

# 亲缘异基因造血干细胞移植联合甲磺酸伊马替尼治疗Ph阳性白血病

李梦醒, 王季石, 张 燕, 孙志强, 赵 鹏, 卢英豪(贵阳医学院附属医院, 贵州省贵阳市 550004)

## 文章亮点:

伊马替尼用于造血干细胞移植前可以降低患者体内肿瘤细胞负荷, 为移植争取时间, 然后再行移植可以提高移植成功率, 对提高患者的生存率有积极的作用。伊马替尼用于移植后可以清除肿瘤微小残留病灶, 降低复发率, 其长期疗效仍有待大宗的病例和长时间的观察。

## 关键词:

干细胞; 移植; 甲磺酸伊马替尼; 造血干细胞移植;  $Ph^+$ 白血病; 亲缘异基因; 国家自然科学基金

## 主题词:

干细胞; 造血干细胞移植; 白血病

## 基金资助:

国家自然科学基金(81270636), 课题名称: HO-1 基因调控在急性髓系白血病治疗中的作用及机制研究

## 摘要

**背景:** 造血干细胞移植是可以治愈  $Ph^+$ 白血病有效方法, 甲磺酸伊马替尼是一种高度特异的酪氨酸激酶抑制剂, 能抑制 BCR/ABL 酪氨酸激酶活性, 在  $Ph^+$ 白血病中的应用越来越多。

**目的:** 探讨甲磺酸伊马替尼联合亲缘异基因造血干细胞移植治疗  $Ph^+$ 白血病的临床疗效。

**方法:** 回顾性分析 2011 年 1 月至 2012 年 10 月采用亲缘异基因造血干细胞移植联合甲磺酸伊马替尼治疗 12 例  $Ph^+$ 白血病的疗效并文献复习。

**结果与结论:** 12 例患者移植后均获得造血重建, 移植后中性粒细胞和血小板植活的中位时间分别为 15 d 和 18 d; 发生 II 度急性移植物抗宿主病 7 例, III 度急性移植物抗宿主病 1 例, 局限型慢性移植物抗宿主病 7 例, 广泛型慢性移植物抗宿主病 3 例; 无白血病存活率为 67%, 移植相关死亡率为 25%。行 HLA 匹配亲缘造血干细胞移植者的总体存活率为 75.0%。平均无病生存 8.5 个月(7-17 个月), BCR/ABL 转阴时间 2-5 个月。亲缘异基因造血干细胞移植前、后联合甲磺酸伊马替尼治疗  $Ph^+$ 白血病, 具有降低移植前白血病细胞负荷, 抑制残留白血病细胞增殖, 促进供者完全嵌合状态的转变, 是一种安全有效的治疗方法。

李梦醒, 王季石, 张燕, 孙志强, 赵鹏, 卢英豪. 亲缘异基因造血干细胞移植联合甲磺酸伊马替尼治疗  $Ph^+$  阳性白血病[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(50):8147-8150.

## Hematopoietic stem cell transplantation in combination with imatinib mesylate for treatment of Philadelphia-positive leukemia

Li Meng-xing, Wang Ji-shi, Zhang Yan, Sun Zhi-qiang, Zhao Peng, Lu Ying-hao (Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China)

## Abstract

**BACKGROUND:** Hematopoietic stem cell transplantation is recognized as the only method of curing Philadelphia-positive leukemia. Imatinib mesylate is a competitive inhibitor of the BCR/ABL tyrosine kinase, which has been used more and more in the treatment of Philadelphia-positive leukemia.

**OBJECTIVE:** To observe the curative effect of imatinib mesylate combined with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treatment of Philadelphia-positive leukemia.

**METHODS:** We retrospectively analyzed the clinical effect of 12 patients with Philadelphia-positive leukemia who were treated with the combined therapy of imatinib mesylate and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from January 2011 to October 2012, and reviewed the relevant literatures.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Hematopoietic reconstitution was achieved in all 12 patients and the median times of neutrophil recovery and platelet recovery were 15 and 18 days, respectively. Of the 12 patients, 7 patients developed acute graft-versus-host disease II, 1 developed acute graft-versus-host disease III, 7 developed localized chronic graft-versus-host disease, and 3 developed extensive chronic graft-versus-host disease. Leukemia-free survival rate was 66.7%, and transplant-related mortality was 25.0%. The overall survival rate of HLA-matched sibling donors was 75.0%. The mean disease-free survival period was 8.5 months (7-17 months), and the time needed for BCR/ABL becoming negative was 2-5 months. As an effective and safe method for Philadelphia-positive leukemia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation combined with imatinib mesylate before and after transplantation reduces the leukemia cell load before transplantation, inhibits the proliferation of residual leukemia cells, and promotes full chimerism change.

**Subject headings:** stem cells; hematopoietic stem cell transplantation; leukemia

李梦醒, 贵阳医学院附属医院, 贵州省贵阳市 550004

通讯作者: 王季石, 贵阳医学院附属医院, 贵州省贵阳市 550004

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2014.50.019  
[http://www.crter.org]

中图分类号:R394.2  
文献标识码:B  
文章编号:2095-4344  
(2014)50-08147-04  
稿件接受: 2014-10-28

Li Meng-xing, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Corresponding author: Wang Ji-shi, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Accepted: 2014-10-28

**Funding:** the National Natural Science Foundation of China, No. 81270636

Li MX, Wang JS, Zhang Y, Sun ZQ, Zhao P, Lu YH. Hematopoietic stem cell transplantation in combination with imatinib mesylate for treatment of Philadelphia-positive leukemia. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2014;18(50):8147-8150.

## 0 引言 Introduction

甲磺酸伊马替尼是一种高度特异的酪氨酸激酶抑制剂,能抑制BCR/ABL酪氨酸激酶、干细胞生长因子受体和血小板衍化生长因子受体,是针对Ph阳性(Philadelphia chromosome-positive, Ph<sup>+</sup>)白血病的靶向治疗药物,主要用于Ph<sup>+</sup>的慢性髓系白血病(Ph<sup>+</sup> CML)和急性淋巴细胞白血病(Ph<sup>+</sup> ALL)的治疗,并且证实疗效确实,使用安全。目前,造血干细胞移植被认为是可以治愈上述两种疾病的惟一方法,但是伊马替尼也有独特的优势,因此两者联合应用或许可以达到更好的治疗效果。对于两者联合应用治疗Ph<sup>+</sup>白血病的有效性和安全性研究目前仍然处于探索阶段。作者回顾了贵阳医学院附属医院血液科实行亲缘异基因造血干细胞移植联合伊马替尼治疗Ph<sup>+</sup>白血病患者的疗效。

## 1 对象和方法 Subjects and methods

**设计:** 回顾性病例分析。

**时间及地点:** 资料收集于2011年1月至2012年10月贵阳医学院附属医院血液科。

**对象:** 贵阳医学院附属医院血液科自2011年1月至2012年10月住院病例中,采用亲缘异基因造血干细胞移植联合甲磺酸伊马替尼治疗的Ph<sup>+</sup>急性淋巴细胞白血病和慢性粒细胞白血病患者12例,男8例,女4例;中位年龄26岁(14-48岁)。6例急变期慢性粒细胞白血病(其中5例为急粒变,1例为急淋变),2例加速期慢性粒细胞白血病,4例急性淋巴细胞白血病(1例复发难治,3例CR1),所有病例经染色体及基因检测证实Ph染色体及BcR/ABL融合基因均阳性,诊断及分期标准参见文献[1]。

**造血干细胞供者来源:** 12例供者均为亲缘供者,同胞供者7例,父母供者5例;8例男性供者,4例女性供者,HLA6/6相合3例,HLA4/6相合6例,HLA3/6相合3例。血型大不合2例,血型相合5例。

**方法:**

**组织相容性抗原、血型、BCR/ABL检测:** 供者、患者HLA配型在贵阳医学院附属医院血液移植中心HLA配型室进行,实时定量PCR法进行BCR/ABL融合基因mRNA动态检测。

**预处理方案:** HLA全合患者采用改良Bu/CY方案: 羟基脲80 mg/kg×1 d,阿糖胞苷(Ara-C) 2 g/m<sup>2</sup>×1 d,白消安(Bu)3.2 mg/kg×3 d,环磷酰胺(CTX)1.8 g/m<sup>2</sup>×2 d,甲基环基亚硝脲(Me-CCNU)250 mg/m<sup>2</sup>×1 d。HLA不合患者采用改良Bu/CY方案+ATG: 阿糖胞苷4 g/m<sup>2</sup>×2 d,白消安3.2 mg/kg×3 d,环磷酰胺1.8 g/m<sup>2</sup>×2 d,甲基环基亚硝脲250 mg/m<sup>2</sup>

×1 d,3例患者加用VP16 25 mg/kg总量。1例未缓解患者采用G-CSF prime+改良Bu/Cy+ATG方案,粒细胞集落刺激因子(G-CSF) 5 μg/kg×5 d,阿糖胞苷3.0 g/m<sup>2</sup>×3 d,白消安3.2 mg/kg×3 d,环磷酰胺1.8 g/m<sup>2</sup>×2 d,甲基环基亚硝脲250 mg/m<sup>2</sup>×1 d。移植方案除1例采用外周血干细胞移植外,其余11例均采用骨髓干细胞联合外周血干细胞移植。

**干细胞动员及采集:** 干细胞动员采用粒细胞集落刺激因子(商品名: 惠尔血,日本麒麟公司产品)5 μg/(kg·d),皮下注射五六天,骨髓及外周血干细胞采集按照常规进行。流式细胞仪计数采集物中CD3<sup>+</sup>、CD45<sup>+</sup>、CD34<sup>+</sup>细胞,采集物立即回输给患者。

**移植抗宿主病的预防:** 以环孢素A、吗替麦考酚酯加短程甲氨蝶呤预防移植抗宿主病。从移植前-9 d开始采用2.5 mg/(kg·d)环孢素A静脉滴注,维持血药质量浓度在200-400 μg/L的范围,待胃肠功能恢复后(平均约+30 d)改为口服,并根据病情逐渐减量,最后停药。吗替麦考酚酯0.5 g,2次/d×30 d,自-9 d开始。移植后+1 d予甲氨蝶呤15 mg/m<sup>2</sup>,+3 d、+5 d、+11 d予甲氨蝶呤10 mg/m<sup>2</sup>,HLA全合患者甲氨蝶呤用前3次。

**疗效评定标准及移植抗宿主病分度:** 以外周血中性粒细胞绝对值(ANC)≥0.5×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>、血小板计数(PLT)≥20×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>为造血功能重建标准。判断供者干细胞植入情况,不同性别时检测受者移植后性染色体,相同性别时检测移植前后供受者STR 10个微卫星位点以判断。移植抗宿主病按Fred Hutchinson标准进行各脏器分级及总分度<sup>[2]</sup>,各脏器分为1,2,3及4级,总分度分为I度,II度,III度及IV度,III度及IV度为重度。

**术后处理:** 术后前3个月每月行骨髓穿刺1次,进行细胞形态学、嵌合度及融合基因定量检查,后期在6,9,12个月各行1次同类检查。前3个月发现融合基因定量值进行性升高或嵌合度偏低,即给予伊马替尼早期干预治疗,伊马替尼的用量依据外周血三系变化情况及骨髓涂片检查其骨髓增生度而定。

**移植后随访:** 随访至2012年10月15日。中位随访时间11个月(5-20个月)。随访期间监测血常规、骨髓细胞学、移植抗宿主病的发生情况并记录患者生存时间。

## 2 结果 Results

**2.1 造血干细胞的植入情况** 12例患者输注单个核细胞的中位数为4.88×10<sup>8</sup>/kg(3.7×10<sup>8</sup>-7.24×10<sup>8</sup>/kg),输注CD34<sup>+</sup>细胞中位数为3.21×10<sup>6</sup>/kg(2.0×10<sup>6</sup>-6.17×10<sup>6</sup>/kg)。移植后均获得造血重建,中性粒细胞植活的中位时间为15 d(12-22 d),血小板植活的中位时间为18 d(11-35 d)。移植

后1个月12例患者均获得不同程度的嵌合状态, 9例获得完全嵌合(>95%), 3例获得95%以下的混合嵌合, 移植后2个月嵌合均达98%以上。

**2.3 移植前后伊马替尼治疗情况** 移植前经化疗联合伊马替尼治疗4例, 达到分子生物学完全缓解(CMR)3例, 1例部分缓解(PR); 单用伊马替尼(格列卫)治疗的患者5例, 其中3例达血液学完全缓解(CHR), 2例部分缓解。3例诱导化疗失败后, 其中2例用伊马替尼挽救治疗, 血液学完全缓解1例, 部分缓解1例, 1例未再进行其他治疗, 造血干细胞移植前BCR/ABL融合基因mRNA检查3例阴性, 其余均为阳性, 2例定量大于10%, 所有患者均进行亲缘异基因造血干细胞移植。1例患者为慢粒急变未缓解, 移植后28 d嵌合体检测18.4%, BCR/ABL阳性, 停用免疫抑制剂, 加用伊马替尼治疗(400 mg/d), +59 d获得完全嵌合(98%)。3例患者移植后BCR/ABL定量进行性升高, 移植后2个月加用伊马替尼治疗(300 mg/d), BCR/ABL转阴。4例移植后BCR/ABL未转阴患者均在移植后3个月开始服用伊马替尼(300-400 mg/d), BCR/ABL转阴。4例患者移植后BCR/ABL阴性未服用伊马替尼。

**2.4 移植抗宿主病的发生情况** 12例异基因移植中, 急性移植抗宿主病的发生率为75%(9/12), 其中I度1例, II度7例, III度1例。存活超过100 d的患者为11例, 其慢性移植抗宿主病的发生率为91%(10/11), 其中局限型7例, 广泛型3例, 主要累及皮肤、眼及肾。

**2.5 其他并发症** 出血性膀胱炎9例, 巨细胞病毒血症7例, 细菌血行感染5例, 肺部侵袭性真菌感染1例, 继发三系减少2例, 继发性癫痫1例, 急性阑尾炎1例, 阴茎部分坏死1例。无患者发生肝静脉闭塞病, 无发展为巨细胞病毒间质性肺炎。

**2.6 患者的存活及原发病复发情况** 截至随访结束(2012年10月15日), 8例患者无白血病存活(67%), 多次行骨髓细胞形态学、融合基因检查, 维持完全缓解状态, BCR/ABL融合基因阴性, 无病存活中位时间为8.5个月(7-17个月), 随访期间死亡3例, 1例移植后继发三系减少导致肺部侵袭性真菌感染死亡, 1例发生急性肠道移植抗宿主病而死亡, 1例肺部感染死亡; 1例患者原发病复发, 随访时仍存活。

### 3 讨论 Discussion

费城染色体(Ph染色体)即t(9; 22)(q34; q11), 以及与之相关的BCR/ABL融合基因阳性。BCR/ABL融合基因产物有较高的酪氨酸激酶活性, 可激活不同的信号传导途径, 引起细胞增殖、恶变, 导致白血病发病。最初发现于慢性粒细胞白血病, 并被认为是慢性粒细胞白血病的特征性染色体改变, 后来发现在急性淋巴细胞白血病以及少数急性髓细胞白血病患者中也可出现Ph染色体, 其在成人急性淋巴细胞白血病中的发生率为20%-30%, 是成人急性淋巴细

胞白血病最常见的染色体异常之一, 也是成人急性淋巴细胞白血病最不良的预后因素。伊马替尼是酪氨酸激酶特异性抑制剂, 它能够结合于ABL激酶域的非活化构象, 从而阻断BCR/ABL激酶的活化, 抑制白血病细胞的增殖<sup>[3]</sup>, 对Ph染色体、BCR/ABL基因阳性的恶性血液病具有靶向治疗作用。

慢性粒细胞白血病诊断1年内的慢性期患者, 无病生存率可达60%-80%, 而加速期和急变期慢性粒细胞白血病即使进行造血干细胞移植, 疗效仍然不满意<sup>[4-5]</sup>。使用伊马替尼可使慢性粒细胞白血病慢性期、加速期、急变期患者获得血液学和遗传学缓解<sup>[6]</sup>, 因而使用伊马替尼可以进行体内净化, 减少肿瘤细胞负荷, 使患者重新回到慢性期, 延长了患者的存活时间, 同时也为造血干细胞移植创造了更好的条件<sup>[7]</sup>。对于移植后复发的患者, 伊马替尼可以再次诱导患者获得缓解<sup>[8]</sup>。另外慢性粒细胞白血病慢性期骨髓移植复发率为20%, 急变期高达75%, 采用伊马替尼进行挽救治疗可取得良好疗效。Ph<sup>+</sup>急性淋巴细胞白血病在儿童急性淋巴细胞白血病中的发生率低于5%, 成人中占20%-30%, 随着年龄的增长发生率增加<sup>[9]</sup>。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是有效治疗Ph<sup>+</sup>急性淋巴细胞白血病的手段, 但是异基因造血干细胞移植后Ph<sup>+</sup>急性淋巴细胞白血病复发率和移植相关死亡率均较高, 国外Shimoni等<sup>[10]</sup>报道了Ph<sup>+</sup>的10例慢性粒细胞白血病急变期和6例急性淋巴细胞白血病患者经伊马替尼诱导缓解治疗, 改善患者疾病状态以后再行异基因造血干细胞移植, 这种联合治疗方案有可能提高Ph<sup>+</sup>白血病的治愈率。Lee等<sup>[11]</sup>、Wassmann等<sup>[12]</sup>和Shin等<sup>[13]</sup>研究显示, 在不同时机应用伊马替尼, 均可改善Ph<sup>+</sup>急性淋巴细胞白血病患者异基因造血干细胞移植的效果。有研究报道, Ph<sup>+</sup>急性淋巴细胞白血病患者移植前应用伊马替尼, 异基因造血干细胞移植后长期总体存活率在50%-70%, 已达到急性淋巴细胞白血病其他亚型的疗效水平<sup>[14]</sup>。

本研究中, 有11例患者在移植前使用伊马替尼治疗, 均有效, 分子生物学完全缓解3例(27%), 4例达血液学完全缓解(36%), 4例部分缓解(36%)。移植后监测BCR/ABL融合基因mRNA, 定量值进行性升高或移植后未转阴患者8例, 8例患者均在移植后28-90 d恢复使用伊马替尼, BCR/ABL融合基因均转阴, BCR/ABL转阴时间2-5个月。3例患者复查染色体阴性。1例CML-BP移植前未缓解病例, 未使用伊马替尼, 虽给予强预处理方案, 但在移植后2周脾脏再次增大, 移植后1个月嵌合状态低于50%, 加用伊马替尼治疗后1个月转为完全供者嵌合状态, 脾脏缩小。另外1例患者移植后嵌合度88%, 加用伊马替尼治疗后, 嵌合度为98%。考虑伊马替尼可以促进患者在短期内达到完全嵌合状态, 能很好清除肿瘤残留病灶。在移植后使用伊马替尼会导致三系减少, 部分研究表明其有抑制移植抗宿主病的作用, 应注意监测。本研究结果说明晚期慢性粒细胞

白血病及复发难治 Ph<sup>+</sup> 急性淋巴细胞白血病患者体内很少残留 BCR/ABL 阴性的正常造血干细胞。伊马替尼单用或联合化疗用于该类患者疗效欠佳, 且疗效的持久性不肯定。移植前使用伊马替尼有效清除肿瘤负荷后, 应该及早行造血干细胞移植, 即“抢先”(pre-empty) 治疗, 可能改善移植效果, 争取更多患者得到长期无病生存。移植后应用伊马替尼的时机尚无定论。有研究表明, 在移植前和移植后使用伊马替尼对总体存活率的影响没有差异。而移植后使用伊马替尼的患者与未使用伊马替尼的患者相比较, 总体存活率、无白血病存活率更高, 复发率更低<sup>[15]</sup>。

伊马替尼用于造血干细胞移植前可以降低患者体内肿瘤细胞负荷, 为移植争取时间, 然后再行移植可以提高移植成功率, 对提高患者的生存率有积极的作用。移植后应用伊马替尼可以清除肿瘤微小残留病灶, 降低复发率。由于开展本工作的时间较短、病例数较少、随访时间短, 其长期疗效仍有待大宗的病例和长时间的观察。

**作者贡献:** 试验设计、资料收集、评估为本文全部作者。

**利益冲突:** 文章及内容不涉及相关利益冲突。

**伦理要求:** 造血干细胞移植经过医院道德伦理委员会审核批准进行, 所有治疗在受者知情同意情况下进行, 并签署《知情同意书》。

**学术术语:** 移植抗宿主病-是造血干细胞移植后出现的多系统损害(皮肤、食管、胃肠、肝脏等)的全身性疾病, 是造成死亡的重要原因之一。临床表现较为复杂, 皮肤损害最早出现的症状有红斑、丘疹、水疱, 甚至皮肤剥脱, 严重者皮损可在数天内扩展至全身。

**作者声明:** 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

#### 4 参考文献 References

- [1] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 134-138, 268-271.
- [2] Ross WA, Couriel D. Colonic graft-versus-host disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005;21(1):64-69.
- [3] Breccia M, Efficace F, Alimena G. Imatinib treatment in chronic myelogenous leukemia: What have we learned so far? *Cancer Lett.* 2011;300(2):115-121.
- [4] Wadhwa J, Szydlo RM, Apperley JF, et al. Factors affecting duration of survival after onset of blastic transformation of chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2002;99(7):2304-2309.
- [5] Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet.* 1998;352(9134):1087-1092.
- [6] Druker BJ. Imatinib alone and in combination for chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol.* 2003;40(1):50-58.
- [7] Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood.* 2002;99(10):3530-3539.
- [8] Olavarria E, Ottmann OG, Deininger M, et al. Response to imatinib in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2003;17(9):1707-1712.
- [9] Appelbaum FR. Impact of age on the biology of acute leukemia. *American Society of Clinical Oncology 2005 Education Book.* 2005:528-532.
- [10] Shimoni A, Kröger N, Zander AR, et al. Imatinib mesylate (STI571) in preparation for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and donor lymphocyte infusions in patients with Philadelphia-positive acute leukemias. *Leukemia.* 2003;17(2):290-297.
- [11] Lee S, Kim DW, Kim YJ, et al. Minimal residual disease-based role of imatinib as a first-line interim therapy prior to allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2003;102(8):3068-3070.
- [12] Wassmann B, Pfeifer H, Scheuring U, et al. Therapy with imatinib mesylate (Glivec) preceding allogeneic stem cell transplantation (SCT) in relapsed or refractory Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Leukemia.* 2002;16(12):2358-2365.
- [13] Shin HJ, Chung JS, Cho GJ. Imatinib interim therapy between chemotherapeutic cycles and in vivo purging prior to autologous stem cell transplantation, followed by maintenance therapy is a feasible treatment strategy in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(10):917-918.
- [14] Yanada M, Ohno R, Naoe T. Recent advances in the treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2009;89(1):3-13.
- [15] Burke MJ, Trotz B, Luo X, et al. Allo-hematopoietic cell transplantation for Ph chromosome-positive ALL: impact of imatinib on relapse and survival. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(2):107-113.