

BCR-ABL^{35INS} 突变型慢性粒细胞白血病患者选用酪氨酸激酶抑制剂的文献分析^Δ

闫美玲^{1,2*}, 张萌¹, 黄琳^{1#}, 贾月萍³, 张弋², 冯婉玉¹, 高慧儿²(1.北京大学人民医院药剂科, 北京 100044; 2.天津市第一中心医院药学部, 天津 300192; 3.北京大学人民医院儿科, 北京 100044)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)12-1675-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.12.18

摘要 目的:为BCR-ABL^{35INS}突变型慢性粒细胞白血病(CML)患者合理选用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗提供参考。方法:以“BCR-ABL插入突变”“ABL1 35ins突变”“BCR-ABL c.1423_1424ins35”“ABL1 p.C475Tyrfs*11”“BCR-ABL insertional mutation”“ABL1 35ins mutation”等为关键词,在中国知网、万方数据知识服务平台、Medline、COSMIC数据库等中进行检索,检索时限为2007—2018年,就BCR-ABL^{35INS}突变型CML患者的基本资料、治疗情况(治疗方案、患者依从性及停药情况)、治疗效果(分子生物学缓解情况及疾病进展情况)以及安全性数据(不良反应)等进行汇总与分析。结果:共纳入相关文献9篇,涉及BCR-ABL^{35INS}突变型CML患者70例,均为国外病例。其中,男、女性患者分别有39、31例,中位年龄为49.2岁,从确诊CML至检测到BCR-ABL^{35INS}突变的中位时间为19个月。检测到基因突变后,采用伊马替尼(起始剂量400 mg,口服,每日1次)治疗的共39例次,有5例患者(12.9%)获得分子生物学缓解;15例(38.5%)有分子生物学应答但疾病进展;有8例(20.5%)无应答。采用达沙替尼(100 mg,每日1次或分2次口服)治疗的共17例次,有8例(47.1%)获得分子生物学缓解。采用尼洛替尼(400 mg,分2次口服)治疗的共21例次,有3例(14.3%)获得分子生物学缓解;2例有分子生物学应答但疾病进展。上述患者因不良反应而停药的分别有7、3、7例,分别占17.9%、17.6%、33.3%,均为美国国立癌症研究所常见不良事件评价标准3~4级,且以血液系统毒性反应为主。结论:BCR-ABL^{35INS}突变型CML患者应用伊马替尼治疗的分子生物学缓解率较低,但可能对达沙替尼更为敏感。在治疗过程中,应加强对血液系统等相关指标的监测,以保证患者用药的安全性和有效性。

关键词 慢性粒细胞白血病;BCR-ABL融合基因;插入突变;酪氨酸激酶抑制剂;效果;安全性;文献分析

Literature Analysis of the Selection of Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia Patients with BCR-ABL^{35INS} Mutation

YAN Meiling^{1,2}, ZHANG Meng¹, HUANG Lin¹, JIA Yueping³, ZHANG Yi², FENG Wanyu¹, GAO Hui'er²(1. Dept. of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. Dept. of Pharmacy, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China; 3. Pediatric Department, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for reasonable selection of tyrosine kinase inhibitors (TKI) in chronic myeloid leukemia (CML) patients with BCR-ABL^{35INS} mutation. METHODS: Using “BCR-ABL insertional mutation” “ABL1 35ins mutation” “BCR-ABL c.1423_1424ins35” “ABL1 p.C475Tyrfs*11” as keywords, retrieved from CNKI, Wanfang database, Medline and COSMIC database, BCR-ABL^{35INS} mutation CML patients were summarized and analyzed in respects of general information and treatment (treatment plan, patient compliance and drug withdrawal), therapeutic effect (molecular biological mitigation and disease progress) and safety data (ADR) during 2007-2018. RESULTS: Totally 9 related literatures were included, involving 70 patients with BCR-ABL^{35INS} mutation, all of them were foreign cases. Among them, 39 cases were male and 31 cases were female, with a median age of 49.2 years. The median time from the diagnosis of CML to the detection of BCR-ABL^{35INS} mutation was 19 months. After detecting gene mutation, 39 cases were treated with imatinib (initial dose of 400 mg, po, once a day), and molecular biological remission was achieved in 5 patients (12.9%); 15 cases (38.5%) had molecular biological response but had disease progression; 8 patients (20.5%) had no response. Seventeen patients were treated with dasatinib (100 mg, po, once a day or 2 divided dose), and 8 cases (47.1%) achieved molecular biological response. Twenty-one patients were treated with nilotinib (400 mg, po, 2 divided dose), and 3 patients (14.3%) achieved molecular biological response; 2 patients achieved molecular

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81800165);北京市自然科学基金面上项目(No.7192218)

* 主管药师,博士。研究方向:临床药学。电话:022-23627195。E-mail:yanmeiling2003@163.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:010-88325752。E-mail:linhuang621@hotmail.com

biological response, but the disease progressed. Seven, three and seven of these patients stopped taking drugs due to adverse reactions, accounting for 17.9%, 17.6% and 33.3% respectively. All the ADRs were classified as grade 3-4 of the National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events, and most of them were hematological

toxicity. CONCLUSIONS: CML patients with *BCR-ABL*^{35INS} mutation are less likely to achieve molecular response on imatinib therapy but are more sensitive to dasatinib. In the course of treatment, we should strengthen the monitoring of blood system and other related indicators to ensure the safety and effectiveness of drug use.

KEYWORDS Chronic myeloid leukemia; *BCR-ABL* fusion gene; Insertional mutation; Tyrosine kinase inhibitors; Effect; Safety; Literature analysis

慢性粒细胞白血病(Chronic myeloid leukemia, CML)是一种累及多能造血干细胞的恶性克隆性疾病,费城染色体(Philadelphia chromosome, 亦称“Ph 染色体”)为该症的特征性遗传学标志。Ph 染色体是9号染色体上*ABL*原癌基因移位至22号染色体,与后者断端的断裂点簇集区(BCR)连接所形成的*BCR-ABL*融合基因。根据BCR断裂位点的不同,可编码形成P210和P190两种融合蛋白,均具有极强的酪氨酸激酶活性,可使信号蛋白持续磷酸化,从而影响细胞的增殖、分化、凋亡及黏附,最终导致CML的发生^[1]。CML的自然病程分为慢性期(CP)、加速期(AP)和急变期(BC),其中CML-BC期为该症的终末阶段,最常见的包括急粒变和急淋变,此外还可见急粒及急淋混合变、急性巨核细胞变等类型^[2]。

近年来,*BCR-ABL*靶向的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)是CML患者临床治疗的首选药物。2001年上市的伊马替尼为第一代TKI,可靶向抑制*BCR-ABL*的表达,迄今仍是CML的一线治疗药物^[3]。然而有报道指出,在应用伊马替尼的过程中,约有15%~20%的患者治疗无效或复发,且可能与其耐药有关^[4]。第二代TKI(达沙替尼、尼洛替尼和伯舒替尼)和第三代TKI(普纳替尼)的陆续上市,为治疗伊马替尼耐药或不耐受以及既往治疗无效的Ph阳性CML患者提供了新的选择^[3]。新一代TKI具有更多的作用靶点和更强的*BCR-ABL*靶向抑制活性,在伊马替尼耐药突变型CML患者的治疗中具有一定优势,但仍然存在一些安全性问题,如严重的骨髓抑制、中枢神经系统出血、消化道出血、心脏和动脉血管闭塞、肝毒性等,故临床应予以足够的重视^[5-6]。

有研究指出,*BCR-ABL*激酶域突变是导致伊马替尼耐药的重要机制之一^[7]。该突变通常为点突变,此外还可见插入突变和缺失突变^[7]。目前,研究者已发现140余个相关突变位点,其中*BCR-ABL*^{35INS}是该激酶域内较为常见的插入突变,为外显子8/9剪接位点474氨基酸后存在碱基(片段大小为35 bp)插入突变(p.Cys475Tyrfs*11)^[8-9]。最近研究报道,*BCR-ABL*^{35INS}突变可能介导伊马替尼耐药,但其耐药情况及具体机制尚不明确^[10]。为此,本研究通过对国内外文献报道的*BCR-ABL*^{35INS}突变型CML患者的临床资料进行统计,对其应用TKI治疗的效果与安全性进行汇总与分析,旨在为该突变型CML患者的治疗提供用药参考。

1 资料与方法

1.1 文献来源及检索策略

组合检索中国知网、万方数据知识服务平台、Med-

line、COSMIC数据库等,检索时限为2007年1月—2018年12月。中文检索词:“*BCR-ABL*插入突变”“*ABL1* 35ins 突变”“*BCR-ABL* c.1423_1424ins35”“*ABL1* p.C475Tyrfs*11”,英文检索词:“*BCR-ABL* insertional mutation”“*ABL1* 35ins mutation”“*BCR-ABL* c.1423_1424ins35”“*ABL1* p.C475Tyrfs*11”。此外,在所查阅文献的参考文献中以上述检索词进行手工检索,以免漏查。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)均为*BCR-ABL*^{35INS}突变相关的病例报道;(2)对*BCR-ABL*^{35INS}突变型CML患者的病例资料和治疗过程有较为详细的描述;(3)文献中*BCR-ABL*^{35INS}突变型患者应用过TKI治疗。

1.2.2 排除标准 (1)摘要和全文均不能获取的文献;(2)资料不全、重复发表或综述文献。

1.3 数据收集及处理

收集患者的性别、年龄、确诊CML至检测到*BCR-ABL*^{35INS}突变的时间、应用TKI治疗情况(治疗方案、患者依从性及停药情况)、治疗效果(包括分子生物学缓解情况和疾病进展情况)以及TKI的安全性数据(包括不良反应)等信息,相关数据使用Excel 2010软件处理。

2 结果

按照上述纳入与排除标准,共检索到相关文献15篇;剔除资料不全及重复发表的文献后,最终纳入文献9篇^[8-16],涉及相关病例70例,均为国外病例。

2.1 *BCR-ABL*^{35INS}突变型CML患者的基本资料

70例*BCR-ABL*^{35INS}突变型CML患者中,男性39例(占55.7%),女性31例(占44.3%);年龄9~76岁,中位年龄49.2岁;从确诊CML至检测到*BCR-ABL*^{35INS}突变的时间为0~233个月,中位时间为19个月。

2.2 *BCR-ABL*^{35INS}突变型CML患者的治疗情况及效果

70例*BCR-ABL*^{35INS}突变型CML患者在诊断CML后均采用标准化的靶向治疗方案,即起始治疗选择伊马替尼400 mg,口服,每日1次;若发生耐药,将伊马替尼的剂量增加至600~800 mg;若治疗无效或不能耐受,则更换为达沙替尼100 mg,每日1次或分2次口服,或者更换为尼洛替尼400 mg,分2次口服。在检测到*BCR-ABL*^{35INS}突变后,部分患者更换为达沙替尼或尼洛替尼治疗,用法用量同前,其治疗情况见表1(同一患者可能先后接受2种TKI治疗,故用药例次数合计值大于患者总数)。所有患者的治疗效果均依据美国国家综合癌症网络(NCCN)CML临床实践指南和相关文献^[13,17]进行评价,评价标准——完全分子生物学缓解(CMR):应用定量聚合酶链反应分析方法及国际标准未检测到

BCR-ABL mRNA 表达;主要分子生物学缓解(MMR):患者 *BCR-ABL* 基因表达 < 0.1% (国际标准);部分分子生物学缓解(PMR):患者 *BCR-ABL* 基因表达 < 10% (国际标准)。若患者基因表达降低,但下降程度未达到上述分子生物学缓解标准,则为“有分子生物学应答”,反之则为“无应答”;若有细胞遗传学指标(或细胞形态学指标)提示患者病情进展,则为“疾病进展”。患者治疗情况及效果见表 1。

表 1 应用 TKI 治疗的 *BCR-ABL*^{35INS} 突变型 CML 患者的治疗情况及效果[例(%)]

Tab 1 Treatment and therapeutic effect of patients with *BCR-ABL*^{35INS} mutation treated with TKI [case(%)]

治疗方案	用药例次数	分子生物学缓解			有分子生物学应答但疾病进展	无应答	失访	自行停药	因不良反应停药
		CMR	MMR	PMR					
伊马替尼	39	1(2.6)	0(0)	4(10.3)	15(38.5)	8(20.5)	0(0)	4(10.3)	7(17.9)
达沙替尼	17	3(17.6)	3(17.6)	2(11.8)	0(0)	0(0)	6(35.3)	0(0)	3(17.6)
尼洛替尼	21	1(4.8)	1(4.8)	1(4.8)	2(9.5)	0(0)	7(33.3)	2(9.5)	7(33.3)

由表 1 可见,检测到 *BCR-ABL*^{35INS} 突变后,患者选择伊马替尼治疗的有 39 例次,其中 5 例(12.8%)获得分子生物学缓解(1 例 CMR、4 例 PMR);15 例(38.5%)获得分子生物学应答但疾病进展;8 例(20.5%)无应答,其中 7 例换用达沙替尼或尼洛替尼、另 1 例未报道其后续治疗情况。无患者失访,但有 4 例(10.3%)自行停药后疾病进展;有 7 例(17.9%)因不良反应而停药。*BCR-ABL*^{35INS} 突变型 CML 患者选择达沙替尼治疗的有 17 例次,其中 8 例(47.1%)获得分子生物学缓解(3 例 CMR、3 例 MMR、2 例 PMR);6 例(35.3%)失访,无患者自行停药;有 3 例(17.6%)因不良反应而停药。*BCR-ABL*^{35INS} 突变型 CML 患者选择尼洛替尼治疗的有 21 例次,其中 3 例(14.3%)获得分子生物学缓解(1 例 CMR、1 例 MMR、1 例 PCR);2 例(9.5%)获得分子生物学应答但疾病进展;7 例(33.3%)患者失访,2 例(9.5%)自行停药后疾病进展;有 7 例(33.3%)因不良反应而停药。

2.3 *BCR-ABL*^{35INS} 突变型 CML 患者应用不同 TKI 治疗的安全性

在所纳入的文献中,*BCR-ABL*^{35INS} 突变型 CML 患者应用不同 TKI 治疗的安全性均参考美国国立癌症研究所(NCI)常见不良事件评价标准(CTCAE)V3.0^[18]。选择伊马替尼或尼洛替尼治疗的 *BCR-ABL*^{35INS} 突变型 CML 患者中,各有 7 例因不良反应而停药,且均为 CTCAE 3~4 级,以血液系统毒性反应为主(分别占 71.4%、85.7%);选择达沙替尼治疗的 *BCR-ABL*^{35INS} 突变型 CML 患者中,有 3 例因不良反应而停药,且均为 CTCAE 3~4 级血液系统毒性反应(占 100%)。应用 TKI 治疗的 *BCR-ABL*^{35INS} 突变型 CML 患者的 CTCAE 3~4 级不良反应发生情况见表 2。

3 讨论

BCR-ABL 融合基因是 CML 的分子标志,其在疾病

表 2 应用 TKI 治疗的 *BCR-ABL*^{35INS} 突变型 CML 患者的 CTCAE 3~4 级不良反应发生情况[例(%)]

Tab 2 Occurrence of CTCAE 3-4 grade ADR in patients with *BCR-ABL*^{35INS} mutation treated with TKI [case(%)]

治疗方案	用药例次数	血液系统毒性反应	其他毒性反应
伊马替尼	39	5(71.4)	2(28.6)
达沙替尼	17	3(100)	0(0)
尼洛替尼	21	6(85.7)	1(14.3)

发生、发展过程中扮演着极其重要的角色^[9-11,14]。伊马替尼是首个靶向抑制 *BCR-ABL* 的小分子抗肿瘤药物,可用于 Ph 阳性 CML 慢性期成人和儿童患者或者干扰素 α 治疗失败的急性期、加速期或慢性期 CML 患者的临床治疗,且治疗 12 个月和 24 个月时的 CMR 率分别可达 65% 和 77%,是成人和儿童 CML 患者的一线治疗药物^[9]。但在伊马替尼十余年的临床应用过程中,不断出现其耐药的病例报道。进一步的研究发现,伊马替尼主要的耐药机制包括 *BCR-ABL* 激酶域突变、*BCR-ABL* 过表达和扩增、P 糖蛋白介导的伊马替尼外排、SRC 家族激酶活化和血浆中 α_2 酸性糖蛋白的结合作用等,其中 *BCR-ABL* 激酶域突变是伊马替尼耐药最主要的机制,包括点突变、插入突变和缺失突变^[8-9]。

BCR-ABL^{35INS} 突变属于 *BCR-ABL* 激酶域突变,是一种较为常见的插入突变。该突变发生后,可在 *BCR-ABL* 融合蛋白中插入 10 个氨基酸,随后连接一个终止密码子,形成 *BCR-ABL* 短蛋白,最终导致伊马替尼(甚至达沙替尼、尼洛替尼)耐药,且与 CML 疾病进展相关^[10, 16, 20-21]。但也有体外细胞试验研究指出,*BCR-ABL*^{35INS} 突变不具有激酶活性,并不介导 CML 对 TKI 的耐药^[8]。但笔者认为,*BCR-ABL*^{35INS} 突变即便不具备激酶活性,但也有可能会抑制 TKI 与 *BCR-ABL* 激酶域的结合;且体外研究并不能完全反映药物在体内的变化过程,仍需进一步研究予以验证。此外,对于伊马替尼耐药的 CML 患者,一旦发现 *BCR-ABL*^{35INS} 突变,临床应如何选择 TKI 尚无定论。因此,有必要对既往发表的 *BCR-ABL*^{35INS} 突变型 CML 患者的病例报道进行汇总,分析其应用 TKI 的疗效及安全性,以期为该类患者的临床治疗提供参考。

笔者通过查阅文献综合分析既往病例报道研究后发现,*BCR-ABL*^{35INS} 突变型患者中,最终接受伊马替尼治疗的共 39 例次,但仅有 12.9% 的患者获得分子生物学缓解,有 38.5% 的患者有分子生物学应答,但疾病进展;接受达沙替尼治疗的共 17 例次,有 47.1% 的患者获得分子生物学缓解;接受尼洛替尼的共 21 例次,有 14.3% 的患者获得分子生物学缓解。由此可见,在应用伊马替尼治疗的 *BCR-ABL*^{35INS} 突变型 CML 患者中,可能仅有小部分可获得缓解,而应用达沙替尼的患者可能获得更高的分子生物学缓解率。因此,建议 *BCR-ABL*^{35INS} 突变型 CML 患者可优先选用达沙替尼治疗。安全性评价结果显示,应用伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼治疗的患者中,分别

有17.9%、17.6%、33.3%的患者因不良反应而停药,且均为CTCAE 3~4级,以血液系统毒性反应为主。因此笔者建议,在临床应用上述药物进行治疗时,应密切关注BCR-ABL^{35INS}突变型CML患者的血常规等实验室指标,并同时监测其他严重不良反应的发生。

综上所述,对伊马替尼耐药的BCR-ABL^{35INS}突变型CML患者,临床需要根据药物的敏感性和安全性特点选择相应TKI进行治疗。该类患者可能对达沙替尼更为敏感,但其具体作用机制尚有待进一步验证。同时,在TKI临床使用过程中,应严密监测患者血常规、肝肾功能、凝血功能、淀粉酶等指标,并加强相关药学监护;一旦出现不良反应,应根据其严重程度及时调整剂量、停药或换药,以保证患者治疗的有效性和安全性。

参考文献

[1] 郭敏,席亚明,晁荣,等.达沙替尼不同治疗方案治疗慢性髓细胞白血病疗效的Meta分析[J].中国循证医学杂志,2012,12(7):785-790.

[2] 刘亚琳,王晓宁,刘华胜.慢性粒细胞白血病急粒变与急淋变骨髓细胞形态学、免疫表型、细胞遗传学特征及预后差异分析[J].中国实验血液学杂志,2014,22(3):629-633.

[3] National Comprehensive Cancer Network. *Clinical practice guidelines in oncology:chronic myeloid leukemia:V2*, 2017[S]. 2017-01-19.

[4] LEE T, MA W, ZHANG X, et al. BCR-ABL alternative splicing as a common mechanism for imatinib resistance: evidence from molecular dynamics simulations[J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(12):3834-3841.

[5] ZWAAN CM, RIZZARI C, MECHINAUD F, et al. Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia: results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the innovative therapies for children with cancer consortium[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(19):2460-2468.

[6] DOUXFILS J, HAGUET H, MULLIER F, et al. Association between BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia and cardiovascular events, major molecular response, and overall survival: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2016. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.5932.

[7] REDAELLI S, MOLOGNI L, ROSTAGNO R, et al. Three novel patient-derived BCR/ABL mutants show different sensitivity to second and third generation tyrosine kinase inhibitors[J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(11):E125-E128.

[8] O'HARE T, ZABRISKIE M, EIDE CA, et al. The BCR-ABL^{35INS} insertion/truncation mutant is kinase-inactive and does not contribute to tyrosine kinase inhibitor resistance in chronic myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2011, 118(19):5250-5254.

[9] BERMAN E, JHANWAR S, HEDVAT C, et al. Resistance to imatinib in patients with chronic myelogenous leukemia

and the splice variant BCR-ABL^{35INS}[J]. *Leuk Res*, 2016. DOI:10.1016/j.leukres.2016.08.006.

[10] MARCÉ S, CORTÉS M, ZAMORA L, et al. A thirty-five nucleotides BCR-ABL1 insertion mutation of controversial significance confers resistance to imatinib in a patient with chronic myeloid leukemia (CML) [J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 99(1):16-18.

[11] PARK SH, CHI HS, KWON R, et al. Rare frameshift mutation Cys475Tyrfs*11 in the BCR/ABL kinase domain contributes to imatinib mesylate resistance in 2 Korean patients with chronic myelogenous leukemia[J]. *Ann Lab Med*, 2012, 32(6):452-454.

[12] LAUDADIO J, DEININGER MW, MAURO MJ, et al. An intron-derived insertion/truncation mutation in the BCR-ABL kinase domain in chronic myeloid leukemia patients undergoing kinase inhibitor therapy[J]. *J Mol Diagn*, 2008, 10(2):177-180.

[13] YUDA J, MIYAMOTO T, ODAWARA J, et al. Persistent detection of alternatively spliced BCR-ABL variant results in a failure to achieve deep molecular response[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(11):2204-2212.

[14] VAIDYA S, VUNDINTI BR, SHANMUKHAIAH C, et al. Evolution of BCR/ABL gene mutation in CML is time dependent and dependent on the pressure exerted by tyrosine kinase inhibitor[J]. *PLoS One*, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0114828.

[15] MA W, GILES F, ZHANG X, et al. Three novel alternative splicing mutations in BCR-ABL1 detected in CML patients with resistance to kinase inhibitors[J]. *Int Jnl Lab Hem*, 2011, 33(3):326-331.

[16] STRHAKOVA L, GERYKOVA BM, HOJSIKOVA I, et al. Use of direct sequencing for detection of mutations in the BCR-ABL kinase domain in Slovak patients with chronic myeloid leukemia[J]. *Neoplasma*, 2011, 58(6):548-553.

[17] HEHLMANN R, HOCHHAUS A, BACCARANI M. Chronic myeloid leukaemia[J]. *Lancet*, 2007, 370(9584):342-350.

[18] National Cancer Institute. *Common terminology criteria for adverse events(CTCAE)V3.0*:2010[S]. 2011-10-18.

[19] THOTA NK, GUNDETI S, LINGA VG, et al. Imatinib mesylate as first-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase and blast phase: a retrospective analysis[J]. *Indian J Cancer*, 2014, 51(1):5-9.

[20] MA W, KANTARJIAN H, YEH C, et al. BCR-ABL truncation due to premature translation termination as a mechanism of resistance to kinase inhibitors[J]. *Acta Haematol*, 2009, 121(1):27-31.

[21] MAHADEO KM, COLE PD. Successful treatment using omacetaxine for a patient with CML and BCR-ABL^{35INS}[J]. *Blood*, 2010. DOI:10.1182/blood-2010-02-269233.

(收稿日期:2018-08-14 修回日期:2019-04-11)

(编辑:张元媛)