

酪氨酸酶抑制剂治疗儿童费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病的研究进展

陈玉莹, 于洁*

重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤科, 重庆

收稿日期: 2026年3月15日; 录用日期: 2026年4月9日; 发布日期: 2026年4月15日

摘要

费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病(Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, Ph+ ALL)在儿童白血病中的发病率虽不高, 但因其治疗效果差, 一直以来都是难以攻克的难题。直到酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)的出现扭转了这种局面, 让此类型的白血病患者预后明显改善, 结合其他前沿治疗, 极大地推动了治疗方案的优化、促进低强度化疗甚至去化疗方案成为可能。本文将重点介绍TKI治疗儿童Ph+ ALL的最新进展, 旨在为临床治疗提供更多选择和方向。

关键词

酪氨酸激酶抑制剂, 儿童, 费城染色体, 急性淋巴细胞白血病

Research Progress in the Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Children with Tyrosine Kinase Inhibitors

Yuying Chen, Jie Yu*

Department of Hematology and Oncology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: March 15, 2026; accepted: April 9, 2026; published: April 15, 2026

Abstract

Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) accounts for a low

*通讯作者。

文章引用: 陈玉莹, 于洁. 酪氨酸酶抑制剂治疗儿童费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 3137-3143. DOI: 10.12677/acm.2026.1641572

incidence among pediatric acute lymphoblastic leukemia cases, and its historically poor treatment outcomes have made it a persistent therapeutic challenge. The advent of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has dramatically transformed this landscape, significantly improving prognosis for these patients. When combined with other cutting-edge therapies, TKIs have greatly optimized treatment strategies, even making low-intensity chemotherapy or chemotherapy-free regimens a viable possibility. The review focuses on recent advances in TKI-based therapies for pediatric Ph+ ALL, aiming to provide clinicians with more options and future directions.

Keywords

Tyrosine Kinase Inhibitors, Pediatric, Philadelphia Chromosome, Acute Lymphoblastic Leukemia

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Ph+ ALL 在儿童急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)中的发病率约为 2%~5% [1], 在引入 TKI 之前的 21 世纪初期其预后都较差, 对细胞毒性化疗反应有限且复发率高。一项多中心研究纳入了 1985 年至 1996 年诊断的 326 名 18 岁以下的 Ph+ ALL 患者接受单纯化疗治疗, 5 年无事件生存率(Event-Free Survival, EFS)仅为 $28\% \pm 3\%$ [2], 后续该团队研究了 610 例 18 岁以下在 1995 年至 2005 年期间诊断 Ph+ ALL 的患者, 结果表明 7 年 EFS 提高到 $32\% \pm 2\%$, 与单独化疗相比, 化疗联合亲缘供者骨髓移植(Bone Marrow Transplantation, BMT)虽然起到了一定的疗效, 但仍有三分之一的复发率[3]。在近 20 年, 随着 TKI 的出现及更新迭代, 让这种类型的白血病患者的预后明显改善, 长期生存率明显提高, 同时也推动了治疗方案的优化、促进低强度化疗甚至去化疗方案成为可能。在带来收益的同时也存在着不良反应及耐药性问题的出现, 如何减轻不良反应的发生及解决耐药问题、减少复发率仍然是我们高度关注的问题。

2. 费城染色体

2.1. BCR-ABL1 融合基因

ALL 是骨髓中的原始幼稚淋巴细胞异常增殖和分化影响正常骨髓造血的一种血液系统恶性疾病, 这些异常细胞根据不同的形态学、免疫表型、细胞遗传学、分子生物学可分为不同种类的白血病细胞, 其中, 细胞遗传学中 9 号染色体长臂的艾贝尔逊白血病病毒 ABL1 (Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1)基因与 22 号染色体长臂的主要或者次要断裂点簇集区(Breakpoint Cluster Region, BCR)易位后形成经典的 BCR-ABL 融合基因, 该融合基因于所在染色体即为费城染色体。几乎所有的 CML 患者都携带 BCR-ABL 融合基因。约 20%~25%的成人 ALL 和 2%~5%的儿童 ALL 患者也携带 BCR-ABL 融合基因 [4]。

2.2. BCR-ABL1 融合蛋白

BCR-ABL1 融合基因转录产生一种异常的 mRNA, 翻译后生成 BCR-ABL 融合蛋白, 主要作用于造血干细胞和骨髓中的祖细胞, 特别是那些能够分化为粒细胞、红细胞、巨核细胞和淋巴细胞的细胞类型。BCR-ABL1 融合蛋白具有持续激活的酪氨酸激酶活性, 这种异常持续激活会持续磷酸化下游信号分子,

通过激活 PI3K/AKT、RAS/RAF/MEK/ERK、JAK/STAT 等多条信号通路来驱动细胞增殖, 通过上调抗凋亡蛋白和抑制促凋亡蛋白来阻止细胞程序性死亡。这是白血病细胞不受控制生长的核心机制。

3. TKI 在儿童 Ph+ ALL 中的应用

3.1. 第一代 TKI

伊马替尼(Imatinib, IM)作为第一代 TKI 最先应用于 Ph+ ALL 患者, 其通过竞争性阻断 ATP 在 BCR-ABL 融合蛋白的结合位点, 从而使 BCR-ABL 融合蛋白失活, 从而阻断下游信号通路来抑制细胞增殖。此外, IM 能够抑制抗凋亡蛋白(如 BCL-2)的表达, 促进促凋亡蛋白(如 BAX)的表达, 诱导白血病细胞凋亡。IM 的出现显著改善了 Ph+ ALL 患者的预后, 其完全缓解(Complete Response, CR)率高达 90% [1]。IM 联合强化化疗改善了 Ph+ ALL 患者生存率, 但其毒性没有明显增加。美国一项队列研究(COG AALL0031)纳入了 92 例 1~21 岁的极高危 Ph+ ALL 的患者, 所有患者均接受 IM 联合强化化疗, 与历史对照相比, 接受 IM 联合强化化疗 3 年 EFS (80%)高于单一化疗两倍多(35%, $P < 0.0001$), 而接受化疗联合 IM 治疗的患者(87.7%)与接受化疗联合同胞供体 BMT (56.6%)患者的 3 年 EFS 相似($P = 0.14$), 也就是说 IM 似乎可以代替 BMT [5]。COG AALL0062 纳入的 60 名 1 至 30 岁的 Ph+ ALL 患者, 中位随访时间至 5.2 年, Ph+ ALL 患者($N = 91$)的 5 年总生存率上升至 $70 \pm 6\%$ [6]。同样, 接受化疗加 IM 治疗的患者($70 \pm 12\%$)与接受 BMT 的患者相比, 无论是来自亲缘供体 BMT ($65 \pm 11\%$)还是非亲缘供体 BMT ($59 \pm 15\%$; $P = 0.60$), 5 年(Disease-Free Survival, DFS)均无差异[7], 一方面印证了 IM 的疗效, 另一方面为后续 Ph+ ALL 治疗方案的制定提供了方向。另一项与 COG 同期的随机化研究(EsPhALL)纳入了 1~18 岁共 89 例 Ph+ ALL 患者, 研究结果显示, 在接受 IM 治疗的高危患者($N = 58$)中, 4 年 DFS 为 75.2%, 而未接受 IM 治疗的患者($N = 31$) 4 年 DFS 为 55.9% ($P = 0.06$), 诱导后微小残留病(Minimal Residual Disease, MRD)校正的 HR 为 0.35 ($P = 0.03$)。值得注意的是, 该研究中 IM 并非连续性使用而是间歇性使用, 但即使是间歇性 IM 也为高危 Ph+ ALL 带来了生存优势[8]。随着检测技术的进步, 通过流式细胞学技术、荧光原位杂交技术、高通量测序技术来评估诱导缓解化疗后患儿 MRD 水平, 再次评价患儿的危险程度来制定缓解后的治疗策略。因此, 在当前的多数儿童 Ph+ ALL 治疗方案中仅高危患者推荐造血干细胞移植(Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT)。IM 作为第一代 TKI, 上市时间更长, 副作用相对较轻, 对于大部分患者来说更经济。尽管 IM 治疗改善了临床结局, 但在一部分患者中却由于耐药克隆的出现导致复发。因此, 第二代和第三代 TKI 可以替代 IM, 以克服 IM 耐药的挑战。

3.2. 第二代 TKI

达沙替尼(Dasatinib, DAS)作为第二代 TKI, 达沙替尼的抑制活性更强, 是 IM 的 325 倍, 且能透过血脑屏障, 它在 SRC 家族激酶和 c-kit 中具有额外的抑制活性[9][10]。达沙替尼对 IM 耐药患者(T315I 突变患者除外)均有效。美国一项队列研究(COG AALL0622)纳入了 60 名 1 至 30 岁的 Ph+ ALL 患者, 39 例患者被分配为间断达沙替尼组, 21 例被分配为连续达沙替尼组, 该研究结局与 COG AALL0031 (化疗联合 IM)相似, 5 年(Overall Survival, OS)分别为 81%和 86% ($P = 0.63$), 5 年 DFS 分别为 68%和 60% ($P = 0.31$), OS、DFS 两者差异无统计学意义这一结果可能是因为样本量较小[6], 但在后续的研究中能够说明达沙替尼具有更高的效力、CNS 渗透和对 IM 耐药克隆的活性。中国一项 3 期临床随机试验(CCCG-ALL-2015)纳入了 20 家医院共 189 名 0~18 岁的 Ph+ ALL 患者, 将其随机分为两组, 一组采用强化疗联合 IM, 另一组采用强化疗联合达沙替尼, 结果表明, 达沙替尼组的 4 年 EFS (71.0%)显著优于 IM 组(48.9%; $P = 0.005$)。达沙替尼组的 4 年总生存率 88.4%显著优于 IM 组 69.2% ($P = 0.04$) [11]。一项多中心的组间研究(CA180-372/COG AALL1122)纳入了 1~18 岁共 106 名 Ph+ ALL 患者, 根据诱导 1B 后 MRD 是否 $> 0.05\%$

或三个巩固治疗后 MRD 是否阳性的患者分为高危组(82%)和标危组(18%), 高危组在第一次完全缓解后接受 HSCT, 而标危组则强化疗 + 达沙替尼治疗 2 年, 与外部历史对照相比, 达沙替尼联合化疗的 3 年无事件生存率(65.5%)优于 IM 联合化疗(59.1%), 更优于单独化疗(49.2%; $P = 0.032$), 最常见的 3~5 级不良事件是发热性中性粒细胞减少症($n = 93$)和菌血症($n = 21$) [12]。一项 3 期随机临床试验纳入了 189 名患者, 分别 1:1 接受 IM 或者达沙替尼, 中位随访时间 26.4 月, 达沙替尼组的 4 年 EFS 为 71.0%, 优于 IM 组 48.9% ($P = 0.005$)。达沙替尼组的 4 年累积复发风险为 19.8%, 优于 IM 组为 34.4% ($P = 0.01$)。两组之间严重毒性作用的频率没有差异, 感染和胰腺炎是最常见的事件。达沙替尼组的总生存率为 88.4% 高于 IM 组 69.2% ($P = 0.04$) [13]。达沙替尼虽然对多种 IM 耐药突变(如 F317L、Y253H)有效, 但在长期使用中也可能诱发新的耐药突变(如 T315I)。

3.3. 第三代 TKI

普纳替尼(Ponatinib)具有泛 BCR-ABL1 抑制活性, 能够更有效针对一代和二代 TKI 使用中常出现的耐药突变 T315I 激酶结构域突变[14]。普纳替尼在抑制天然 ABL 方面的效力约为 IM 的 520 倍, 也能抑制其他激酶(包括成纤维细胞生长因子受体、VEGF、SRC、KIT 和 FLT3)的活性[15] [16]。美国一项 3 期随机临床试验(PhALLCON)纳入了 245 名 18 岁及以上新诊断的 Ph+ ALL 患者, 将其随机分为两组, 一组采用低强度化疗联合 IM, 另一组采用低强度化疗联合普纳替尼。结果表明普纳替尼组(34.4% [53/154])的 MRD 阴性完全缓解率显著高于 IM (16.7%, 13/78) ($P = 0.002$)。最常见的不良事件两组相似[14]。由于普纳替尼在儿童 Ph+ ALL 中应用较少、临床研究不足, 且不良反应不确切, 目前仍然需要更多进一步的研究来评估普纳替尼的安全性和有效性。奥雷巴替尼在难治/复发的 Ph+ ALL 中表现出良好的疗效[17]。

4. TKI 治疗面临的挑战和未来可能的研究方向

4.1. 复发

EsPhALL 研究中发现接受 IM 治疗的患者 4 年累积复发率为 21.2%, 未接受 IM 治疗的患者为 34.4% ($P = 0.21$) [8]。IM 的不足之处在于其无法透过血脑屏障。过去 AALL0031 临床研究中将颅脑放疗作为预防中枢神经系统白血病(Central Nervous System Leukemia, CNSL)的主要手段, 但是仍有 6% 患者出现中枢神经系统复发[5]。随着全身和鞘内化疗的加强, 预防性颅脑照射可完全被化疗取代, 而不会影响总生存期[18]。Ph+ ALL 患者在 IM 单药治疗期间发生 CNSL 的风险相当高, 应常规接受 CNSL 预防。尽管颅脑和全身性联合复发的预后不佳, 但孤立性颅脑复发的患者仍可能实现持续缓解[19]。COG AALL6622 研究中 CNS 复发的 5 年累积发生率为 15% [6] [7], CCG-ALL-2015 研究中达沙替尼组(19.8%)的 4 年复发累积风险显著低于 IM 组(34.4%; $P = 0.01$)。达沙替尼组孤立性 CNS 复发的 4 年累积风险(2.7%)也低于 IM 组(8.4%, $P = 0.06$) [11]。TKI 的更新降低了 CNSL 的复发, 但仍需要持续的研究证实。TKI 的加入在不影响 OS、EFS 及 CNSL 发生的同时是否能够减少鞘注化疗的频次也是可研究的方向。

4.2. 耐药

在 Ph+ ALL 中, TKI 的引入使血液学 CR 率达到非常高, 并显著改善了 DFS 和 OS。而随着 TKI 的不断迭代, Ph+ ALL 患者增加了 OS 和 EFS。尽管如此, 在治疗优化的道路上仍有几个悬而未决的问题有待解决, 耐药性的发展仍然是一个主要问题。贝林妥单抗[19] [20]、奥英妥单抗[21] [22]、HSCT、嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy, CAR-T) [23]是有望突破复发难治的方向, 也为复发/难治性患者的治疗提供了更有效的选择。临床前研究表明, BCL-2 抑制剂维奈克拉可以增强 TKI 活性[24]。c-JUN N 末端激酶抑制剂可能是一种有前途的 Ph+ B-ALL 治疗策略, 但

其需要更多的动物研究及临床研究[25]。

4.3. 其他治疗

在新兴药物的研发进程中, 成人白血病患者已经开始从强化疗到弱化疗/低化疗的治疗方案转变, Elias Jabbour 等研究者发现达沙替尼和贝林妥欧单抗的无化疗联合治疗对新诊断的 Ph+ ALL 患者安全有效, 3 年 OS 为 80%; 50% 的患者接受了 HSCT。普纳替尼和贝林妥欧单抗的无化疗方案的分子学缓解 (Complete Molecular Response, CMR) 率为 86%, 2 年生存率为 93%, 没有复发或白血病相关死亡, 只有 1 名患者进行 HSCT [26], 尽管早期和深度的分子学反应显著, 但这种弱化疗或无化疗的方案是否能够获得长期的良好预后仍然需要经过时间的检验[27]。

5. 结语与展望

TKI 时代下 Ph+ ALL 患儿的 OS、EFS 率已大幅提升, 复发率明显降低, 具有划时代的意义。化疗联合 TKI 治疗 Ph+ ALL 患儿仍是目前最主要的治疗方案。过去十年, TKI 彻底改变了治疗格局[28]; 而未来十年, 我们将在化疗为基础的背景下迈入白血病精准化治疗时代, 针对不同遗传学特性的白血病给予不同的靶向治疗, 对于不同危险程度的患者给予不同强度的治疗, 针对复发/难治的患者应组合当前可用治疗手段, 以试图最大限度地减少耐药、复发, 降低药物毒性和治疗相关死亡率, 同时最大限度地提高分子反应率, 是我们共同关心的话题和讨论的热点。需要我们继续开展新的药物临床试验, 以期找到更有效的组合治疗新方案。

参考文献

- [1] Malard, F. and Mohty, M. (2020) Acute Lymphoblastic Leukaemia. *The Lancet*, **395**, 1146-1162. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)33018-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)33018-1)
- [2] Aricò, M., Valsecchi, M.G., Camitta, B., Schrappe, M., Chessells, J., Baruchel, A., *et al.* (2000) Outcome of Treatment in Children with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **342**, 998-1006. <https://doi.org/10.1056/nejm200004063421402>
- [3] Aricò, M., Schrappe, M., Hunger, S.P., Carroll, W.L., Conter, V., Galimberti, S., *et al.* (2010) Clinical Outcome of Children with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Treated between 1995 and 2005. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 4755-4761. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.30.1325>
- [4] Foà, R. and Chiaretti, S. (2022) Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **386**, 2399-2411. <https://doi.org/10.1056/nejmra2113347>
- [5] Schultz, K.R., Bowman, W.P., Aledo, A., Slayton, W.B., Sather, H., Devidas, M., *et al.* (2009) Improved Early Event-Free Survival with Imatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 5175-5181. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.21.2514>
- [6] Slayton, W.B., Schultz, K.R., Kairalla, J.A., Devidas, M., Mi, X., Pulsipher, M.A., *et al.* (2018) Dasatinib Plus Intensive Chemotherapy in Children, Adolescents, and Young Adults with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial Aall0622. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 2306-2314. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.7228>
- [7] Schultz, K.R., Carroll, A., Heerema, N.A., Bowman, W.P., Aledo, A., Slayton, W.B., *et al.* (2014) Long-Term Follow-Up of Imatinib in Pediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Children's Oncology Group Study Aall0031. *Leukemia*, **28**, 1467-1471. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.30>
- [8] Biondi, A., Schrappe, M., De Lorenzo, P., Castor, A., Lucchini, G., Gandemer, V., *et al.* (2012) Imatinib after Induction for Treatment of Children and Adolescents with Philadelphia-Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukaemia (Esphall): A Randomised, Open-Label, Intergroup Study. *The Lancet Oncology*, **13**, 936-945. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70377-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70377-7)
- [9] O'Hare, T., Walters, D.K., Stoffregen, E.P., Jia, T., Manley, P.W., Mestan, J., *et al.* (2005) *In Vitro* Activity of Bcr-Abl Inhibitors AMN107 and BMS-354825 against Clinically Relevant Imatinib-Resistant Abl Kinase Domain Mutants. *Cancer Research*, **65**, 4500-4505. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-05-0259>
- [10] Lombardo, L.J., Lee, F.Y., Chen, P., Norris, D., Barrish, J.C., Behnia, K., *et al.* (2004) Discovery of *n*-(2-Chloro-6-

- Methyl-Phenyl)-2-(6-(4-(2-Hydroxyethyl)-Piperazin-1-Yl)-2-Methylpyrimidin-4-Ylamino)Thiazole-5-Carboxamide (BMS-354825), a Dual Src/Abl Kinase Inhibitor with Potent Antitumor Activity in Preclinical Assays. *Journal of Medicinal Chemistry*, **47**, 6658-6661. <https://doi.org/10.1021/jm049486a>
- [11] Shen, S., Chen, X., Cai, J., Yu, J., Gao, J., Hu, S., *et al.* (2020) Effect of Dasatinib vs Imatinib in the Treatment of Pediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA Oncology*, **6**, 358-366. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.5868>
- [12] Hunger, S.P., Tran, T.H., Saha, V., Devidas, M., Valsecchi, M.G., Gastier-Foster, J.M., *et al.* (2023) Dasatinib with Intensive Chemotherapy in de Novo Paediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukaemia (CA180-372/COG AALL1122): A Single-Arm, Multicentre, Phase 2 Trial. *The Lancet Haematology*, **10**, e510-e520. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(23\)00088-1](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(23)00088-1)
- [13] Stirrups, R. (2020) Dasatinib versus Imatinib for Childhood Acute Lymphocytic Leukaemia. *The Lancet Oncology*, **21**, e73. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30031-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30031-0)
- [14] Jabbour, E., Kantarjian, H.M., Aldoss, I., Montesinos, P., Leonard, J.T., Gómez-Almaguer, D., *et al.* (2024) Ponatinib vs Imatinib in Frontline Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA*, **331**, 1814-1423. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.4783>
- [15] O'Hare, T., Shakespeare, W.C., Zhu, X., Eide, C.A., Rivera, V.M., Wang, F., *et al.* (2009) AP24534, a Pan-Bcr-Abl Inhibitor for Chronic Myeloid Leukemia, Potently Inhibits the T315I Mutant and Overcomes Mutation-Based Resistance. *Cancer Cell*, **16**, 401-412. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.09.028>
- [16] Zhou, T., Commodore, L., Huang, W., Wang, Y., Thomas, M., Keats, J., *et al.* (2010) Structural Mechanism of the Pan-Bcr-Abl Inhibitor Ponatinib (AP24534): Lessons for Overcoming Kinase Inhibitor Resistance. *Chemical Biology & Drug Design*, **77**, 1-11. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2010.01054.x>
- [17] Li, X., Zhang, J., Liu, F., Liu, T., Zhang, R., Chen, Y., *et al.* (2023) Olverembatinib Treatment in Pediatric Patients with Relapsed Philadelphia-Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, **23**, 660-666. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2023.04.012>
- [18] Pui, C., Campana, D., Pei, D., Bowman, W.P., Sandlund, J.T., Kaste, S.C., *et al.* (2009) Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia without Cranial Irradiation. *New England Journal of Medicine*, **360**, 2730-2741. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0900386>
- [19] Brown, P.A., Ji, L., Xu, X., Devidas, M., Hogan, L.E., Borowitz, M.J., *et al.* (2021) Effect of Postreinduction Therapy Consolidation with Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults with First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA*, **325**, 833-842. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0669>
- [20] Martinelli, G., Boissel, N., Chevaller, P., Ottmann, O., Gökbuget, N., Topp, M.S., *et al.* (2017) Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients with Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment with Blinatumomab: Results from a Phase II, Single-Arm, Multi-center Study. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 1795-1802. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.69.3531>
- [21] Pennesi, E., Michels, N., Brivio, E., van der Velden, V.H.J., Jiang, Y., Thanos, A., *et al.* (2022) Inotuzumab Ozogamicin as Single Agent in Pediatric Patients with Relapsed and Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: Results from a Phase II Trial. *Leukemia*, **36**, 1516-1524. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01576-3>
- [22] O'Brien, M.M., Ji, L., Shah, N.N., Rheingold, S.R., Bhojwani, D., Yuan, C.M., *et al.* (2022) Phase II Trial of Inotuzumab Ozogamicin in Children and Adolescents with Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Children's Oncology Group Protocol Aall1621. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 956-967. <https://doi.org/10.1200/jco.21.01693>
- [23] Zhai, Y., Hong, J., Wang, J., Jiang, Y., Wu, W., Lv, Y., *et al.* (2024) Comparison of Blinatumomab and CAR T-Cell Therapy in Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Review of Hematology*, **17**, 67-76. <https://doi.org/10.1080/17474086.2023.2298732>
- [24] Leonard, J.T., Rowley, J.S.J., Eide, C.A., Traer, E., Hayes-Lattin, B., Loriaux, M., *et al.* (2016) Targeting BCL-2 and ABL/LYN in Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Science Translational Medicine*, **8**, 354ra114. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf5309>
- [25] Xiao, X., Liu, P., Li, D., Xia, Z., Wang, P., Zhang, X., *et al.* (2020) Combination Therapy of Bcr-Abl-Positive B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia by Tyrosine Kinase Inhibitor Dasatinib and C-Jun N-Terminal Kinase Inhibition. *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 80. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00912-3>
- [26] Pfeifer, H., Wassmann, B., Hofmann, W.K., Komor, M., Scheuring, U., Brück, P., Binckebanck, A., Schleyer, E., Gökbuget, N., Wolff, T., Lübbert, M., Leimer, L., Gschaidmeier, H., Hoelzer, D. and Ottmann, O.G. (2003) Risk and Prognosis of Central Nervous System Leukemia in Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Leukemias Treated with Imatinib Mesylate. *Clinical Cancer Research*, **9**, 4674-4681.

-
- [27] Jabbour, E., Haddad, F.G., Short, N.J. and Kantarjian, H. (2022) Treatment of Adults with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia—From Intensive Chemotherapy Combinations to Chemotherapy-Free Regimens. *JAMA Oncology*, **8**, 1340-1348. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.2398>
- [28] Soverini, S., Bassan, R. and Lion, T. (2019) Treatment and Monitoring of Philadelphia Chromosome-Positive Leukemia Patients: Recent Advances and Remaining Challenges. *Journal of Hematology & Oncology*, **12**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0729-2>