

บทความพิเศษ

Tyrosine Kinase Inhibitor ในการรักษา Philadelphia Chromosome-Positive ALL

กาญจนา จันทร์สูง

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

เป็นที่ทราบกันดีว่าการตรวจพบ Philadelphia chromosome ในผู้ป่วย Acute lymphoblastic leukemia (ALL) เป็นปัจจัยบ่งชี้ว่าพยากรณ์โรคไม่ดี ผู้ป่วยมีโอกาสรอดชีวิตระยะยาวน้อยมากก่อนยุคของการใช้ tyrosine kinase inhibitor (TKI) ร่วมในการรักษาผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีเพียงร้อยละ 10-20 หากไม่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้ให้ที่มี HLA ตรงกัน (Allogeneic stem cell transplantation; AlloSCT) หลังให้เคมีบำบัดจนโรคสงบแล้ว^{1,2} เนื่องจากการทำ AlloSCT เป็นการรักษาที่มีอัตราตายสูง และจะทำได้ก็ต่อเมื่อมีผู้ให้ไขกระดูกที่เหมาะสมและผู้ป่วยอายุน้อยรวมทั้งสภาพร่างกายเดิมดีพอ ดังนั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงไม่สามารถรับการรักษาแบบนี้ได้ หลังการค้นพบ TKI และมีการผนวกเอายาในกลุ่มนี้เข้าร่วมกับเคมีบำบัดในการรักษา Philadelphia chromosome-positive (Ph+) ALL ทำให้ผลการรักษาโรคนี้ดีขึ้นมาก เนื่องจากข้อมูลเบื้องต้นแสดงให้เห็นประโยชน์ของการเพิ่ม TKI เข้าไปร่วมกับเคมีบำบัดในการรักษา Ph+ ALL อย่างชัดเจนดังนั้นจึงไม่มีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบการให้หรือไม่ให้ TKI ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาที่เป็นมาในอดีต จากการศึกษาที่ผ่านมาทั้งการใช้ TKI ร่วมกับเคมีบำบัดมาตรฐานและใช้ร่วมกับเคมีบำบัดขนาดน้อยหรือให้ร่วมกับ corticosteroid อย่างเดียวผลการรักษาดีกว่าเดิมที่ให้เคมีบำบัดโดยไม่มีการใช้ TKI ร่วมด้วยทั้งสิ้น³⁻⁶ ยาในกลุ่ม TKI ที่มีการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีทั้ง imatinib, dasatinib, nilotinib และ ponatinib

การใช้ Imatinib ในการรักษา Philadelphia chromosome-positive ALL

Imatinib เป็น TKI ชนิดแรกที่มีการประเมินประสิทธิผลในการรักษา Ph+ ALL โดยเริ่มแรกให้เป็นยาเดี่ยวพบว่าแม้จะสามารถทำให้ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งตอบสนองจนโรคสงบได้แต่ก็มีการกลับของโรคอย่างรวดเร็ว⁷ ดังนั้นในระยะต่อมาจึงเป็นการศึกษาโดยนำ imatinib มาใช้ร่วมกับการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนซึ่งผลการศึกษาก็พบว่าสามารถชักนำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะโรคสงบในเบื้องต้นได้ถึงกว่าร้อยละ 90 เพิ่มขึ้น

เกือบเท่าตัวเมื่อเปรียบเทียบกับผลการรักษาในอดีตที่รักษาด้วยเคมีบำบัดชุดเดียวกันโดยไม่ใช้ imatinib ร่วมด้วยทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสได้รับการทำ AlloSCT เพิ่มขึ้น ทำให้ผู้ป่วยมีระยะเวลาโรคสงบและระยะเวลารอดชีวิตเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ⁸ รายงานของ Daver และคณะ⁹ ซึ่งทำการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 54 รายให้การรักษาผู้ป่วยด้วย imatinib ร่วมกับเคมีบำบัดสูตร HyperCVAD มีสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการทำ AlloSCT เพียงร้อยละ 30 แต่ก็ยังให้ผลอัตราการปลอดโรคและอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีสูงถึงร้อยละ 43 โดยผู้ป่วยที่ได้รับการทำ AlloSCT ร่วมด้วยมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการทำ AlloSCT ที่น่าสนใจคือผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปีหากได้รับการทำ AlloSCT ร่วมด้วยจะมีอัตราปลอดโรคที่ 5 ปีร้อยละ 82 ในขณะที่หากไม่ได้รับการทำ AlloSCT ร่วมด้วยจะมีอัตราปลอดโรคที่ 5 ปีเพียงร้อยละ 33 ตรงกันข้ามในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุเกิน 40 ปีกลุ่มที่ได้รับ AlloSCT ร่วมด้วยจะมีอัตราปลอดโรคที่ 5 ปีเพียงร้อยละ 20 ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้รับการทำ AlloSCT ร่วมด้วยจะมีอัตราปลอดโรคที่ 5 ปีถึงร้อยละ 47 ทั้งนี้เนื่องจากในผู้ป่วยที่อายุมากมีอัตราการเสียชีวิตจากการทำ AlloSCT สูงกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อย

Chalandon และคณะ⁴ ทำการศึกษาโดยการทดลองแบบสุ่มเปรียบเทียบการให้ imatinib ร่วมกับ เคมีบำบัดมาตรฐานกับเคมีบำบัดขนาดน้อยพบว่าสามารถชักนำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะโรคสงบจนไปทำ AlloSCT ได้ในอัตราที่ไม่ต่างกัน และระยะเวลารอดชีวิตโดยรวมไม่แตกต่างกัน นอกจากนั้นยังมีรายงานการใช้ imatinib ร่วมกับ corticosteroid เพียงอย่างเดียวในการรักษาผู้ป่วยที่อายุเกินกว่า 60 ปีซึ่งไม่สามารถทนต่อเคมีบำบัดมาตรฐานได้ พบว่าสามารถให้อัตราโรคสงบที่ 1 ปีร้อยละ 48 และอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีสูงถึงร้อยละ 76⁶ ข้อมูลจากการศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าการให้ imatinib ร่วมกับเคมีบำบัดขนาดน้อยหรือ corticosteroid เพียงอย่างเดียวน่าจะเป็นทางเลือกที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่สูงอายุหรือมีโรคประจำตัวอื่นที่ทำให้ไม่สามารถทนต่อเคมีบำบัดมาตรฐานได้ แต่หากผู้ป่วยอายุน้อยและมีผู้ให้ไขกระดูกที่เหมาะสมควรรักษาด้วยเคมีบำบัดมาตรฐาน ตามด้วยการทำ AlloSCT และ เคมีบำบัดขนาดน้อยเป็น maintenance therapy อย่างน้อย 2 ปี โดยให้

imatinib ร่วมกับเคมีบำบัดทั้งในช่วง induction , consolidation , maintenance หลังจากนั้นให้ imatinib เพียงอย่างเดียวต่อเนื่องไปเรื่อยๆ จนกว่าจะสูญเสียการตอบสนองเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคหรืออาจพิจารณาหยุดยาหลังจากได้ complete molecular response (CMR) อย่างน้อยสองปี

ข้อมูลสรุปผลการรักษาการใช้ imatinib ในการรักษา Ph+ ALL แสดงไว้ใน Table 1

การใช้ Second-generation TKI ในการรักษา Philadelphia chromosome-positive ALL

Dasatinib เป็น second-generation TKI ชนิดแรกที่มีข้อมูลในการรักษา Ph+ ALL เนื่องจากยานี้ออกฤทธิ์ยับยั้ง SRC family kinase และสามารถผ่าน blood brain barrier ได้ ดังนั้นจึงเชื่อว่าน่าจะมีประสิทธิภาพสูงกว่า Imatinib และสามารถป้องกันและรักษาอวัยวะที่ระบบประสาทส่วนกลางได้ด้วย¹⁴

การให้ dasatinib เป็นยาเดี่ยวในการรักษา blastic phase CML หรือ Ph+ ALL ที่ดื้อต่อ imatinib ได้ผล major hematologic response ร้อยละ 42-80 และ complete cytogenetic response ร้อยละ 30-58 แต่ผลคงอยู่ระยะสั้นมีระยะเวลาปลอดโรคเฉลี่ยเพียง 4 เดือนและระยะเวลารอดชีวิตโดยรวมเพียง 9 เดือนเท่านั้น¹⁵⁻¹⁶

การศึกษาที่ให้ dasatinib ร่วมกับ intensive chemotherapy สูตร HyperCVAD ในผู้ป่วยจำนวน 72 คนที่รายงานโดย Ravendi และคณะ¹⁷ พบว่าสามารถทำให้ผู้ป่วยร้อยละ 65 เกิดการตอบสนองลึกถึงระดับ complete molecular response (CMR) และ มีอัตราการปลอดโรค และอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 5 ปีถึงร้อยละ 44 และ 46 ตามลำดับ ถึงแม้ว่าจะมีผู้ป่วยเพียง

ร้อยละ 17 ที่ได้รับการทำ AlloSCT เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่อายุค่อนข้างมากก็ตาม ผลการศึกษาที่สอดคล้องกับการศึกษา SWOG S0805 ที่รายงานผลการรักษาผู้ป่วย Ph+ ALL ที่อายุน้อยกว่า 60 ปี จำนวน 97 รายโดยการใช้ dasatinib ร่วมกับเคมีบำบัดสูตร HyperCVAD ผู้ป่วยร้อยละ 86 ตอบสนองต่อการรักษาจนโรคสงบสมบูรณ์ในเบื้องต้น ร้อยละ 44 ได้รับการทำ AlloSCT ต่อ ผู้ป่วยมีอัตราการปลอดโรค และอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 3 ปีร้อยละ 62 และ 69 ตามลำดับ¹⁸

การให้ dasatinib ร่วมกับเคมีบำบัดขนาดน้อยหรือ corticosteroid อย่างเดียวสามารถชักนำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะโรคสงบได้โดยไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจนถึงแก่ชีวิตระหว่างการรักษา แต่มีโอกาสตอบสนองลึกถึงระดับ CMR หลังให้การรักษาไป 85 วัน เพียงร้อยละ 15 และเมื่อติดตามไป 20 เดือนพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 43 เกิดการกลับเป็นซ้ำ¹⁹ จึงมีการศึกษาซ้ำใหม่โดยปรับแนวทางการรักษาใหม่เป็นให้การรักษาชักนำโรคสงบด้วย corticosteroid ร่วมกับ dasatinib แล้วทำการประเมินผลเมื่อรักษาครบ 85 วัน ในกรณีที่ผู้ป่วยตอบสนองน้อยกว่า CMR จะได้รับเคมีบำบัดเพิ่มเติม (clofarabine-cyclophosphamide) และทำ AlloSCT ถ้ามีผู้ให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่เหมาะสม ผลจากการรักษาด้วยแบบแผนดังกล่าวทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 3 ปี ร้อยละ 58 เมื่อเปรียบเทียบกับอัตราปลอดโรคที่ 3 ปีในกลุ่มที่ได้ผลการตอบสนองลึกถึงระดับ CMR กับกลุ่มที่ยังตรวจพบเซลล์ผิดปกติในวันที่ 85 หลังการรักษาที่พบว่ากลุ่มแรกดีก็ว่ามาก (ร้อยละ 75 vs 44)²⁰

ข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ nilotinib ในการรักษา Ph+ ALL มีน้อยกว่า imatinib และ dasatinib มาก การศึกษาในเกาหลี รายงานโดย Kim และคณะ²² ทำการศึกษาในผู้ป่วย 90 รายโดย

Table 1 ผลการรักษา Philadelphia chromosome-positive ALL โดยใช้ Imatinib

Study	N	Age, median [range]	Combination	AlloSCT (%)	RFS rate (%)	OS rate (%)
Lee et al. ¹⁰	87	41 [16-71]	Intensive chemo.	68	39 (5-year)	33 (5-year)
Yamada et al. ¹¹	80	48 [15-63]	Intensive chemo.	49	-	76 (1-year)
Bassan et al. ¹²	59	45 [20-66]	Intensive chemo.	72	39 (5-year)	38 (5-year)
Tanguy-Schmidt et al. ¹³	45	45 [16-59]	Intensive chemo.	76	44 (4-year)	52 (4-year)
Fielding et al. ⁸	169	42 [16-64]	Intensive chemo.	72	50 (4-year)	38 (4-year)
Daver et al. ⁹	54	51 [17-84]	Intensive chemo.	30	43 (5-year)	43 (5-year)
Chalandon et al. ⁴	133	45 [21-59]	Intensive chemo.	65	-	46 (5-year)
Chalandon et al. ⁴	135	49 [18-59]	Low intensity chemo.	62	-	46 (5-year)
Vignetti et al. ⁶	29	69 [61-83]	Corticosteroid	-	48 (1-year)	74 (1-year)

N, number; AlloSCT, allogeneic stem cell transplantation; RFS, relapse free survival; OS, overall survival

Table 2 ผลการรักษา Philadelphia chromosome-positive ALL โดยใช้ second generation TKI

Study	N	Age, median [range]	Combination	AlloSCT (%)	RFS rate (%)	OS rate (%)
Dasatinib						
Ravendi et al. ¹⁷	72	55 [21-80]	Intensive chemo.	17	44 (5-year)	46 (5-year)
Ravendi et al. ¹⁸	97	44 [20-60]	Intensive chemo.	42	62 (3-year)	69 (3-year)
Rousselot et al. ²¹	71	69 [55-83]	Low intensity chemo.	10	28 (5-year)	36 (5-year)
Chiaretti et al. ²⁰	60	42 [19-59]	Corticosteroid ± chemo.	-	49 (30-mo.)	58 (3-year)
Foa et al. ¹⁹	53	54 [24-77]	Corticosteroid	42	22 (20-mo.)	31 (20-mo.)
Nilotinib						
Kim et al. ²²	90	47 [17-71]	Intensive chemo.	63	72 (2-year)	72 (2-year)

N, number; AlloSCT, allogeneic stem cell transplantation; RFS, relapse free survival; OS, overall survival

ให้ nilotinib ร่วมกับ เคมีบำบัดมาตรฐานและทำ AlloSCT ต่อในรายที่สามารถทำได้ พบว่าสามารถชักนำให้เกิดการตอบสนองระดับโรคสงบถึงร้อยละ 91 และโรคสงบระดับอณู (Molecular remission) ถึงร้อยละ 86 ผู้ป่วยร้อยละ 56 ตอบสนองถึงถึงระดับ CMR ในกลุ่มผู้ที่โรคสงบระดับอณูพบว่าอัตราปลอดโรคที่ 2 ปีไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ที่ได้รับการทำ AlloSCT กับผู้ที่ไม่ได้ทำ (ร้อยละ 65 vs 53) ข้อมูลนี้ชี้ให้เห็นแนวโน้มว่าการทำ AlloSCT อาจไม่มีความจำเป็นในกรณีที่ได้ผลการตอบสนองถึงถึงระดับ CMR

ข้อมูลสรุปผลการศึกษารักษาใช้ second generation TKI ในการรักษา Ph+ ALL แสดงไว้ใน Table 2

การใช้ Third-generation TKI ในการรักษา Philadelphia chromosome-positive ALL

Ponatinib เป็น third-generation TKI ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยที่มี T315I mutation ส่งผลให้ติดต่อก่อน first และ second-generation TKI จากข้อมูลการศึกษาย้อนหลังที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วย Ph+ ALL ที่โรคกลับเป็นซ้ำหลังจากได้รับการรักษาด้วย first และ second-generation TKI ร่วมกับเคมีบำบัดพบอุบัติการณ์ของ T315I mutation สูงมากถึงร้อยละ 57-75

Cortes และคณะ²³ รายงานการใช้ ponatinib เป็นยาเดี่ยวในการรักษาผู้ป่วย Ph+ ALL จำนวน 32 รายพบว่าให้การตอบสนองในระดับ major cytogenetic response ถึงร้อยละ 47 แต่ที่เช่นเดียวกับการรักษาด้วย TKI อื่นๆ การตอบสนองนี้คงอยู่เพียงสั้นๆ ระยะเวลาโรคสงบเฉลี่ยเพียง 3 เดือน ผู้ป่วยที่คงการตอบสนองนานตั้งแต่ 12 เดือนขึ้นไปมีเพียงร้อยละ 8 ข้อมูลนี้นำไปสู่การศึกษาที่ใช้ ponatinib ร่วมกับเคมีบำบัดเพื่อหวังผลการรักษาที่ดีขึ้น

Jabbour และคณะ²⁴ ศึกษาการใช้ ponatinib ร่วมกับเคมีบำบัดสูตร HyperCVAD ในการรักษาผู้ป่วย Ph+ ALL ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยอายุระหว่าง 21-75 ปี จำนวน 37 ราย พบว่าสามารถทำให้เกิดการตอบสนองในระดับ CMR ถึงร้อยละ 78 ผู้ป่วยมีอัตราปลอดโรคและอัตรารอดชีวิตโดยรวมที่ 2 ปีสูงถึงร้อยละ 78 และ 80 ตามลำดับ ผู้ป่วยร้อยละ 24 ได้รับการทำ AlloSCT หลังโรคสงบขึ้นต้น แต่ไม่พบความแตกต่างของผลการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการทำ AlloSCT ข้อมูลนี้ต่อยืนยันแนวโน้มว่าในผู้ป่วยที่มีการตอบสนองระดับลึกจนโรคสงบระดับอณูอาจไม่จำเป็นต้องทำ AlloSCT ต่อ แต่อย่างไรก็ดีเนื่องจากข้อมูลที่ได้เป็นการศึกษาระยะที่ 2 มีผู้ป่วยจำนวนน้อย การติดตามยังเป็นระยะสั้นเพียงสองปี และไม่ได้มีการศึกษาโดยการทดลองแบบสุ่มการยืนยันสมมติฐานนี้จึงต้องรอการศึกษาในอนาคต

แม้ว่าผลการรักษา ผู้ป่วย Ph+ ALL ด้วยการใช้ ponatinib ร่วมกับเคมีบำบัดสูตร HyperCVAD จะมีแนวโน้มให้ผลดีที่สุด แต่ยานี้ก็มีภาวะข้างเคียงที่สำคัญด้านหัวใจและหลอดเลือดจนเป็นเหตุให้ถูกถอดถอนทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐฯ ไประยะหนึ่งเมื่อเดือนธันวาคม ปี 2012 เพิ่งได้รับการกลับมาขึ้นทะเบียนให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มี Ph+ ในรายที่มี T315I mutation หรือล้มเหลวจากการใช้ TKI ชนิดอื่นแล้วอีกครั้งเมื่อเดือนมกราคม 2014 จากการศึกษาการรักษาผู้ป่วย Ph+ ALL ด้วยการใช้ ponatinib ร่วมกับเคมีบำบัดสูตร HyperCVAD ในระยะแรกก็พบปัญหาผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนด้านหัวใจและหลอดเลือดถึงร้อยละ 8 เช่นกัน จึงมีการปรับลดขนาดของ ponatinib ที่ใช้ลง และหลังการปรับลดขนาดยาแล้วก็ไม่พบปัญหานั้นอีก

ขณะนี้ยา ponatinib ยังไม่มีการนำเข้ามาจำหน่ายในประเทศไทย แต่มีผู้ป่วย CML ที่มี T315I mutation จำนวนหนึ่งได้รับยาผ่านการบริจาคอยู่ ในอนาคตยานี้อาจมีการนำเข้ามาจดทะเบียนและจำหน่ายในประเทศไทย

สรุป

การเพิ่ม TKI เข้าไปในชุดเคมีบำบัดที่ใช้รักษา Ph+ ALL ช่วยทำให้ผลการรักษาดีขึ้นมาก โดยมีข้อมูลสนับสนุนทั้ง Imatinib, Dasatinib, Nilotinib และ Ponatinib ทั้งนี้ไม่ควรใช้ TKI เป็นยาเดี่ยวในการรักษาเนื่องจากแม้จะให้ผลดีในระยะต้นแต่ก็เกิดการกลับของโรคเร็วและมีโอกาสโรคสงบระยะยาวน้อยมาก

เคมีบำบัดที่ใช้ร่วมกับ TKI อาจเป็นชุดเคมีบำบัดมาตรฐานที่ใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน เช่น HyperCVAD หรือ GMALL Protocol หรือใช้เคมีบำบัดที่มีความเข้มข้นน้อยกว่าก็ได้ หากได้รับการทำ AlloSCT หลังโรคสงบและได้รับ TKI ต่อเองเป็น maintenance จะให้ผลการรักษาที่ไม่แตกต่างกัน แต่ในกรณีนี้ผู้ป่วยอายุเกิน 55 ปี การใช้เคมีบำบัดชุดมาตรฐาน มีอัตราการตายจากภาวะแทรกซ้อนจากการรักษามากขึ้น จึงควรพิจารณาใช้ TKI ร่วมกับเคมีบำบัดที่มีความเข้มข้นน้อยหรือ corticosteroid อย่างเดียวมากกว่า ทั้งนี้กลุ่มที่ได้ผลการรักษาในระดับ CMR หลังการรักษาสามเดือนแรกอาจไม่จำเป็นต้องทำ AlloSCT หลังโรคสงบก็ได้

ผู้ป่วยที่ได้รับการตอบสนองระดับ CMR หลังการรักษาสามเดือนแรกมีโอกาสปลอดโรคและรอดชีวิตระยะยาวสูงอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งนี้ไม่ขึ้นกับชนิดของ TKI ที่ได้รับ เนื่องจากขาดการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง TKI แต่ละชนิดโดยวิธีการสุ่มจึงไม่สามารถสรุปได้ว่า TKI ชนิดใดให้ผลการรักษาที่ดีที่สุด แต่ข้อมูลจากการศึกษาที่ผ่านๆ มาแสดงแนวโน้มให้เห็นว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ intensive chemotherapy ร่วมกับ second หรือ third-generation TKI มีแนวโน้มที่จะได้รับการตอบสนองระดับ CMR สูงกว่า อย่างไรก็ตาม ภาวะข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการรักษาก็สูงกว่าด้วยเป็นเงาตามตัว การเลือกชนิดของ TKI ที่ใช้ในการรักษาจึงต้องคำนึงถึงทั้งประสิทธิภาพและภาวะข้างเคียงของยาควบคู่กันไป

เอกสารอ้างอิง

1. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2000;18:547-61.
2. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the

Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood.* 2007;109:3189-97.

3. Towatari M, Yanada M, Usui N, et al. Combination of intensive chemotherapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2013;104:3507-12.
4. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela JM, Abbal C, Huguet F, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2015;125:3711-9
5. Delannoy A, Delabesse E, Lheritier V, et al. Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALL AFR09 study. *Leukemia.* 2006;20:1526-32.
6. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood.* 2007;109:3676-8.
7. BJ Druker, CL Sawyers, H Kantarjian, DJ Resta, SF Reese, JM Ford, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med.* 2001;344:1038-42.
8. AK Fielding, JM Rowe, G Buck, L Foroni, G Gerrard, MR Litzow, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2014;123:843-50.
9. N Daver, D Thomas, F Ravandi, J Cortes, R Garris, E Jabbour, et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2015;100:653-61.
10. Lee KH, Lee JH, Choi SJ, Lee JH, Seol M, Lee YS, et al. Clinical effect of imatinib added to intensive combination chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2005;19:1509-16.
11. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2006; 24:460-6.
12. Bassan R, Rossi G, Pogliani EM, Di Bona E, Angelucci E, Cavatoni I, et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00. *J Clin Oncol.* 2010;28:3644-52.

13. Tanguy-Schmidt A, Rousselot P, Chalandon Y, Cayuela JM, Hayette S, Vekemans MC, et al. Long-term follow-up of the imatinib GRAAPH-2003 study in newly diagnosed patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a GRAALL study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:150-5.
14. Porkka K, Koskenvesa P, Lundan T, Rimpilainen J, Mustjoki S, Smykla R, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood.* 2008;112:1005-12.
15. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2006;354:2531-41.
16. Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, Simonsson B, Guilhot F, Larson RA, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood.* 2007;110:2309-15.
17. Ravandi F, O'Brien SM, Cortes JE, Thomas DM, Garris R, Faderl S, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2015;121:4158-64.
18. Ravandi F, Othus M, O'Brien SM, Forman SJ, Ha CS, Wong JYC, et al. US intergroup study of chemotherapy plus dasatinib and allogeneic stem cell transplant in Philadelphia chromosome positive ALL. *Blood Adv.* 2016;1:250-9.
19. Foa R, Vitale A, Vignetti M, Meloni G, Guarini A, De Propris MS, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2011;118:6521-8.
20. Chiaretti S, Vitale A, Elia L, Fedullo AL, Albino S, Piciocchi A, et al. Multicenter total therapy gimema LAL 1509 protocol for de novo adult Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients. Updated results and refined genetic-based prognostic stratification. *Blood.* 2015;126:81.
21. Rousselot P, Coude MM, Gokbuget N, Gambacorti Passerini C, Hayette S, Cayuela JM, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood.* 2016;128:774-82.
22. Kim DY, Joo YD, Lim SN, Kim SD, Lee JH, Lee JH, et al. Nilotinib combined with multiagent chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2015; 126:746-56.
23. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2013;369:1783-96.
24. Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, Thomas D, Huang X, Faderl S, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:1547-55.

