

外周血淋巴细胞亚群对慢性粒细胞白血病TKI治疗反应和预后评估的研究进展

The research progress of peripheral blood lymphocyte subsets on the treatment response and prognosis of chronic myeloid leukemia in treatment of TKI

刘蒙蒙 综述; 崔久嵬 审阅(吉林大学白求恩第一医院 肿瘤中心, 吉林 长春 130000)

[摘要] 慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)是一种髓系造血干细胞恶性克隆性疾病,免疫功能低下是其发生的内在因素,可影响机体免疫系统发挥正常的免疫作用。近年来研究发现,其外周血淋巴细胞亚群分布和功能变化与疾病的发生、发展、转归密切相关。本文就初诊CML患者外周血淋巴细胞亚群分布和功能变化,以及酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)对CML患者外周血淋巴细胞亚群分布、功能及治疗反应的影响等几个方面予以综述。

[关键词] 慢性粒细胞白血病;酪氨酸激酶抑制剂;淋巴细胞亚群;外周血

[中图分类号] R737.9; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)02-0182-05

慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)发病的分子遗传学基础为染色体t(9;22)(q34;q11)易位,产生*bcr/abl*融合基因,酪氨酸激酶被认为是理想的分子靶向治疗位点,酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)的问世,开创了CML治疗的新时代^[1]。淋巴细胞作为重要的免疫细胞,可参与获得性和固有免疫,现已证明淋巴细胞输注是预防及治疗恶性血液造血干细胞移植后复发的有效方式,可见其在抗肿瘤作用中的重要性。近期研究^[2]发现,TKI在清除病原的同时可影响淋巴细胞亚群分布及功能,并可根据其变化情况指导诊疗。因此,对CML患者外周血淋巴细胞亚群的监测,为更好地了解患者免疫状态、预测治疗反应及预后提供了可能。

1 初诊CML患者外周血淋巴细胞亚群分布及功能变化

CML是一种血液系统恶性肿瘤,导致患者免疫功能低下。淋巴细胞是免疫系统重要组成成分,抗肿瘤免疫主要为细胞免疫,参与的淋巴细胞主要为T淋巴细胞和NK细胞,B淋巴细胞主要参与体液免疫,T淋巴细胞根据其细胞表型的不同分为CD4⁺T淋巴细胞、CD8⁺T淋巴细胞、Treg细胞、 $\gamma\delta$ T细胞等多个亚群,在初诊CML患者中上述细胞分布和功能发生了不同变化。

NK细胞是先天性免疫的主要成分,在机体抗肿瘤过程中发挥重要作用,NK细胞根据细胞表型不同分为CD56^{hi}CD16^{low}NK细胞和CD56^{low}CD16^{hi}NK细胞,前者主要分泌细胞因子,如INF- γ 、TNF等,后者表型

更加成熟,主要发挥免疫杀伤作用。同时NK细胞表达多种受体,在肿瘤免疫中,通过配体与受体结合传导免疫抑制或免疫活性信号,发挥免疫抑制或免疫活化作用。有研究^[1]发现,初诊CML患者及动物模型中不仅NK细胞比例减少,且抗原刺激后增殖及杀伤功能受损。恒定自然杀伤T(invariant nature killer T, iNKT)细胞作为一种具有自然杀伤细胞特性的T淋巴细胞亚群,其增殖功能及杀伤功能也是减弱的^[2]。然而,Hughes等^[3]发现处于缓解状态NK细胞表型更加成熟,活性更强,且CD56^{bright}NK细胞、CD56^{dim}NK细胞比例回升,NK细胞活化性受体CD161、CD94/NKG2C、NKG2D和自然细胞毒性受体NKp30、NKp46及免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin receptor, KIR)如KIR2DL2/DL3/DS2等也回升。因此,就目前研究表明,初诊CML患者NK细胞抗肿瘤作用较弱,NK细胞分布及功能与肿瘤负荷是否有相关性有待进一步研究。

Treg细胞是表达叉头框转录因子P3(FoxP3)的

[基金项目] 吉林省科技厅重点实验室建设资助项目(No.20170622011JC);吉林省发展与改革委员会产业技研与开发专项(No.2017C022, No.2014N147)。Project supported by the Key Laboratory Construction of Science and Technology Department of Jilin Province (No.20170622011), and the Industrial Research and Development Project of Development, and the Reform Commission of Jilin Province (No. 2017C022, No. 2014N147)

[作者简介] 刘蒙蒙(1990-),女,硕士生,主要从事肿瘤免疫治疗的研究, E-mail: liumm15@mails.jlu.edu.cn

[通信作者] 崔久嵬(CUI Jiawei, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事肿瘤免疫治疗的研究, E-mail: cuijw@jlu.edu.cn

特异性类型的CD4⁺T淋巴细胞,其可以损害CD4⁺/CD8⁺T淋巴细胞的功能及抗原提呈细胞的活性,是一种免疫抑制细胞。其可以抑制T淋巴细胞增殖及NK细胞活性。目前关于初诊CML患者外周血Treg比例变化情况意见不一^[4-6];但有研究^[4-5,7]发现,Treg细胞比例在低表达BCR-ABL患者低于高表达患者,低Sokal评分患者低于高Sokal评分患者,治疗后处于缓解状态较未缓解状态低,加速期和急变期患者高于慢性期患者,因此,考虑Treg细胞与患者病情严重程度呈正相关。

CD4⁺T淋巴细胞在肿瘤免疫中可以发挥杀伤作用,也可以辅助CD8⁺T淋巴细胞发挥活性。目前对于CD4⁺T淋巴细胞、CD8⁺T淋巴细胞的研究结果尚不一致。有研究^[4]显示,在初诊CML患者中,CD4⁺T淋巴细胞、CD8⁺T淋巴细胞比例并无明显变化,而Chen等^[1]发现CD4⁺T淋巴细胞比例下降、CD8⁺T淋巴细胞比例升高,CD62L可表达于CD4⁺T、CD8⁺T淋巴细胞,介导初始T淋巴细胞归巢至淋巴组织接受抗原刺激,参与T淋巴细胞免疫反应和抗白血病免疫。研究^[8]表明,初诊患者CD62L表达减少,且其减少情况与病情呈正相关,即抗肿瘤作用减弱,因此CML患者中表达CD62L较高者,提示治疗反应良好。PDI和PDL1是一对免疫共抑制分子,降低了T细胞介导的抗肿瘤免疫,初诊CML患者CD4⁺T和CD8⁺T淋巴细胞PD-1表达增加^[3]。因此,CML患者初诊时免疫系统已经受损。

2 TKI对CML患者外周血淋巴细胞亚群分布、功能及治疗反应的影响

TKI包括第一代药物伊马替尼、第二代药物达沙替尼和尼罗替尼等,其作为治疗CML的标准化治疗方案,不仅能特异性地抑制ABL的表达和BCR-ABL细胞的增殖,降低病原负荷,而且还可以通过改变免疫微环境来直接和间接地控制癌细胞生长影响抗肿瘤免疫。

免疫细胞作为免疫微环境的组成之一,有研究^[9]表明,体外伊马替尼、达沙替尼和尼罗替尼均可抑制T淋巴细胞、NK细胞、Treg细胞增殖及活性;在体内,伊马替尼,尼罗替尼或达沙替尼与外周血记忆B淋巴细胞计数降低和B淋巴细胞反应减弱相关,可损伤机体体液免疫功能。然而机体体液免疫损伤与肿瘤细胞关系尚不明确,那么,在体内TKI与T淋巴细胞、NK细胞有何相关性呢?

2.1 伊马替尼对CML患者外周血淋巴细胞亚群分布及功能影响

Chen等^[1]研究发现,伊马替尼与CML患者外周

血CD3⁺T、CD4⁺T、CD8⁺T淋巴细胞无相关性,且伊马替尼治疗后并未恢复NK比例及功能,虽然治疗后NK细胞杀伤功能并未受到损伤,但与NK细胞活性相关的脱颗粒反应仍较弱,与其相关的活化受体NKG2D表达也是减少的。在肿瘤免疫中,NK细胞NKG2D受体可与肿瘤细胞表面MHC-I类相关分子MICAA/B结合,介导肿瘤细胞溶解,伊马替尼却干扰了MICA的表达,导致该作用减弱^[10]。由此可见伊马替尼治疗并未改善NK细胞抗肿瘤作用,且不明确其与治疗反应的相关性。

Treg细胞FoxP3的表达可诱导和发挥持续免疫抑制作用,在小鼠模型中,伊马替尼可减少其计数、活性及FoxP3的表达^[11],减弱其免疫抑制作用。Larmonier等^[12]研究了伊马替尼抑制FoxP3表达的分子机制,考虑其可抑制受体依赖性T淋巴细胞的激活及信号转导过程中酪氨酸激酶Lck及其下游ZAP-70、LAT的磷酸化,影响转录因子STAT3和STAT5激活,进而影响FoxP3上调。另外,在服用伊马替尼的患者中也发现Treg细胞计数减少和功能减弱。这种结果与治疗反应相关性目前尚无研究。

2.2 达沙替尼对CML患者外周血淋巴细胞亚群分布、功能及治疗反应的影响

达沙替尼较其他TKI类药物,如伊马替尼、尼罗替尼的一个突出特点是能够使部分CML患者外周血淋巴细胞及大颗粒淋巴细胞(large granular lymphocyte, LGL)增多,这种LGL细胞包括NK(CD56⁺CD57⁺)细胞和CD8⁺T(CD3⁺CD57⁺)淋巴细胞,目前考虑达沙替尼使CML患者外周血淋巴细胞、LGL细胞增多的机制如下^[13]:(1)细胞机制:达沙替尼可以减少Treg的计数,从而Treg细胞对T淋巴细胞增殖的抑制作用减小,导致T淋巴细胞、LGL细胞增加。(2)分子机制:目前应用生物信息学和文献汇编方法证实了IL-15表达、PDGF-BB信号转导、NFκB和T-bet激活是大颗粒淋巴细胞白血病患者LGL细胞增殖的关键因素,达沙替尼在CML患者中可诱发上述因素,因此考虑LGL细胞的增多与之相关。(3)遗传机制:临床发现服用达沙替尼的患者并非均有淋巴细胞及LGL细胞的增加,且有种族差异,因此推测LGL淋巴细胞增多症与遗传相关。(4)扩增机制:即诊断时就存在LGL细胞,达沙替尼可促进部分LGL细胞扩增。然而关于伊马替尼、尼罗替尼使淋巴细胞和LGL细胞增加的报道较少。达沙替尼不仅使LGL细胞增多,且LGL的增多与良好治疗反应相关^[14-17]。同时,进一步研究^[18-19]发现,在CML患者中,用药一定时间后,相对增加LGL细胞、CD8⁺T淋巴细胞、NK细胞计数可作为良好治疗反应的预测标志。药物功能性研究^[20]发

现,达沙替尼可使NK($CD3^+CD56^+$ 、 $CD56^+CD57^+$)细胞毒性增强,这种作用与良好预后相关。同时达沙替尼还可使 $CD8^+$ T淋巴细胞表型更加成熟,高表达 $CD57^+$ 、HLA-DR、CD45RO,低表达CD62L,但与其与治疗反应相关性尚不明确^[4]。达沙替尼不仅可以使LGL细胞增多,且在LGL增多患者中Treg细胞是减少的^[13,15],且这种减少与良好预后相关^[21]。目前关于尼洛替尼对外周血淋巴细胞分布变化研究较少,仅了解其可以抑制NK细胞反应性^[20],与治疗反应的相关性也不明确。

3 外周血淋巴细胞可作为停用TKI及患者预后的生物学指标

TKI的使用显著提高了CML患者的临床疗效及预后,欧洲白血病工作组建议CML患者终生服用TKI类药物。因药物副作用、经济等问题,近十年来,关于停用TKI类药物的临床试验层出不穷。有研究^[22]显示,获得缓解状态患者初次停药及复发后用药获得缓解状态时第二次停药的安全性和可行性,2017年美国国家综合癌症网CML指南^[23]指出,在严密监测的情况下,入选患者停止TKI治疗是可行的,因此,确定成功停止TKI的预测因素是当前的关键问题。在停药研究中发现了临床指标和生物学指标与无治疗缓解率(treatment free remission, TFR)的相关性,现重点介绍生物学指标中淋巴细胞与TFR相关性的研究进展。

伊马替尼停药试验对多个淋巴细胞亚群与TFR相关性进行研究,NK细胞作为淋巴细胞亚群之一,不仅与缓解状态的维持密切相关,而且与TFR的维持相关。NK细胞与缓解状态相关性研究^[24-25]发现,停药后处于缓解状态患者与复发患者相比,其NK细胞计数明显升高。有研究^[26-28]显示,除对NK细胞计数、比例与TFR相关性研究外,进一步研究分析了不同表型NK细胞与TRF的关系,该研究不仅验证了停药时NK细胞计数或比例与TFR呈正相关性关系,而且表明了细胞毒性(高表达 $CD16^+$ 、 $CD57^+$,低表达 $CD62L^+$)NK细胞、成熟表型($CD57^+$, $CD56^{dim}$)NK细胞是TFR维持的重要因素,可见NK细胞在对微小残留病灶发挥了重要的免疫抑制作用,因此也提出了 $CD56^{dim}$ NK细胞可作为TFR的独立预测指标。对澳大利亚CML患者临床试验中,NK细胞受体与TFR相关性的研究使上述临床实验更加完善,该研究涉及多种天然细胞毒性受体NKp(NKp30、NKp44和NKp46)、C型凝集素受体(NKG2A、NKG2C和NKG2D)及CD161、CD69,与停药后维持缓解状态患者相比,NKG2D是唯一的差异表达受体,复发患者

中表达降低,而表达KIR2DL2/DL3/DS2的NK细胞在停药后维持缓解状态患者中较低,因此不同受体表达的NK细胞可否作为停药的预测指标仍无定论^[29]。而对于其他淋巴细胞亚群,没有观察到 $CD3^+$ T淋巴细胞、 $CD4^+$ T淋巴细胞、 $CD8^+$ T淋巴细胞、 $CD4/CD8$ 比值、Treg细胞计数与TFR之间的任何关联,而EURO-SKI研究^[26]发现成熟表型的 $CD4^+$ T($CD4^+CD57^+CD62L^-$)淋巴细胞、分泌IFN- γ /TNF- α 的 $CD8^+$ T淋巴细胞细胞越多,非成熟表型 $CD8^+$ T($CD8^+CD62L^+CD45RA^+$)淋巴细胞越少,复发越晚,但其可否作为预测停药的生物学指标仍需要进一步验证。

IFN是TKI问世之前常用于治疗CML的药物,IFN联合伊马替尼治疗停药后,继续采用IFN维持治疗时,成功停药患者比例可能提高^[30]。Burchert等^[31]认为,通过IFN诱导的髓系白血病相关性抗原蛋白-3特异性细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)的扩增可能有助于这种作用。然而,CTL细胞是否可以作为预测停药的生物学指标尚不明确。

在达沙替尼停药试验中,NK细胞与TFR的相关性尚不清楚。在日本D-STOP^[32]实验室, $CD3^+CD56^+$ NK细胞比例较高患者其TFR维持时间较短。而日本DADI^[33]实验室,高NK细胞($CD3^+CD56^+$ 或 $CD16^+CD56^+$)和LGL-NK($CD56^+CD57^+$)计数时更容易维持缓解状态。造成这种差异的原因仍不清楚,在DADI实验研究中发现使用达沙替尼之前有无伊马替尼抵抗是影响停药后TFR维持的因素之一,而关于D-STOP的相关数据尚不明确,另外两实验室入选标准不一,D-STOP实验中患者停药前维持DMR至少2年,而DADI实验则为1年,这种差异是否会对TFR的维持时间造成影响,尚需临床实验进行考证。总之,对于服用达沙替尼的患者仍无足够证据证明NK细胞可作为停药的预测指标。在DADI试验中发现,低 $\gamma\delta$ T细胞和Treg($CD25^+CD127^+$)计数与TFR维持相关,但并未确定其可作为预测停药的监测指标。

尼洛替尼作为的临床治疗CML的有效药物之一,其应用广泛,但因其上市时间较伊马替尼、达沙替尼晚,虽然现已证明^[34-35]尼洛替尼停药的安全性及可行性,但尚无研究其与TFR的相关性。同时,治疗CML的TKI除以上3种以外,还包括帕纳替尼、氟马替尼、伯舒替尼等,目前尚无与之相关停药安全性、可行性研究。

综上所述,CML患者外周血淋巴细胞亚群发生变化与肿瘤负荷及病情严重程度相关,TKI治疗可使外周血淋巴细胞亚群发生变化。达沙替尼可增加免疫活性细胞计数及活性,且与良好预后相关,但伊马替尼、尼洛替尼等对淋巴细胞亚群作用及其与治疗

反应关系仍存在诸多不确定性。随着停用TKI类药物可行性及安全性得到证实,NK细胞可作为停药的预测指标,但关于达沙替尼及尼洛替尼的预测指标尚不明确,因此需要进一步完善相关实验研究,指导临床诊治。

[参考文献]

- [1] CHEN C I U, KOSCHMIEDER S, KERSTIENS L, et al. NK cells are dysfunctional in human chronic myelogenous leukemia before and on imatinib treatment and in BCR-ABL-positive mice[J]. *Leukemia*, 2012, 26(3): 465-474. DOI:org/10.1038/leu.2011.239.
- [2] ROSSIGNOL A, LEVESCOT A, JACOMET F, et al. Evidence for BCR-ABL-dependent dysfunctions of iNKT cells from chronic myeloid leukemia patients[J]. *Eur J Immunol*, 2012, 42(7): 1870-1875. DOI:org/10.1002/eji.201142043.
- [3] HUGHES A, CLARSON J, TANG C, et al. CML patients with deep molecular responses to TKI have restored immune effectors and decreased PD-1 and immune suppressors[J]. *Blood*, 2017, 129(9): 1166-1176. DOI:org/10.1182/blood-2016-10-745992.
- [4] ROHON P, PORKKA K, MUSTJOKI S. Immunoprofiling of patients with chronic myeloid leukemia at diagnosis and during tyrosine kinase inhibitor therapy[J]. *Eur J Haematol*, 2010, 85(5): 387-398. DOI:org/10.1111/j.1600-0609.2010.01501.x.
- [5] BACHY E, BERNAUD J, ROY P, et al. Quantitative and functional analyses of CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ regulatory T cells in chronic phase chronic myeloid leukaemia patients at diagnosis and on imatinib mesylate[J]. *Br J Haematol*, 2011, 153(1): 139-143. DOI: org / 10.1111/j.1365-2141.2010.08453.x.
- [6] ZAHARAN A M, BADRAWY H, IBRAHIM A. Prognostic value of regulatory T cells in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients[J]. *Int J Clin Oncol*, 2014, 19(4): 753-760. DOI: 10.1007/s10147-013-0615-9.
- [7] ROJAS J M, WANG L, OWEN S, et al. Naturally occurring CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ T-regulatory cells are increased in chronic myeloid leukemia patients not in complete cytogenetic remission and can be immunosuppressive[J]. *Exp Hematol*, 2010, 38(12): 1209-1218. DOI: 10.1016/j.exphem.2010.09.004.
- [8] SOPPER S, MUSTJOKI S, WHITE D, et al. Reduced CD62L expression on T cells and increased soluble CD62L levels predict molecular response to tyrosine kinase inhibitor therapy in early chronic-phase chronicmyelogenous.leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 35(2):175-184. DOI:org/10.1200/jco.2016.67.0893.
- [9] DE LAVALLADE H, KHODER A, HART M, et al. Tyrosine kinase inhibitors impair B-cell immune responses in CML through off-target inhibition of kinases important for cell signaling[J]. *Blood*, 2013, 122(2): 227-238. DOI: 10.1182/blood-2012-11-465039.
- [10] BOISSEL N, REA D, TIENG V, et al. BCR/ABL oncogene directly controls MHC class I chain-related molecule A expression in chronic myelogenous leukemia[J]. *J Immunol*, 2006, 176(8): 5108-5116. DOI:org/10.4049/jimmunol.176.8.5108.
- [11] LARMONIER N, JANIKASHVILI N, LACASSE C J, et al. Imatinib mesylate inhibits CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cell activity and enhances active immunotherapy against BCR-ABL-tumors[J]. *J Immunol*, 2008, 181(10): 6955-6963. DOI: org/104049/jimmunol.181.10.6955.
- [12] LU Z, XU N, ZHOU X, et al. Therapeutic immune monitoring of CD4⁺ CD25⁺ T cells in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(2): 1363-1372. DOI:10.3892/ol.2017.6294.
- [13] QIU Z Y, XU W, LI J Y. Large granular lymphocytosis during dasatinib therapy[J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15(3): 247-255. DOI: 10.4161/cbt.27310.
- [14] TANAKA H, NAKASHIMA S, USUDA M. Rapid and sustained increase of large granular lymphocytes and rare cytomegalovirus reactivation during dasatinib treatment in chronic myelogenous leukemia patients[J]. *Int J Hematol*, 2012, 96(3): 308-319. DOI: 10.1007/s12185-012-1132-8.
- [15] MUSTJOKI S, EKBLÖM M, ARSTILA T P, et al. Clonal expansion of T/NK-cells during tyrosine kinase inhibitor dasatinib therapy[J]. *Leukemia*, 2009, 23(8): 1398-1403. DOI:10.1038/leu.2009.46.
- [16] NAGATA Y, OHASHI K, FUKUDA S, et al. Clinical features of dasatinib-induced large granular lymphocytosis and pleural effusion [J].*Int J Hematol*, 2010, 91(5): 799-807. DOI:10.1007/s12185-010-0565-1.
- [17] KIM D H, KAMEL-REID S, CHANG H, et al. Natural killer or natural killer/T cell lineage large granular lymphocytosis associated with dasatinib therapy for Philadelphia chromosome positive leukemia[J]. *Haematologica*, 2009, 94(1): 135-139. DOI: 10.3324/haematol.13151.
- [18] KUMAGAI T, MATSUKI E, INOKUCHI K, et al. Relative increase in lymphocytes from as early as 1 month predicts improved response to dasatinib in chronic-phase chronic myelogenous leukemia[J]. *Int J Hematol*, 2014, 99(1): 41-52. DOI: 10.1007/s12185-013-1483-9.
- [19] IRIYAMA N, FUJISAWA S, YOSHIDA C, et al. Early cytotoxic lymphocyte expansion contributes to a deep molecular response to dasatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in the chronic phase: results of the D-first study[J].*Am J Hematol*, 2015, 90(9): 819-824. DOI:10.1002/ajh.24096.
- [20] HAYASHI Y, NAKAMAE H, KATAYAMA T, et al. Different immunoprofiles in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib, nilotinib or dasatinib[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(6): 1084-1089. DOI:10.3109/10428194.2011.647017.
- [21] YOSHIDA C, IRIYAMA N, NAJIMA Y, et al. Association of peripheral regulatory T cells with achievement of deep molecular response in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia treated with dasatinib-the final results of D-first study[J]. *Blood*, 2016, 128:1916-1916.
- [22] LEGROS L, NICOLINI F E, ETIENNE G, et al. Second tyrosine kinase inhibitor discontinuation attempt in patients with chronic myeloid leukemia[J]. *Cancer*, 2017, 123(22): 4403-4410. DOI: 10.1002/cncr.30885.
- [23] POSTON J N, BECKER P S. Controversies regarding use of myeloid growth factors in leukemia[J]. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017, 15(12): 1551-1557. DOI: 10.6004/jnccn.2017.7044.
- [24] OHYASHIKI K, KATAGIRI S, TAUCHI T, et al. Increased natural killer cells and decreased CD3⁺ CD8⁺ CD62L⁺ T cells in CML patients who sustained complete molecular remission after discontinu-

ation of imatinib[J]. Br J Haematol, 2012, 157(2): 254-256. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08939.x.

[25] MIZOGUCHI I, YOSHIMOTO T, KATAGIRI S, et al. Sustained upregulation of effector natural killer cells in chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib[J]. Cancer Sci, 2013, 104(9): 1146-1153. DOI: 10.1111/cas.12216.

[26] ILANDER M, OLSSON-STRÖMBERG U, SCHLUMS H, et al. Increased proportion of mature NK cells is associated with successful imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2017, 31(5): 1108-1116. DOI:10.1038/leu.2016.360.

[27] REA D, HENRY G, KHAZNADAR Z, et al. Natural killer cell counts are associated with molecular relapse-free survival after imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia: the IMMUNOSTIM study[J]. Haematologica, 2017, 102(8): 1368-1377. DOI: 10.3324/haematol.2017.165001.

[28] ILANDER M M, OLSSON-STRÖMBERG U, LÄHTEENMÄKI H, et al. Early disease relapse after tyrosine kinase inhibitor treatment discontinuation in CML is related to both too low number and impaired function of NK-cells[J]. Blood, 2014, 124(5): 812-821. DOI: 10.1182/blood-2013-11-536888..

[29] HUGHES A, CLARSON J, WHITE D L, et al. Enhanced natural killer and cytotoxic T lymphocyte responses, with decreased monocytic myeloid derived suppressor cells may promote treatment free remission in chronic myeloid leukaemia patients following tyrosine kinase inhibitor cessation[J]. Blood, 2016, 128(8): 1122-1122. DOI: 10.1182/blood-2016-15-547208..

[30] BURCHERT A, SAUSSELE S, EIGENDORFF E, et al. Interferon alpha 2 maintenance therapy may enable high rates of treatment discontinuation in chronic myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2015, 29(6): 1331-1335. DOI:10.1038/leu.2015.45.

[31] BURCHERT A, MÜLLER M C, KOSTREWA P, et al. Sustained molecular response with interferon alfa maintenance after induction therapy with imatinib plus interferon alfa in patients with chronic myeloid leukemia[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(8): 1429-1435. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.5075.

[32] KUMAGAI T, NAKASEKO C, NISHIWAKI K, 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) [J]. Blood, 2016, 128(5): 686-98. DOI: 10.1182/blood-2016-01-693879.

[33] IMAGAWA J, TANAKA H, OKADA M, et al. Discontinuation of dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained deep molecular response for longer than 1 year (DADI trial): a multicentre phase 2 trial[J]. Lancet Haematol, 2015, 2(12): 528-535. DOI:10.1016/S2352-3026(15)00196-9.

[34] 毛丽丽, 于思帆, 陈含笑, 等. 伊马替尼治疗 78 例 KIT 变异的晚期黑色素瘤的疗效和安全性[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(3): 259-263. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.03.008.

[35] HOCHHAUS A, MASSZI T, GILES F J, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENEST freedom study[J]. Leukemia, 2017, 31(7): 1525-1531. DOI: 10.1038/leu.2017.63.

[收 稿 日 期] 2017-09-11
 [修回日期] 2017-12-01
 [本文编辑] 王映红

· 读者·作者·编者·

《中国肿瘤生物治疗杂志》关于抵制学术不端行为的声明

中国广大科技工作者坚持严谨求实、刻苦钻研、勇于创新的科学精神,取得了举世瞩目的科技成果,代表了中国科技工作者的主流。然而,近年来少数科技人员出现了抄袭剽窃、伪造数据、篡改数据、虚假署名、一稿多投等学术不端行为,影响了科技期刊的正常出版工作,给作者及其所在单位甚至我们国家带来非常负面的影响。《中国肿瘤生物治疗杂志》是中国肿瘤生物治疗领域惟一的高级学术刊物,一贯坚持“学术至上,质量第一”的原则,坚决抵制学术不端行为,努力维护学术纯洁性。为维护学术道德、保证期刊质量和学术声誉,本刊声明: 1. 作者投稿时须作出稿件无学术不端行为的声明; 2. 已发表的论文一经查实有学术不端行为,本刊将立即删除,第一时间刊登撤销声明,终止该论文在各相关数据库、文摘库中的传播,尽快消除不良影响。同时,视情节轻重给该文作者以下处理:书面警告,通知作者所在单位,在本领域相关期刊间通报,2年内本刊不刊登有其署名的稿件,相关学术责任人(通信作者)署名的其他稿件延缓审稿和刊登等。

(本刊编辑部)