化程度更好,被分配到高危组的患儿进展的可能性较高,更有利于将第 2 代 TKI 作为这些患者的一线治疗^[7]。然而文献[8]中评估患儿 ELTS 评分和 IMA-FAIL 评分表明,ELTS 评分不能预测总生存率(OS)、无进展生存率(PFS)或无事件生存率(EFS),IMA-FAIL 评分与 IM 治疗失效风险相关。有研究建议密切监测 CML 患儿的 IMAFAIL 评分及 BCR-ABL1 基因表达水平^[7]。如果患儿对 IM 的反应不佳,则考虑使用第 2 代 TKI。目前,专家建议使用 ELTS 评分对 CML 患儿进行预后评分,但该评分系统最终是否适用于 CML 患儿,还需后续进行大样本的研究做进一步的验证。

3 CML 患儿的 TKI 选择

近 20 年来,TKI 的出现彻底改变了 CML 的治疗模式,并极大地改善了患者预后。目前有 3 种 TKI 可用于治疗儿童 CML,分别是第 1 代 TKI IM、第 2 代 TKI 达沙替尼(DASA)和尼洛替尼(Nilo),DASA 在中国还没有获批用于治疗 CML 患儿。第 2 代 TKI 博舒替尼和第 3 代 TKI 普纳替尼都处于临床试验阶段。

3.1 第 1 代 TKI IM 是目前最常用的一线 TKI 药物,也是治疗 CML 患儿的首选药物,推荐 IM 的起始剂量为每天 260~340 mg/m²。IM 最常见的不良反应是肌肉骨骼反应、中性粒细胞减少和呕吐^[9]。国产 IM 在 CML 患儿中的疗效与不良反应发生率与进口

原研药比较,差异均无统计学意义,这为患者减轻了经济负担^[10]。

3.2 第 2 代 TKI DASA 和 Nilo 用于对 IM 耐药或不耐受的 CML 患儿,DASA 的剂量为每天 60 mg/m²。Ⅱ期试验结果表明,DASA 可以获得较快且持久的深度分子学缓解。DASA 最常见的不良反应为恶心呕吐、皮疹、腹泻,没有发现胸腔积液或心包积液等其他不良反应^[11]。Nilo 剂量为 230 mg/m²,每天 2 次。当患儿出现血胆红素水平升高、转氨酶水平升高、皮疹和呕吐时,需要减少 Nilo 剂量或中断 Nilo 治疗^[12]。

3.3 第 3 代 TKI 普纳替尼 仅用于其他 TKI 治疗失败的二线治疗,该药是目前唯一对 T315I 基因突变有效的 TKI。有 2 项研究报道了将普纳替尼用于其他 TKI 治疗失败的 CML 患儿中,结果显示,其疗效和耐受性良好,且这 2 项研究中的患儿都没有发生血管不良反应^[13-14]。目前建议对多种 TKI 耐药或具有 T315I 基因突变的患儿可以考虑参加临床试验或谨慎应用第 3 代 TKI。

综上所述,在为 CML 患儿选择一线 TKI 药物时,需考虑药物可获得性、依从性、副作用、成本、疗效等多种因素。

4 TKI 治疗 CML 患儿的疗效比较

在 1 项对接受不同 TKI 治疗的 CML 患儿进行的随机对照试验中发现,第 2 代和第 3 代 TKI 在减少疾病的主要分子反应和减缓进展方面更有效,而 IM 在减少不良反应方面表现得更好^[15]。目前,没有发现不同 TKI 在治疗 CML 患儿中的有效性和安全性方面的区别。大多数临床试验报道了 IM 的疗效数据,见表 1。1 项关于 DASA Ⅱ期试验的研究纳入了 84 例 CML 患儿作为研究对象,其中 51 例患儿口服 DASA 片剂每天 60 mg/m²(最大剂量为 100 mg),33 例患儿口服 DASA 混悬剂,每天 72 mg/m²(最大剂量为 120 mg),12 个月和 24 个月的 MMR 分别为 52% 和 70%^[11]。1 项关于 Nilo Ⅱ期试验的研究报道了 58 例 CML 患儿服用 Nilo,230 mg/m²,每天 2 次,在 25 例 CML 患儿中,6 个月的 CCyR 为 84%,12 个月和 24 个月的 MMR 分别为 64% 和 68%^[12]。以上 2 项研究表明,DASA 和 Nilo 在治疗 CML 患儿中的疗效和安全性较好。

5 TKI 治疗对 CML 患儿生长发育的影响

长期进行 TKI 治疗会导致青春期前患儿的生长障碍,但确切的机制尚不清楚^[19]。TKI 不仅抑制 BCR-ABL1 基因表达,而且还抑制血小板衍生长因子受体-β 信号等其他靶点,导致软骨细胞增殖减少和生长板过早关闭,对整体骨骼代谢和线性生长产生不

利影响^[20]。关于 IM 治疗的持续时间和开始时的青春
期状态及对生长发育的影响有相互矛盾的报道。
BODDU 等^[21]研究表明,在青春期前就开始 TKI 治
疗的 CML 患儿的生长发育明显受影响,在进入青春
期后,会呈追赶式生长,并且身高达到接近正常的水平。
另一项研究表明,IM 能引起 CML 患儿生长发育
障碍,治疗开始的年龄越小,服药时间越长,对身高的
影响越明显^[22]。最近一项研究表明,IM 对 CML 患
儿的身高有显著的负面影响。这种影响是短期的,且
不依赖于治疗开始时的青春期状态^[23]。来自印度的

一项研究观察到 4 例接受 TKI 治疗的 CML 患儿体
内生长激素(GH)缺乏,采用补充 GH 治疗,可以提高
患儿生长速度并使胰岛素样生长因子-1 水平维持在
正常范围内,且短期内无明显的不良反应,但长期不
良反应发生情况及疗效仍需进行随访研究^[24]。
关于 IM 导致 CML 患儿生长缓慢的问题在不同的
研究之间存在差异,因此迫切需要适当的前瞻性研
究延长随访时间,来评估 IM 治疗在短期和长期对
CML 患儿身高和骨骼的影响。

表 1 IM 治疗 CML 患儿疗效比较

参考文献	n	剂量 [mg/(m ² ·d)]	CCyR(%)		MMR(%)		生存评价(%)		中位随访 (月)
			6 个月	12 个月	12 个月	18 个月	EFS(时间/%)	OS(时间/%)	
SUTTROP 等 ^[16]	140	260~300	26	63	46	59	18 个月/97	18 个月/100	—
CAI 等 ^[17]	36	240~340	—	80	—	64	5 年/89	5 年/96	—
JANECKO-CIARNECKA 等 ^[18]	57	300	—	69	—	61	5 年/81	5 年/96	—

注:CCyR 为完全细胞遗传学反应率;MMR 为主要分子反应率;—表示无数据。

6 TKI 治疗 CML 患儿的停药研究

IM 治疗的 CML 患儿的 5 年 OS 可达 97%,预期
寿命与正常人群相近,虽然大多数 CML 患儿对 TKI
的耐受性良好,但长期甚至终身服用仍可影响患儿
的生活质量和生长发育^[25]。鉴于部分成年 CML 患
者在 TKI 治疗后表现出深分子反应(DMR),可以停止
TKI 治疗,总体无治疗缓解的成功率为 40%~
70%^[26-27],因此在 CML 患儿中安全地停止使用 TKI
治疗是一个很值得探讨的问题。到目前为止,在
CML 患儿中停止使用 TKI 治疗的数据有限。几项研
究^[16,28-29]报道了 CML 患儿停药后的总体无治疗缓解
情况的数据,见表 2。研究表明获得 DMR,即 MR4.0
(BCR-ABLIS≤0.010%)、MR4.5(BCR-ABLIS≤
0.003%)、MR5.0(BCR-ABLIS≤0.001%),并有资
格停用 IM 的患儿比例为 3%~10%,比报道的成年患
者比例低。CML 患儿停药后总体无治疗缓解的成功率
低于成年患者的原因可能是由于 CML 对儿童的侵袭
性更强,也可能是分子复发标准不同造成的。

值得关注的是 MILLOT 等^[28]研究中有 48 例患
者达到了 MR4.0,并维持了 2 年以上。然而,其中 30
例患者并没有进行 TKI 停药尝试。原因可能是医生、
父母的恐惧和焦虑情绪,也可能是缺乏与 CML 患儿
TKI 停药相关的明确指南,所以 CML 患儿迫切需要
相关指南指导安全停药。由 SHIMA 等^[30]进行的
STKI-14 研究,是针对 CML 患儿 TKI 停药的前瞻性
研究,22 例接受 TKI 治疗至少 3 年并维持 MR4.0 至
少 2 年的 CML 患儿停止了 TKI 治疗,其 12 个月的
总体无治疗缓解的成功率为 50%,MMR 消失的 11

例患儿在 TKI 治疗恢复后再次达到 MR4.0。该研究
提出停用 TKI 可能有助于提高患儿的学习成绩,在青
春期前停止 TKI 治疗的患儿生长发育也得到改善。
印度一项研究表明,在 11 例服用 IM 5 年、反转录-聚
合酶链反应检测到 BCR-ABL1 基因转录样本阴性持
续 2 年的 CML 患儿尝试停药,总体无治疗缓解的成
功率为 72%^[31]。

在成年患者停药试验中发现,停药前分子学反应
的深度和持续时间、SOKAL 评分是影响总体无治疗
缓解的成功率的主要因素^[25],另外几项试验表明上述
因素对总体无治疗缓解的成功率无影响^[28-30]。SHI-
MA 等^[30]检测到停药时血浆 IM 水平越低,总体无治
疗缓解的成功率越高。虽然这一新发现的具体原因
尚不清楚,但是在少数 CML 患儿停止 TKI 治疗之
前,间歇性减少 TKI 是有效的。为减少 CML 患儿停
止 TKI 治疗的不良反应,GINOA 等^[32]对 15 例患
儿进行间歇性 IM 治疗研究,患者接受每月 3 周的 IM
[340 mg/(m²·d)]间歇治疗,其中 3 例患儿在总体
无治疗缓解中停留了 7 年以上,6 例晚期副作用患
儿的骨代谢、生长速度、青春期发育情况和内分泌功
都得到了逐步改善。此外,4 例患儿在间歇性 IM 治
疗期间改善了分子反应。

在目前的研究中观察到的复发时间主要在停药
后的前 6 个月内,所有复发的患者在重启 TKI 治疗后
重新获得分子反应。随访期间,所有患者均存活,没
有任何进展到晚期的病例,这表明停止使用 TKI 可
能是安全的。但需要更多的前瞻性试验随访更长的
时间来证明其安全性。

表 2 IM 治疗 CML 患儿的停药研究

参考文献	<i>n</i>	停药资格 (%)	治疗 时间(年)	停药标准	复发定义	复发时间(月)	6 个月无治疗 缓解率(%)	停药后随访 时间(月)
SUTTORG 等 ^[16]	90	7.7	≥3	MR4.5≥1 年	MR4.5 消失	3~26	71.4	62
MILLOT 等 ^[28]	495	9.7	≥3	MR4.0≥2 年	MMR 消失	4	61.0	51
DE 等 ^[29]	470	3.0	≥3	MR4.5≥2 年	MR4.0 消失	6	28.6	66

注:文献[28]中,48 例具有停药资格的患儿中只有 18 例参与停药;MR4.5 为 BCR-ABLIS≤0.003%,MR4.0 为 BCR-ABLIS≤0.010%,MR5.0 为 BCR-ABLIS≤0.001%。

7 结 论

由于 CML 在儿童中的发病率低,临床诊治基本遵循成年 CML 患者的指南。但与成年患者相比,患儿可能表现出更具侵袭性的疾病特征,尽管 TKI 治疗已经显著改善了预后,但在 CML 患儿的治疗中仍然存在许多问题:(1)CML 患儿和成年患者存在临床表现和分子学方面的差异,但这些差异如何影响疗效和预后尚不清楚,需要更多的研究来阐明生物学特征的差异及其可能对治疗结果产生的影响,并为患儿制订有针对性的风险评分方法及诊疗指南。(2)由于目前对使用 TKI 治疗的远期不良反应及远期预后尚不明确,在为 CML 患儿选择一线 TKI 时,要考虑到药物的长期副作用。(3)长期接受 TKI 治疗的 CML 患儿会出现不同程度的生长减速,这些患儿最终能否达到预期身高尚不清楚,这对是否考虑治疗干预(例如 GH 治疗或 TKI 中断)至关重要,探索 CML 患儿间歇给药或停用 IM 是否对生长发育落后有积极作用将是一项挑战。(4)关于 CML 患儿的 TKI 停药的研究很少,仍不能将 TKI 停药作为治疗目标,只能在临床试验中停止 TKI 治疗,未来应开展针对大量 CML 患儿停止 TKI 治疗的前瞻性研究。

8 展 望

8.1 尝试 TKI 剂量优化 有学者发现,对于持续接受 TKI 治疗且达到最佳治疗效果的 CML 成年患者,减少 TKI 剂量是一种安全策略。TKI 优化治疗可以在 CML 治疗初始、停药前及代替 TKI 停药使用^[33]。鉴于目前 CML 患儿 TKI 停药仅可在临床试验中进行,未来的停药策略可以先尝试进行 TKI 剂量优化并逐步实现 TKI 停药,在不影响临床结局的前提下,通过优化 TKI 剂量减少不良反应,提高生存质量,降低治疗相关经济负担,不失为一种有前景的治疗方案。

8.2 寻找新型治疗药物 随着 CML 治疗药物的不断开发,目前应用于成年 CML 患者中一些药物可能为未来 CML 患儿的治疗提供希望。比如新型的肉豆蔻酰抑制剂阿西米尼,主要用于使用超过 2 种 TKI 治疗后 Ph 染色体阳性和伴有 T315I 基因突变的成年 CML 患者。阿西米尼联合 TKI 协同作用也许是有效治疗 T315I 基因突变的潜在策略。阿西米尼在 CML 患儿中的应用正在进行临床试验验证。

8.3 探索联合治疗方案 在未达到预期分子目标的 CML 患儿中,吡格列酮被视为 IM 的辅助药物^[34]。更多临床研究的开展,包括更新 TKI 治疗数据、探寻其他靶标及联合治疗方案(TKI 联合嵌合抗原受体 T 淋巴细胞、B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因、双特异性 T 细胞接合器、蛋白降解靶向嵌合体等),势必为 CML 患儿带来新的希望。

参考文献

[1] SUTTORG M, MILLOT F, SEMBILL S, et al. Definition, epidemiology, pathophysiology, and essential criteria for diagnosis of pediatric chronic myeloid leukemia[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(4):798.

[2] FORD M, MAURO M, AFTANDILIAN C, et al. Management of chronic myeloid leukemia in children and young adults[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2022, 17(5): 121-126.

[3] ZHENG F Y, DOU X L, ZHANG L Q, et al. Health-related quality of life in children with chronic myeloid leukemia in the chronic phase[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2022, 148(2):341-350.

[4] HIJIYA N, SCHULTZ K R, METZLER M, et al. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach[J]. Blood, 2016, 127(4):392-399.

[5] ERNST T, BUSCH M, RINKE J, et al. Frequent ASXL1 mutations in children and young adults with chronic myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2018, 32(9):2046-2049.

[6] YOUN M, SMITH S M, LEE A G, et al. Comparison of the transcriptomic signatures in pediatric and adult CML[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(24):6263.

[7] MILLOT F, GUILHOT J, SUTTORG M, et al. Prognostic discrimination based on the EUTOS long-term survival score within the international registry for chronic myeloid leukemia in children and adolescents[J]. Haematologica, 2017, 102(10):1704-1708.

[8] LEUNG W Y, CHEUK D K L, CHENG F W T, et al. Outcome prediction of chronic myeloid leukemia (CML) in children[J]. Ann Hematol, 2022, 101(8):1677-1688.

[9] SHIMA H, SHIMADA H. Recent progress in the management of pediatric chronic myeloid leukemia[J]. Int J Hematol, 2023, 117(2):182-187.

- [10] 张利强,郑杰,陈振萍,等.伊马替尼治疗儿童慢性髓系白血病慢性期有效性和安全性分析[J].中华儿科杂志,2019,57(2):113-117.
- [11] GORE L,KEARNS P R,DE M M L,et al. DASA tinib in pediatric patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase:results from a phase II trial[J]. J Clin Oncol,2018,36(13):1330-1338.
- [12] HIJIYA N,MASCHAN A,RIZZARI C,et al. Phase 2 study of Nilo tinib in pediatric patients with philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia [J]. Blood,2019,134(23):2036-2045.
- [13] ROSSOFF J,HUYNH V,RAU R E,et al. Experience with ponatinib in paediatric patients with leukaemia[J]. Br J Haematol,2020,189(2):363-368.
- [14] MILLOT F,SUTTROP M,VERSLUYS A B,et al. Ponatinib in childhood philadelphia chromosome-positive leukaemias:an international registry of childhood chronic myeloid leukaemia study[J]. Eur J Cancer,2020,136:107-112.
- [15] VENER C,BANZI R T,AMBROGI F,et al. First-line imatinib vs second and third-generation TKIs for chronic-phase CML:a systematic review and meta-analysis[J]. Blood Adv,2020,4(12):2723-2735.
- [16] SUTTROP M,SCHULZE P,GLAUCHE I,et al. Front-line imatinib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia;results from a phase III trial [J]. Leukemia,2018,32(7):1657-1669.
- [17] CAI Y L,LIU C,GUO Y,et al. Long-term safety and efficacy of imatinib in pediatric patients with chronic myeloid leukemia;single-center experience from China[J]. Int J Hematol,2021,113(3):413-421.
- [18] JANEZKO-CZARNECKA M,KRAWCZUK-RYBAK M,KARPINSKA-DERDA I,et al. Imatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in children and adolescents is effective and well tolerated;report of the polish pediatric study group for the treatment of leukemias and lymphomas[J]. Adv Clin Exp Med,2018,27(1):91-98.
- [19] CHOYEPRASERT W,YANSOMDET T,NATESIRIN-ILKUL R,et al. Adverse effects of imatinib in children with chronic myelogenous leukemia[J]. Pediatr Int,2017,59(3):286-292.
- [20] ATHALE U,HIJIYA N,PATTERSON B C,et al. Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents;recommendations from the children's oncology group CML working group [J]. Pediatr Blood Cancer,2019,66(9):e27827.
- [21] BODDU D,THANKAMONY P,GURUPRASAD C S,et al. Effect of imatinib on growth in children with chronic myeloid leukemia[J]. Pediatr Hematol Oncol,2019,36(4):189-197.
- [22] 郑方圆,张莉,张利强,等.伊马替尼对慢性髓性白血病慢性期儿童身高的影响[J].中华血液学杂志,2020,41(7):545-551.
- [23] GUPTA P,BANOTHU K K,HALDAR P,et al. Effect of imatinib mesylate on growth in pediatric chronic myeloid leukemia;a systematic review and meta-analysis[J]. J Pediatr Hematol Oncol,2023,45(5):227-234.
- [24] WALIA R,AGGARWAL A,BHANSALI A,et al. Acquired neuro-secretory defect in growth hormone secretion due to imatinib mesylate and the efficacy of growth hormone therapy in children with chronic myeloid leukemia[J]. Pediatr Hematol Oncol,2020,37(2):99-108.
- [25] 郑方圆,王森,张乐萍,等.儿童慢性髓性白血病酪氨酸激酶抑制剂停药的研究进展[J].中华血液学杂志,2023,44(2):174-176.
- [26] DIRAL E,MORI S,ANTOLINI L,et al. Increased tumor burden in patients with chronic myeloid leukemia after 36 months of imatinib discontinuation[J]. Blood,2020,136(19):2237-2240.
- [27] LUO J,DU X,LOU J,et al. De-escalation or discontinuation of tyrosine kinase inhibitor in patients with chronic myeloid leukemia: a multicentral, open-label, prospective trial in China[J]. EJHaem,2022,3(4):1220-1230.
- [28] MILLOT F,SUTTROP M,RAGOT S,et al. Discontinuation of imatinib in children with chronic myeloid leukemia;a study from the international registry of childhood CML[J]. Cancers (Basel),2021,13(16):4102.
- [29] DE BRUIJN C M A,MILLOT F,SUTTROP M,et al. Discontinuation of imatinib in children with chronic myeloid leukaemia in sustained deep molecular remission;results of the STOP IMAPED study[J]. Br J Haematol,2019,185(4):718-724.
- [30] SHIMA H,KADA A,TANIZAWA A,et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in pediatric chronic myeloid leukemia [J]. Pediatr Blood Cancer,2022,69(8):e29699.
- [31] 韩默君,张龔莉,祖璿玲,等.达沙替尼二线治疗儿童慢性髓性白血病临床分析[J].肿瘤学杂志,2020,26(8):745-748.
- [32] GIONA F,MALASPINA F,PUTTI M C,et al. Results and outcome of intermittent imatinib (ON/OFF schedule) in children and adolescents with chronic myeloid leukaemia[J]. Br J Haematol,2020,188(6):e101-e105.
- [33] 王研,王小玲,吕国庆,等.慢性髓细胞性白血病酪氨酸激酶抑制剂优化治疗的研究进展[J].山东医药,2023,63(13):112-115.
- [34] SCHOEPPF A M,SALCHER S,OBEXER P,et al. Overcoming imatinib resistance in chronic myelogenous leukemia cells using non-cytotoxic cell death modulators[J]. Eur J Med Chem,2020,185:111748.