

获得 DMR 的慢性粒细胞白血病患者停用二代 TKI 的系统回顾和 meta 分析

狄琼楠 秦玲* 邓会阳 赵颖欣

河南省科技大学第一附属医院血液科, 河南 洛阳 471003

摘要: 目的应用 Meta 分析方法评估具有稳定深层分子反应 (DMR) 的慢性粒细胞白血病 (CML) 患者停用二代酪氨酸激酶抑制剂 (2G-TKI) 的安全性, 评估可能影响复发的因素, 为临床停药提供依据。方法通过搜索 PubMed, Cochrane Library, Embase 以及知网、维普、万方电子数据库, 检索出 2019 年 1 月之前获得稳定 DMR 的 CML 患者停用 2G-TKI 的相关研究, 根据纳入标准和排除标准进行文献筛选, 提取相关资料, 使用纽卡斯尔-渥太华量表评价研究质量和偏倚风险, 使用 STATA 12.0 统计学软件分析 CML 患者停药后的 12 个月和 24 个月无治疗缓解率的平均效应大小和 95% 置信区间, 通过亚组分析和敏感性分析评估研究间的异质性, 必要时进一步计算失安全系数。结果: 纳入 5 项单臂的前瞻性队列研究, 共包括 517 名患者。随访 12 个月的总体加权平均 TFR 率达到 57% (95%CI 51-64%; I²=56.4%)。在 24 个月的随访中, 加权平均 TFR 率为 53% (95%CI 47-60%; I²=47.1%)。在分子复发后重新开始 TKI 治疗的患者中, 有 96.5% 的患者迅速达到了主要分子反应 (MMR)。在 2G-TKI 治疗之前使用过干扰素 (IFN) 治疗对停药之后 TFR 的维持是有利的。结论在具有稳定 DMR 的 CML 患者中停用 2G-TKI 是可行的。既往使用过 IFN 治疗可能对 CML 患者停药后 TFR 的维持更有利。
关键词: 慢性粒细胞白血病; 二代酪氨酸激酶抑制剂; 深层分子学反应; 停药; meta 分析

慢性粒细胞白血病 (chronic myeloid leukemia, CML) 是一种源于多能干细胞的髓系增殖性肿瘤, 其发病的分子学基础是 t(9;22) 易位形成具有高度酪氨酸激酶活性的 BCR-ABL 融合蛋白, 从而引起髓细胞的过度增殖, 粒细胞生成明显增多, 远超本身的清除能力, 从而产生一系列病理变化^[1]。随着 TKI 靶向治疗的引入, 慢性粒细胞白血病 (CML) 患者的生存率显著提高, 生活质量也得到很大的改善。近年来酪氨酸激酶抑制剂 TKI (例如 IMA, NIL, DAS 和 BOS) 已被推荐用作 CML 的一线治疗方法^[2, 3]。尼洛替尼和达沙替尼作为第二代酪氨酸激酶抑制剂 (2G-TKI), 可以用于伊马替尼耐药和不耐受的 CML 患者以及新诊断的费城染色体阳性 CML 患者^[4-6]。

TKI 长期治疗的不良反应降低了 CML 患者的生活质量, 治疗费用加重了患者的经济负担, 也使患者依从性降低, 是阻碍 CML 疾病成功治疗的主要原因之一。NCCN 指南已将 TKI 停药纳入其中, 但需要符合一些条件, 例如年龄 ≥ 18 岁、慢性期 CML、无 CML 加速期或急变期既往史、至少 TKI 治疗持续时间连续 3 年, 并要求比常规方法更频繁地进行分子监测等等。通过 TKI 的持续治疗, 相当多的患者实现了深分子反应 (DMR), 这包括 MR4 (BCR-ABL1IS ≤ 0.01%)、MR4.5 (BCR-ABL1IS ≤ 0.0032%) 以及无法检测到的一些超出 MR4.5 的反应^[7]。最新的《NCCN 肿瘤临床实践指南》[8] 指出, 在至少维持稳定 MR4 至少两年的 CML 成年患者中停用 TKI 似乎是安全的。近年来, 已经进行了一些临床试验来对 CML 患者停用 2G-TKI 进行观察研究, 我们系统回顾了获得 DMR 的 CML 患者停用 2G-TKI 的安全性, 评估可能影响其复发的因素, 为成功停药提供参考。

1 研究方法

系统评价和 Meta 分析是根据首选报告项目 (PRISMA) 声明进行的^[9]。

1.1 文献检索

全面检索 PubMed, Cochrane Library, Embase 以及知网、维普、万方电子数据库, 检索出 2019 年 1 月之前获得稳定 DMR 的 CML 患者停用 2G-TKI 的相关研究。搜索结果不受任何过滤工具, 发布年份, 国家/地区以及语种的限制。检索的关键词有 “chronic myelogenous leukemia,” “chronic myeloid leukemia,” “tyrosine kinase inhibitor,” “imatinib,” “dasatinib,” “nilotinib,” “discontinuation,” “stopping”。同时通过手动搜索并查看与研究有关的文章来补充我们的搜索。所有检索均由两个独立的检索者完成。

1.2 纳入和排除标准

研究选择由两名研究人员独立进行, 如出现分歧则加入第三名研究员共同评判选择。

纳入标准包括: (1) 随机对照试验 (RCT) 或队列研究; (2) 通过使用 2G-TKI 治疗获得稳定 DMR 并已经停药的患者; (3) 提供有关 TFR 率的效应量 (Effect size, ES) 数据提供了有关 TFR 率的数据以及相应的 95% 置信区间 (confidence interval, CI); (4) 以任何语言撰写的研究。排除标准包括: (1) 少于十名患者的研究; (2) 作为会议摘要发表的研究; (3) 如果发现同一研究的多个出版物或研究人群重叠, 则仅考虑最完整的数据和最相关的研究。

1.3 数据提取

数据由两名独立研究人员提取。从各个研究中提取的数据包括一般信息 (第一作者的姓名, 出版年份, 国家, 研究设计, 样本量)、患者基线特征 (性别, 年龄, 以前的药物治疗)、干预措施 (尼洛替尼或达沙替尼)、治疗持续时间, DMR 的持续时间, 随访的持续时间, 2G-TKI 停用后 12 个月和 24 个月 CML 患者的 TFR 率, 各研究分子复发的定义等。

1.4 文献质量评价

两名评价者对研究的质量进行了评估。若为随机对照试验研究, 则采用 Jadad 量表和 Cochrane 协作工具评估偏倚风险, 若为队列研究, 则采用 Newcastle-Ottawa 量表进行评估^[10]。

1.5 统计分析

数据直接从原始文章或提供的相关 Kaplan-Meier 曲线获得。统计异质性的计量检验采用固定或随机效应模型, 适当用于加权平均比和 95% 置信区间^[11]的计算。采用固定效应模型计算 95% CI, 如果存在显著的异质性 (I² > 50%) 则选择随机效应模型。通过 I² 量化计算统计学异质性, 25%, 50% 和 75% 分别为轻度、中度和重度异质性^[12]。根据中位数、年龄、样本量、随访时间等临床特征进行探索性亚组分析。进行灵敏度分析, 检验合并结果的稳定性。采用漏斗图来检验发表偏倚是否存在, 必要时进一步计算失安全系数。采用 STATA 12.0 统计软件 (STATA Corporation, College Station, TX, U. S. A.) 进行分析。

2 研究结果

2.1 文献检索结果

最初从三个电子数据库中确定了 414 项可能相关的研究 (图 1)。通过筛选标题和摘要后, 将 394 个研究排除在外。对剩余的 20 项研究进行了分析和评估: 7 个由于为同一项研究中重复发表的文献而排除^[13-19], 6 项研究因作为会议摘要被发表而排除在外^[20-25], 2 项研究中由于符合纳入条件的 CML 患者少于 10 例而被除外^[27, 28]。最后更新至 2019 年 1 月, 本次 Meta 分析共纳入了五项研究包含 517 例患者^[29-33] (表 1)。纳入的五项研究均为单臂、前瞻性、多中心的队列研究。

表 2 Meta 分析纳入研究的资料特征
Tab. 2 Characteristics of studies included in the meta-analysis.

Characteristics	Rea D 2017	Ross DM 2018	Okada M 2018	Mahon FX 2018	Takahashi N 2018
Sample size(N)	60	190	63	126	78
Female(%)	63.3	49.5	35	56	42.3
age (years)	60	55	59	56	55.5
Sokal H/I/L (%)	15/27/53	15/26/33	14/14/65	NR	21/22/56
Previous therapy	IFN/Ima	No	Ima	Ima	IFN/Ima
Type of TKI therapy	Dasa, Nilo	Nilo	Dasa	Nilo	Nilo
Molecularresponse before2G-TKI discontinuation	MR4.5	MR4.5	MR4.0	MR4.5	MR4.5
Definition of molecular relapse	Loss of MR3.0	Loss of MR3.0	Loss of MR4.0	Loss of MR3.0	Loss of MR4.5
2G-TKI median duration(month)	39	31	17	53	7.7
TFR at12 months (%)	63.33	51.6	48.0	58.0	67.9
TFR at24months (%)	60.0	48.9	44.0	53.0	62.8
National or international	National	International	National	International	National
Median follow-up(months)	47	19	44	NR	35.4
NOS score	4	7	6	7	7
Quality of study		H		H	H

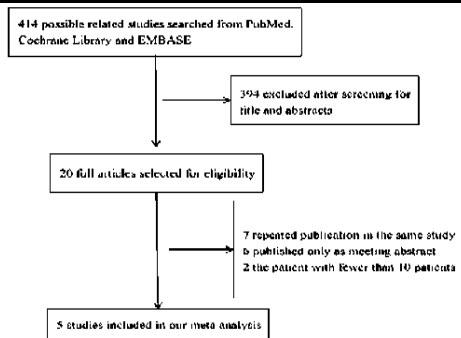


Figure 1. Study selection progress.

图 1. 文献检索

2.2 文献质量评价

根据纽卡斯尔-渥太华量表评估的结果,认为三项研究的质量更高(表1)。

表 1 纽卡斯尔-渥太华量表评估文献质量

Tab. 1 Newcastle-Ottawa Scale for quality assessment.

Study	selection	Comparability	Outcome	NOS score	Quality of study
Rea D 2017	**	*	*	4	
Ross DM 2018	***	**	**	7	H
Okada M 2018	**	**	**	6	
Mahon FX 2018	***	**	**	7	H
Takahashi N 2018	***	**	**	7	H

H, high-quality study

2.3 数据及资料提取

五项研究中分别提取出一般信息、患者基线特征等数据资料(表2)。在随访至两年时,研究的517例患者中有3例失访。在纳入研究的CML患者中,失去TFR的时间主要在停药后的前12个月,而更多的时间集中在前6个月。19名患者在停药后的第12个月至第24个月之间失去了TFR。在第24个月和第48个月,只有4例患者失去DMR。有四项研究报告了分子复发的患者重新应用2G-TKI治疗结果,共有197例分子复发的患者重新开始了2G-TKI,其中190例(96.5%)患者很快达到MMR(BCR-ABL1IS≤0.1%)。在两年的随访时,没有患者进入加速期或急变期。共出现四例患者死亡,这四例患者因分子复发而恢复治疗,在重新开始治疗后随访期间死亡。

Sokal score H/I/L, high, intermediate, low. IFN, interferon. NR, not reported. H, high-quality study.

2.3 统计分析结果

2.3.1 无治疗缓解率

在随机效应模型中,CML患者在2G-TKI停用后12个月的TFR率为57%(95%CI 51-64%; I2 = 56.4%)(图2a)。在固定效应模型中,CML患者的TFR率在2G-TKI停用后长达24个月的随访中达到了53%(95%CI 47-60%; I2 = 47.1%)(图2b)。

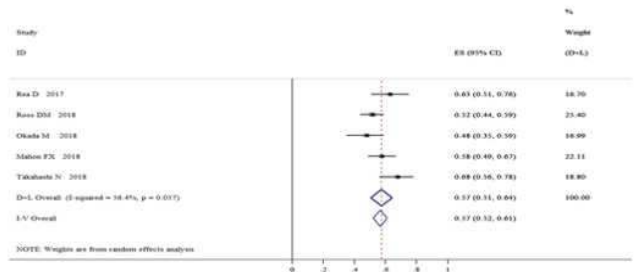


图 2a 停药 12 月的 TFR 率森林图

Fig. 2a Forest plots shows TFR rate at 12 months

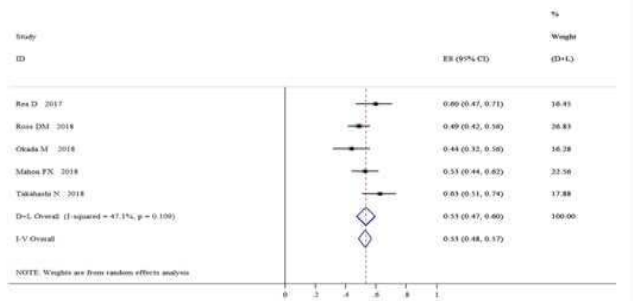


图 2-2 停药 24 月的 TFR 率森林图

Fig. 2-2 Forest plots shows TFR rate at 24month

2.3.2 亚组分析

为了找出合并结果的异质性来源,评估2G-TKI停药后影响患者复发的因素,使用提取数据资料中的一些临床数据根据其四分位间距进行分组进行亚组分析,如样本量、性别、年龄等。根据一些资料特征的不同来分组进行亚组分析如既往治疗选择、研究性质为国家或国际性等。使用24个月时的TFR率数据进行亚组分析(表3)。

表 3 对影响复发的因素进行亚组分析
Tab.3 Subgroup analysis of factors affecting recurrence.

characteristics	Grouping	ES (95% CI)	I ²
Sample size (N)	≤78	0.56(0.44-0.67)	64.4%
	>78	0.51(0.45-0.56)	0%
	Overall	0.53(0.47-0.60)	47.1%
Female (%)	≤49.5	0.52(0.42-0.62)	65.9%
	>49.5	0.56(0.48-0.63)	0%
	Overall	0.53(0.47-0.60)	47.1%
Age (years)	≤56	0.54(0.46-0.61)	51.6%
	>56	0.52(0.36-0.68)	70.5%
	Overall	0.53(0.47-0.60)	47.1%
Previous therapy	IFN/Ima	0.61(0.53-0.70)	0%
	Ima	0.49(0.44-0.55)	0%
	Overall	0.53(0.47-0.60)	47.1%
Dasa or Nilo	Dasa	0.52(0.36-0.68)	70.5%
	Nilo	0.54(0.46-0.61)	51.6%
	Overall	0.53(0.47-0.60)	47.1%
2G-TKI median duration (month)	≤31	0.52(0.42-0.62)	65.9%
	>31	0.56(0.48-0.63)	0%
	Overall	0.53(0.47-0.60)	47.1%
Low sokal score	≤54.5	0.53(0.43-0.64)	58.2%
	>54.4	0.54(0.35-0.72)	80.0%
	Overall	0.53(0.47-0.60)	47.1%
International or national	International	0.51(0.45-0.56)	0%
	National	0.56(0.44-0.67)	64.4%
	Overall	0.53(0.47-0.60)	47.1%
Quality assessment	H	0.54(0.46-0.61)	51.6%
	L	0.52(0.36-0.68)	70.5%
	Overall	0.53(0.47-0.60)	47.1%

2.3.3 敏感性分析

研究进行了敏感性分析，结果表明合并的结果是可靠的，不受任何单个研究的影响（图 3）。

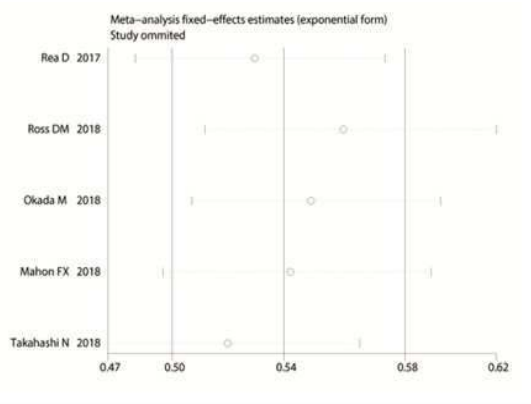


图 3 敏感性分析

Fig.3 Sensitivity analysis

2.3.4 发表偏倚

在本次 meta 分析中，我们绘制了漏斗图可以看到总体上不对称，主要分布在中下部，表明可能存在偏倚（图 4）。由于纳入的研究数量较少，因此进一步计算了失安全系数为 373.71。这表明我们的结果是稳定的，没有明显的发表偏倚。

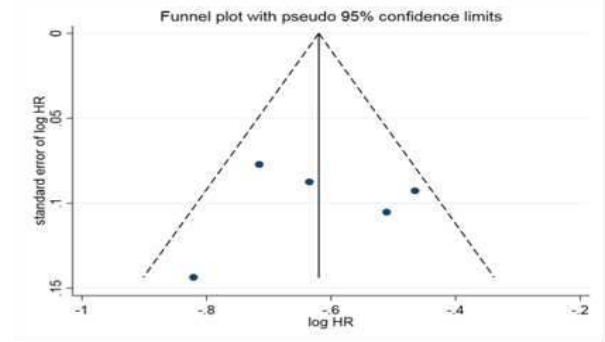


图 4 漏斗图

Fig.4 The funnel plots

3 讨论

在我们研究的 517 例患者中，失去 TFR 的时间主要在停药后的前 12 个月。停药后 12 个月和 24 个月时的加权平均 TFR 率分别为 57%（95%CI 51-64%；I² = 56.4%）和 53%（95%CI 47-60%；I² = 47.1%），19 位患者在停药后 12 个月至 24 个月复发，占停药后 24 个月复发患者总数的 8%。这表明停药后一年对 CML 患者进行分子监测至关重要，这有利于及时开始 TKI 的再治疗，从而使患者能够迅速再次获得 MMR 并预防疾病进展。DADI 研究^[31]的 TFR 在随访 36 个月时为 44%（95%CI, 32.0%-56.2%），并且在停药后 24 个月至 36 个月之间没有患者复发，这进一步说明 TKI 停药后的长期安全性比较好，但是也可能由于随访时间的限制无法获得 3-5 年甚至更长时间的停药安全性结果，这还需更长时间随访监测的验证。

有四项研究报告了分子复发的 CML 患者再次使用 TKI 治疗的结果^[29、30、32、33]：有 197 例分子复发的患者重新开始了 2G-TKI 治疗，190 例（96.5%）患者再次快速达到了 MMR，1 例由于 CML 不相关的死亡而无法评估。可以看出，尽管一部分 CML 患者失去 TFR，但是仍然可以保持激酶靶点的敏感性，重新开始 2G-TKI 治疗后仍有很好的疗效，进一步表明停药是安全的。

在两年的随访中，没有患者进入加速期或急变期，有四例患者死亡，一名患者因 MMR 丢失而在恢复治疗后死于阿尔茨海默氏病，一名患者重新开始 TKI 治疗后在随访中死于转移性腺癌，一名患者在动脉硬化的过程中因动脉出血而死亡（在针对既存的周围动脉闭塞性疾病进行了预先计划的血管成形术后，另一名患者因不良事件而中断了再次治疗，死于心肺功能衰竭。在长达 55 个月的随访时，一名患者在 MMR 期死于心衰。Mahon 等人的研究^[33]中显示，在巩固阶段最常见的不良事件是高血压（9%）。在所有达到 TFR 阶段的患者中，有 6 例在巩固阶段表现出心血管事件（4 例患有外周动脉闭塞性疾病；2 例患有缺血性心脏病）。Chai-Adisaksopha C 等人^[34]对使用 TKI 治疗的 CML 患者的主要动脉事件的 Meta 分析，研究表明与未接受 TKI 治疗以及接受伊马替尼、达沙替尼、波舒替尼治疗的患者相比，接受尼洛替尼或普纳替尼的患者治疗的患者发生重大动脉事件更多，这说明选用尼洛替尼治疗可能会加重原有心血管疾病患者的病情，并且在治疗具有重大动脉事件的 CML 患者时不应优先考虑选用尼洛替尼的治疗。但是由于本次研究中共有 5 例死亡，因此只有 1 例由于心力衰竭导致的死亡没有代表性，还需要进行后续研究以证实这一推断。

进一步的亚组分析发现，既往使用过 IFN 治疗可能是异质性的来源（两组的 I²=0，异质性都消失），说明 IFN 一定程度影响 TFR 率的合并。我们根据 CML 患者在 2G-TKI 治疗前是否使用过 IFN 将纳入的研究分为两组，分别合并后得出：先前使用过 IFN 组的加权平均 TFR 率为 61%（95% CI, 53.0%-70.0%），未使用 IFN 组的加权平均 TFR 率为 53%（95% CI, 47.0%-60.0%），这表明先前的 IFN 治疗可能会有利于 CML

患者停药后 TFR 期的维持。这与 Chen KK 等人对 TKI 的停药研究结果是一致的^[35]。El Eit Rd 等人通过对 CML 小鼠模型的实验研究得出结论: IFN 可能会使对 TKI 耐药的 CML 小鼠克服各种 TKI 特异性耐药机制,从而达到持久的缓解^[36]。我们猜测是由于休眠状态可能是正常造血干细胞(HSC)和白血病干细胞(LSC)抵抗增殖化学耐药性的重要机制^[37], IFN 是促进休眠的 HSC 和 LSC 循环的有效药物,这种细胞周期的激活使 TKI 更有效的对 LSC 发挥作用,从而促进 CML 患者的缓解并且使缓解更持久。所以是否可以在 TKI 治疗时对 CML 患者加用一定剂量的 IFN 来达到更持久稳定的缓解状态,值得做进一步的研究。

本次 Meta 分析仍存在一定的局限性。首先,目前有关于 2G-TKI 停药的研究非常有限,通过我们全面检索仅纳入 5 项研究,这可能会一定程度的影响结果。其次,我们纳入的研究均为单臂前瞻性的队列研究,采用单组率的 Meta 分析方法分析,目前尚未有 RCT 发表,还需要进一步的对照研究来验证我们的结论。最后,各研究中 CML 患者获得 DMR 的程度和持续时间以及对分子复发的定义等均存在差异,这导致无法直接比较影响分子复发的因素的分析。未来还需要更多的研究来制定统一的标准,以更准确地评估影响分子复发的因素。

参考文献

- [1]张之南,都玉书,赵永强等.血液病学[M].北京:人民卫生出版社,2003.
- [2]Anonymous. National-Comprehensive-Cancer Network. Chronic myelogenous leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2019.
- [3]Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, Baccarani M. Tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: which, when, for whom?[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017(14):141-54.
- [4]Zaidi U, Kaleem B, Borhany M, Maqsood S, Fatima N, Sufaida G, et al. Early and sustained deep molecular response achieved with nilotinib in high Sokal risk chronic myeloid leukemia patients[J]. Cancer Manag Res, 2019(11):1493-502.
- [5]Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Baccarani M. Physician's guide to the clinical management of adverse events on nilotinib therapy for the treatment of CML. Cancer Treat Rev. 2012; 38: 241-8.
- [6]Keating GM, Lyseng-Williamson KA, McCormack PL, Keam SJ. Dasatinib: a guide to its use in chronic myeloid leukemia in the EU[J]. BioDrugs, 2013(27):275-9.
- [7]Cross N, White HE, Colomer D, Ehrencrona H, Foroni L, Gottardi E, et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2015(29):999-1003.
- [8]Oncology NCPGi. Chronic Myelogenous Leukemia. V1. 2020.
- [9]Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration[J]. BMJ, 2009(339):2700.
- [10]GA S-B-O-CW. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses, 2009.
- [11]DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials[J]. Control Clin Trials, 1986(7):177-88.
- [12]Thompson SG, Deeks JJ, Higgins JP. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. Br Med J, 2003(327):557.
- [13]Hochhaus A, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Bradley-Garelik MB, De Jardin D, et al. Dasatinib versus

imatinib (IM) in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): DASISION 3-year follow-up[J]. American Society of Clinical Oncology. 2012.

[14]Kadowaki N, Kawaguchi T, Kuroda J, Nakamae H, Matsumura I, Miyamoto T, et al. Discontinuation of nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia who have maintained deep molecular responses for at least 2 years: a multicenter phase 2 stop nilotinib (Nilst) trial[J]. Am Soc Hematology, 2016.

[15]Saglio G, Masszi T, Gomez Casares M, Hellmann A, Stentoft J, Conneally E, et al. Results from ENESTfreedom: treatment-free remission (Tfr) following frontline nilotinib (Nil) in patients (Pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (Cml-Cp). Haematologica: FERRATA STORTI FOUNDATION VIA GIUSEPPE BELLI 4, 27100 PAVIA, ITALY; 2016, 240-1.

[16]Hughes T, Boquimpani C, Takahashi N, Benyamini N, Clementino N, Shuvaev V, et al. Results from enestop: treatment-free remission (Tfr) following switch to nilotinib (Nil) in patients (Pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (Cml-Cp). Haematologica: FERRATA STORTI FOUNDATION VIA GIUSEPPE BELLI 4, 27100 PAVIA, ITALY; 2016, 65-2.

[17]Takahashi N, Nishiwaki K, Nakaseko C, Wakita H, Sano K, Ohwada C, et al. Successful treatment free remission in CML after 2 year consolidation with nilotinib of an MR4. 5 response level achieved originally with imatinib treatment: first report from STAT2 trial in Japan. Haematologica: FERRATA STORTI FOUNDATION VIA GIUSEPPE BELLI 4, 27100 PAVIA, ITALY; 2016, 61-2.

[18]Hochhaus A, Masszi T, Giles F, Radich J, Ross D, Casares MG, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study[J]. Leukemia, 2017(31):1525.

[19]Takahashi N, Nakaseko C, Nishiwaki K, Wakita H. Two-year consolidation by nilotinib is associated with successful treatment free remission in chronic myeloid leukemia with MR4. 5: subgroup analysis from STAT2 trial in Japan[J]. Am Soc Hematology, 2016.

[20]Shah NP, Gutiérrez JVG, Jiménez-Velasco A, Larson SM, Saussele S, Rea D, et al. Dasatinib discontinuation in patients (pts) with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) and stable deep molecular response (DASFREE) [J]. Am Soc Hematology, 2017.

[21]Kumagai T, Nakaseko C, Nishiwaki K, Yoshida C, Ohashi K, Takezako N, et al. Discontinuation of dasatinib after deep molecular response for over 2 years in patients with chronic myelogenous leukemia and the unique profiles of lymphocyte subsets for successful discontinuation: a prospective, multicenter Japanese trial (D-STOP Trial). Am Soc Hematology; 2016, A791.

[22]Kadowaki N, Kawaguchi T, Kuroda J, Nakamae H, Matsumura I, Miyamoto T, et al. Discontinuation of nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia who have maintained deep molecular responses for at least 2 years: a multicenter phase 2 stop nilotinib (Nilst) trial. Am Soc Hematology; 2016, A790.

[23]Hughes T, Boquimpani C, Takahashi N, Benyamini N, Clementino N, Shuvaev V, et al. Durable treatment-free remission after stopping secondline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: enestop 96-wk update[J]. Haematologica, 2017(102):75.

- [24]Clark R, Polydoros F, Apperley J, Pocock C, Smith G, Byrne J, et al. Initial reduction of therapy before complete withdrawal improves the chance of successful treatment discontinuation in chronic myeloid leukaemia (CML): year 2 results in the British DESTINY study. *Haematologica: FERRATA STORTI FOUNDATION VIA GIUSEPPE BELLI 4, 27100 PAVIA, ITALY*; 2017, 151.
- [25]Fava C, Rege-Carmbrin G, Dogliotti I, Cerrano M, Berchialla P, Rosti G, et al. Observational study of CML Italian patients who discontinued TKIs. *Am Soc Hematology*; 2017.
- [26]Richter J, Mahon F, Guilhot J, Hjorth-Hansen H, Almeida A, Janssen J, et al. Stopping tyrosine kinase inhibitors in a very large cohort of European chronic myeloid leukemia patients: results of the EURO-SKI trial[J]. *Haematologica*. 2016(101):22-3.
- [27]Nicolini FE, Alcazer V, Dulucq S, Balsat M, Labussiere H, Lequeu H, et al. Characterisation of Molecular Relapse Profiles after Tyrosine Kinase Inhibitor Cessation in Patients Eligible for Treatment-Free Remission Strategies in Chronic Phase CML. *Am Soc Hematology*; 2016.
- [28]Legros L, Nicolini FE, Etienne G, Rousset P, Rea D, Giraudier S, et al. Second tyrosine kinase inhibitor discontinuation attempt in patients with chronic myeloid leukemia[J]. *Cancer*, 2017(123):4403-10.
- [29]Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, Guilhot F, Guilhot J, Guerci-Bresler A, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study[J]. *Blood*, 2017(129):846-54.
- [30]Ross DM, Masszi T, Gomez Casares MT, Hellmann A, Stentoft J, Conneally E, 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):945-54.
- [31]Okada M, Imagawa J, Tanaka H, Nakamae H, Hino M, Murai K, 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):353-60.
- [32]Takahashi N, Nishiwaki K, Nakaseko C, Aotsuka N, Sano K, Ohwada 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):1835-42.
- [33]Mahon FX, Boquimpani C, Kim DW, Benyamini N, Clementino NCD, Shuvaev V, 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):461-70.
- [34]Chai-Adisaksopha C, Lam W, Hillis C. Major arterial events in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016(57):1300-10.
- [35]Chen KK, Du TF, Xiong PS, Fan GH, Yang W. Discontinuation of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia With Losing Major Molecular Response as a Definition for Molecular Relapse: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Front Oncol*, 2019(9):372.
- [36]El Eit R, Itani AR, Nassar F, Rasbieh N, Jabbour M, Santana A, et al. Antitumor efficacy of arsenic/interferon in preclinical models of chronic myeloid leukemia resistant to tyrosine kinase inhibitors[J]. *Cancer*, 2019(125):2818-28.
- [37]Essers MA, Trumpp A. Targeting leukemic stem cells by breaking their dormancy[J]. *Mol Oncol*, 2010(4):443-50.

作者简介: 第一作者: 狄琼楠(1993. 10), 性别: 女, 民族: 汉族, 籍贯: 河南省三门峡市, 学历: 硕士研究生, 现职称: 住院医师, 主要研究方向: 血液学, 单位: 河南科技大学第一附属医院, 科室: 血液内科, 邮编 471003. *通讯作者: 秦玲, 河南科技大学第一附属医院血液科, 河南省洛阳市涧西区景华路 24 号, 邮编 471003。