

中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2016年版)

中华医学会血液学分会

The guidelines for diagnosis and treatment of chronic myelogenous leukemia in China (2016 edition) Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association

Corresponding author: Wang Jianxiang, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China. Email: wangjx@ihcams.ac.cn

慢性髓性白血病(CML)是骨髓造血干细胞克隆性增殖形成的恶性肿瘤,占成人白血病的15%^[1],全球年发病率为1.6~2/10万^[2]。1986至1988年在我国22个省(市、自治区)46个调查点进行的全国白血病发病情况调查显示CML的年发病率为0.36/10万^[3]。此后国内几个地区的流行病学调查显示CML的年发病率为0.39~0.55/10万^[4-7]。中国CML患者较西方国家更为年轻化,国内几个地区的流行病学调查显示CML患者中位发病年龄为45~50岁^[4-7],而西方国家为67岁。

第一代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)伊马替尼作为一线治疗药物使CML患者的10年生存率达85%~90%^[8],尼洛替尼、达沙替尼等第二代TKI一线治疗CML能够获得更快、更深的分子学反应,逐步成为CML患者的一线治疗方案之一^[9-11]。目前愈来愈多的临床研究数据表明,TKI治疗获得深度分子学反应持续超过2年的患者部分能够获得长期的无治疗缓解(treatment free remission, TFR),即功能性治愈^[12]。功能性治愈成为越来越多CML患者追求的治疗目标。因此,尽快达到完全细胞遗传学反应以及更深的分子学反应是CML治疗的远期目标,改善生活质量和功能性治愈是CML治疗的长期目标。需要注意的是,停药对深度分子学反应水平、停药后监测以及随访具有严格的要求,在目前临床实践

中实施停药的条件并不成熟,因此停药应在有严格管理的临床研究中进行。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)曾经是CML的一线治疗方案,但供者有无、患者年龄、移植相关风险等多种因素限制其应用。目前以伊马替尼为代表的TKI已取代HSCT成为CML患者首选一线方案。在CML的治疗中应该详细评估患者的全面情况后,向其推荐优势治疗方案,参考患者的意愿,进行下一步治疗。

现参照2015年《慢性髓性白血病NCCN肿瘤学临床实践指南》(NCCN 2015)^[13]、2012年欧洲肿瘤内科学会(ESMO 2012)^[14]、2013年欧洲白血病网(ELN 2013)^[15]专家组的推荐,并结合中国的实际情况,经过国内血液学专家研究讨论后制订本指南,旨在为血液科医师和肿瘤科医师提供最新的临床指导。

一、CML的诊断分期及预后评估

(一)CML的诊断分期

参照WHO 2008造血和淋巴组织肿瘤诊断分期标准^[16]。

1. 诊断标准:典型的临床表现,合并Ph染色体和(或)BCR-ABL融合基因阳性即可确定诊断。

2. CML的分期:

(1)慢性期:①外周血或骨髓中原始细胞<0.10;②未达到诊断加速期或急变期的标准。

(2)加速期:符合下列任何一项:①外周血或骨髓中原始细胞占0.10~0.19;②外周血嗜碱粒细胞 ≥ 0.20 ;③与治疗不相关的持续血小板减少($PLT < 100 \times 10^9/L$)或增高($PLT > 1\,000 \times 10^9/L$);④治疗过程中出现Ph⁺细胞基础上的其他克隆性染色体异常(CCA/Ph⁺);⑤进行性脾脏增大或白细胞计数增高。

(3)急变期:符合下列任何一项:①外周血或骨髓中原始细胞 ≥ 0.20 ;②骨髓活检原始细胞集聚;③髓外原始细胞浸润。

(二)CML的预后评估

许多因素影响CML患者的慢性期及生存期。目前常用的评分系统包括Sokal、Euro以及

EUTOS(表1),均以临床特征以及血液学指标作为预后评分因素。目前无明确数据判断三种预后积分系统的优劣,无论采取何种预后评估方式,建议对高危患者采用更为积极的治疗和监测。

二、CML的治疗方案推荐

(一)CML慢性期患者的初始治疗

1. TKI治疗:慢性期患者首选治疗为TKI,推荐首选伊马替尼400 mg,每日1次^[13-15,20-25]或尼洛替尼300 mg,每日2次^[9-10](图1)。应当依据患者个体状况、基础疾病、合并用药以及治疗目标选择恰当的一线治疗药物^[12-15,26]。治疗期间应定期监测血液学、细胞及分子遗传学反应,定期评估患者TKI治疗耐受性,参照符合中国特色的CML患者治疗反应评价标准(表2)进行治疗反应评估,结合患者耐受性随时调整治疗方案(表3)。早期的分子学反应至关重要,特别是TKI治疗3个月的BCR-ABL融合基因水平^[27-28]。临床治疗反应包括最佳反应、警告以及治疗失败。警告以及治疗失败的患者在评价治疗依从性、患者的药物耐受性、合并用药的基础上及时行BCR-ABL激酶区突变检测,适时更换其他TKI(表3),二线TKI治疗患者反应评估参照表4。第二代TKI治疗失败的患者可考虑行allo-HSCT^[13-15,29-36]。频繁、长期的TKI治疗中断以及患者服药依从性差

可能导致不良临床结果,一线TKI耐受不佳的患者应及时更换TKI^[37]。良好的治疗依从性教育以及严密监测对于获得最佳临床疗效非常重要。

2. 其他治疗:因各种原因无法使用TKI治疗的患者可考虑以下治疗方案:

(1)干扰素为基础的方案^[38-39]:在CML的TKI治疗时代,曾经的allo-HSCT以外的最佳治疗选择——干扰素为基础的治疗方案逐步成为二三线选择。结合中国的实际情况,以下患者可考虑干扰素为基础的方案:

①TKI耐药、不耐受且不适合allo-HSCT的CML慢性期患者;

②各种原因暂时无法应用TKI治疗的或无法坚持长期使用TKI的慢性期患者。

(2)allo-HSCT:在TKI治疗时代,allo-HSCT作为二线TKI治疗失败后三线的治疗选择,应当严格掌握适应证,详见后文。

(二)CML进展期治疗

1. 加速期治疗^[13-15,29-30,33,40]:参照患者既往治疗史、基础疾病以及BCR-ABL激酶区突变情况选择适合的TKI,病情回复至慢性期者,可继续TKI治疗,如果患者有合适的造血干细胞供者来源,可考虑行allo-HSCT^[12-15]。存在T315I突变或第二代TKI

表1 Sokal、Euro及EUTOS预后评分系统

积分系统	公式	预后评估
Sokal积分 ^[17]	$\exp[0.011\ 6(\text{年龄}-43.4)]+0.034\ 5(\text{脾脏大小}-7.51)+0.188[(\text{PLT}/700)^2-0.563]+0.088\ 7(\text{原始细胞}-2.1)$	低危 <0.8 中危 0.8~1.2 高危 >1.2
Euro积分 ^[18]	$0.666(\text{当年龄}\geq 50\text{岁})+(0.042\times\text{脾脏大小})+1.095\ 6(\text{当PLT}\geq 1\ 500\times 10^9/\text{L})+(0.058\ 4\times\text{原始细胞})+0.203\ 99(\text{当嗜碱粒细胞}>3\%) + (0.041\ 3\times\text{嗜酸粒细胞})\times 100$	低危 ≤ 780 中危 781~1 480 高危 >1 480
EUTOS积分 ^[19]	脾脏大小 $\times 4 + \text{嗜碱粒细胞}\times 7$	低危 ≤ 87 高危 >87

注:PLT单位为 $\times 10^9/\text{L}$,年龄单位为岁,脾脏大小单位为肋下厘米数,原始细胞、嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞为外周血分类百分数。所有数据应当在任何慢性髓性白血病相关治疗开始前获得

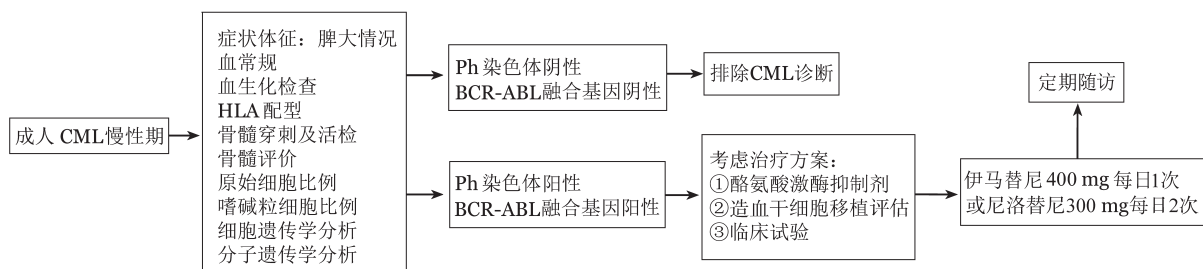


图1 初诊慢性髓性白血病(CML)慢性期患者的诊断及初始治疗流程

表 2 一线酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗慢性髓性白血病慢性期患者治疗反应评价标准

时间	最佳反应	警告	治疗失败
3 个月	至少达到 PCyR(Ph ⁺ 细胞 ≤ 35%) BCR-ABL ^{IS} ≤ 10%	未达到 PCyR(Ph ⁺ 细胞 36%~95%) BCR-ABL ^{IS} > 10%	未达到 CHR 无任何 CyR(Ph ⁺ 细胞 > 95%)
6 个月	至少达到 CCyR(Ph ⁺ 细胞 = 0) BCR-ABL ^{IS} < 1%	达到 PCyR 但未达到 CCyR(Ph ⁺ 细胞 1%~35%) BCR-ABL ^{IS} 1%~10%	未达到 PCyR(Ph ⁺ 细胞 > 35%) BCR-ABL ^{IS} > 10%
12 个月	BCR-ABL ^{IS} ≤ 0.1%	BCR-ABL ^{IS} > 0.1% 且 ≤ 1%	未达到 CCyR(Ph ⁺ 细胞 > 0) BCR-ABL ^{IS} > 1%
任何时间	稳定或达到 MMR	CCA/Ph ⁻ (- 7 或 7q-))	丧失 CHR 或 CCyR 或 MMR 出现伊马替尼或其他 TKI 耐药性突变 出现 CCA/Ph ⁺

注:最佳反应和警告中的评价标准均指在达到完全血液学反应(CHR)的基础上;CyR:细胞遗传学反应;PCyR:部分细胞遗传学反应;CCyR:完全细胞遗传学反应;MMR:主要分子学反应;IS:国际标准化;CCA/Ph⁻:Ph⁺细胞基础上的其他克隆性染色体异常;CCA/Ph⁺:Ph⁺细胞基础上的其他克隆性染色体异常

表 3 一线酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗慢性髓系白血病慢性期患者治疗调整策略

治疗反应	评估	治疗方案调整
最佳反应		继续原方案治疗
警告	①评价患者依从性 ②评价药物相互作用 ③BCR-ABL 激酶区突变分析	①更换其他 TKI(伊马替尼者可更换第二代 TKI,尼洛替尼治疗者可更换达沙替尼) ②继续原方案 ③临床试验 ④一线伊马替尼治疗者可考虑提高剂量
治疗失败	①评价患者依从性 ②评价药物相互作用 ③BCR-ABL 激酶区突变分析	①更换其他 TKI(伊马替尼者可更换第二代 TKI,尼洛替尼治疗者可更换达沙替尼) ②HSCT 评估 ③临床试验
不耐受		①更换其他 TKI ②HSCT 评估 ③临床试验

注:HSCT:造血干细胞移植

表 4 尼洛替尼或达沙替尼二线治疗慢性髓性白血病慢性期患者治疗反应评价标准

时间	最佳反应	警告	治疗失败
3 个月	至少达到 mCyR(Ph ⁺ 细胞 ≤ 65%) BCR-ABL ^{IS} ≤ 10%	未达到 mCyR(Ph ⁺ 细胞 66%~95%) BCR-ABL ^{IS} > 10%	无 CHR 无任何 CyR(Ph ⁺ 细胞 > 95%) 新发突变
6 个月	至少达到 PCyR(Ph ⁺ 细胞 ≤ 35%) BCR-ABL ^{IS} ≤ 10%	达到 mCyR 但未达到 PCyR (Ph ⁺ 细胞 36%~65%)	未达到 mCyR(Ph ⁺ 细胞 > 65%) BCR-ABL ^{IS} > 10% 新发突变
12 个月	达到 CCyR BCR-ABL ^{IS} < 1%	BCR-ABL ^{IS} 1%~10% 达到 PCyR(Ph ⁺ 细胞 1%~35%)	未达到 PCyR(Ph ⁺ 细胞 > 35%) BCR-ABL ^{IS} > 10% 新发突变
任何时间	稳定或达到 MMR	CCA/Ph ⁻ (- 7 或 7q-)) BCR-ABL ^{IS} > 0.1%	丧失 CHR 或 CcyR 或 PCyR 或 MMR 新发耐药性突变 出现 CCA/Ph ⁺

注:最佳反应和警告中的评价标准均指在达到完全血液学反应(CHR)的基础上;mCyR:次要细胞遗传学反应;CyR:细胞遗传学反应;PCyR:部分细胞遗传学反应;CCyR:完全细胞遗传学反应;MMR 主要分子学反应;IS:国际标准化;CCA/Ph⁻:Ph⁺细胞基础上的其他克隆性染色体异常;CCA/Ph⁺:Ph⁺细胞基础上的其他克隆性染色体异常

不敏感突变的患者应及早行 allo-HSCT。有条件进行新药临床试验的单位可行新药试验。

2. 急变期治疗^[13-15,34,41-42]:参照患者既往治疗史、基础疾病以及突变情况选择 TKI 单药或联合化疗提高诱导缓解率,缓解后应尽快行 allo-HSCT。有条件进行新药临床试验的单位可行新药试验。

三、TKI 治疗反应定义及 TKI 治疗反应的监测

CML 患者接受 TKI 治疗过程中疾病评价包括血液学、细胞遗传学以及分子生物学分析,及时评价治疗反应以及检测早期复发对于优化 CML 治疗具有重要而积极的意义。《中国慢性髓性白血病诊

疗监测规范(2014 年版)》^[43]制订了 CML 治疗中血液学、细胞遗传学、分子学监测的时机和意义,是中国血液科医师日常工作的重要参考文献,本文不再赘述。表 5 为 CML 慢性期患者的血液学、遗传学以及分子学反应标准^[13-15],表 6 推荐了 TKI 治疗过程中血液学以及遗传学评估方式和频率^[13-15,43-49]。

四、第二代 TKI 的选择

目前国内可供选择的第二代 TKI 为尼洛替尼以及达沙替尼,二者对不同分期 CML 患者治疗效果相似,但二者具有显著不同的药代动力学、药物相互作用以及不良反应,二者的选择可参照如下原

表 5 慢性髓性白血病慢性期治疗反应的定义

治疗反应	定义
血液学反应	
完全血液学反应(CHR)	PLT<450×10 ⁹ /L WBC<10×10 ⁹ /L 外周血中无髓性不成熟细胞,嗜碱粒细胞<0.05 无疾病的症状、体征 可触及的脾肿大已消失
细胞遗传学反应(CyR)	
完全 CyR(CCyR)	Ph ⁺ 细胞=0
部分 CyR(PCyR)	Ph ⁺ 细胞 1%~35%
次要 CyR(mCyR)	Ph ⁺ 细胞 36%~65%
微小 CyR(miniCyR)	Ph ⁺ 细胞 66%~95%
无 CyR	Ph ⁺ 细胞 > 95%
分子学反应	
主要分子学反应(MMR)	BCR-ABL1 ^{IS} ≤ 0.1%(ABL1 转录本>10 000)
分子学反应 MR4	BCR-ABL1 ^{IS} ≤ 0.01%(ABL1 转录本>10 000)
分子学反应 MR4.5	BCR-ABL1 ^{IS} ≤ 0.0032%(ABL1 转录本>32 000)
分子学反应 MR5	BCR-ABL1 ^{IS} ≤ 0.001%(ABL1 转录本>100 000)
分子学无法检测(UMRD)	在可扩增 ABL1 转录本水平下无法检测到 BCR-ABL1 转录本

注:IS:国际标准化

表 6 慢性髓性白血病治疗反应的监测

治疗反应	监测频率	监测方法
血液学反应	每 1~2 周进行 1 次,直至确认达到 CHR 随后每 3 个月进行 1 次,除非有特殊要求	全血细胞计数(CBC)和外周血分类
细胞遗传学反应	初诊、TKI 治疗 3、6、12 个月进行 1 次,获得 CCyR 后每 12~18 个月 监测 1 次;未达到最佳疗效的患者应当加强监测频率	骨髓细胞遗传学分析 荧光原位杂交
分子学反应	每 3 个月进行 1 次,直至获得稳定 MMR 后可 3~6 个月 1 次	定量聚合酶链反应检测 BCR-ABL 转录本水平 (国际标准化)
激酶区突变分析	未达到最佳疗效的患者应当加强监测频率 转录本水平明显升高并丧失 MMR 时应尽早复查 进展期患者 TKI 治疗前 未达最佳反应或病情进展时	聚合酶链反应扩增 BCR-ABL 转录本后测序

注:CHR:完全血液学反应;CCyR:完全细胞遗传学反应;MMR 主要分子学反应

则^[9,13-15,24,30,50-52];

1. 应综合考虑患者病史、合并症、合并用药、药物不良反应以及药物说明书并结合 BCR-ABL 激酶区突变类型选择。

2. 参照 BCR-ABL 激酶区突变类型:目前以下 7 种类型突变对于达沙替尼或尼洛替尼选择具有较为明确的指导意义。

① T315I:二者均耐药,有条件者可进入临床试验,或选择恰当的治疗方案;

② F317L/V/I/C、V299L、T315A:采用尼洛替尼治疗更易获得临床疗效;

③ Y253H、E255K/V、F359C/V/I:采用达沙替尼治疗更易获得临床疗效。

五、allo-HSCT 在 CML 中应用

allo-HSCT 依然是 CML 治疗的重要手段,尤其是 TKI 耐药以及进展期患者。在 TKI 治疗时代移植不再是 CML 慢性期患者的一线治疗选择,原则上对至少 1 种第二代 TKI 不耐受或耐药的考虑 allo-HSCT。目标人群包括:①对于标准的伊马替尼治疗失败的慢性期患者,可根据患者的年龄和意愿考虑行 HSCT。②治疗任何时候出现 ABL 基因 T315I 突变的患者,首选 HSCT。③对第二代 TKI 治疗反应欠佳、失败或不耐受的所有患者。④更换第二代 TKI 6 个月后仍未获得主要细胞遗传学反应者,其 12 个月获得次要细胞遗传学反应以及长生存的可能性明显降低,应尽早考虑 HSCT。⑤加速期或急变期患者。

移植供者的选择、预处理方案以及移植后监测参考《中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2013 年版)》^[53]。

六、TKI 治疗期间的妊娠管理

参考《中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2013 年版)》^[53]。

(执笔:刘兵城)

参与指南讨论的专家:中国医学科学院血液学研究所血液病医院(王建祥、韩明哲、刘兵城);上海交通大学医学院附属瑞金医院(沈志祥、李军民);北京大学人民医院血液病研究所(黄晓军、江倩);四川大学华西医院(刘霆);第二军医大学附属长海医院(王健民);福建医科大学附属协和医院(胡建达);中国医学科学院北京协和医院(赵永强);哈尔滨血液病肿瘤研究所(马军);贵州医学院附属医院(王季石);山东省立医院(王欣);上海交通大学医学院附属第一人民医院(王椿);安徽省立医院(孙自敏);江苏省人民医院(李建勇);中山大学附属第一医院(李娟);南方医科大学南方医院(刘启发);河南省肿瘤医院(宋永平);第四军医大学附属西京医院(陈

协群);广东省人民医院(杜欣);南昌大学第一附属医院(陈国安);第三军医大学附属新桥医院(张曦);山西医科大学第二医院(杨林花);华中科技大学同济医学院附属协和医院(邹萍、胡豫);苏州大学附属第一医院(吴德沛);浙江大学医学院附属第一医院(金洁、黄河);山东大学齐鲁医院(侯明);第四军医大学附属唐都医院(梁英民);广西医科大学附属第一医院(赖永榕);中南大学湘雅第二医院(张广森);河北医科大学第二医院(罗建民);中国医科大学附属第一医院(李艳);中国医科大学附属盛京医院(刘卓刚);华中科技大学同济医学院附属同济医院(周剑峰);解放军总医院(于力);深圳市第二人民医院(杜新)

参考文献

- [1] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myelogenous Leukemia, V.2.2008. NCCN Web Site. 8-28-2007. Accessed October 25, 2007. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#cmll
- [2] Druker BJ, Lee SJ. Chapter 43: Chronic Leukemias: Section 1: Chronic Myelogenous Leukemia//Cancer Principles and Practice of Oncology. 2007.
- [3] 全国白血病与再生障碍性贫血流行病学调查协作组. 全国白血病发病情况调查[J]. 中国医学科学院学报, 1992, 14(2):12-18.
- [4] 贺其图, 时风桐, 袁祖正, 等. 包头市白血病流行病学调查[J]. 内蒙古医学杂志, 1993, 13(2):3-5.
- [5] 张新友, 张大龙, 孙璇, 等. 深圳特区白血病与再生障碍性贫血的流行病学调查[J]. 中华血液学杂志, 2001, 22(7):347. doi: 10.3760/j.issn:0253-2727.2001.07.011.
- [6] 胡进林, 冒镇, 董德平, 等. 海安县 15 年白血病流行病学调查[J]. 中国交通医学杂志, 2004, 18(1):114-115. doi: 10.3969/j.issn.1006-2440.2004.01.077.
- [7] 唐正贤, 孙秋云, 张金桃, 等. 上海市金山县 11 年白血病流行病学调查[J]. 中华血液学杂志, 1994, 15(8): 430.
- [8] Kalmanti L, Saussele S, Lausker M, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV [J]. Leukemia, 2015, 29(5):1123-1132. doi: 10.1038/leu.2015.36.
- [9] Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up [J]. Leukemia, 2012, 26(10):2197-2203. doi: 10.1038/leu.2012.134.
- [10] Wang J, Shen ZX, Saglio G, et al. Phase 3 study of nilotinib vs imatinib in Chinese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTchina [J]. Blood, 2015, 125(18):2771-2778. doi: 10.1182/blood-2014-09-601674.
- [11] Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(20):2333-2340. doi: 10.1200/

- JCO.2015.64.8899.
- [12] Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML[J]. *Blood*, 2016, 128(1): 17-23. doi: 10.1182/blood-2016-01-694265.
 - [13] NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology™, Chronic Myelogenous Leukemia, V.1. 2015. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#cml
 - [14] Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23 Suppl 7:vii72-77. doi: 10.1093/annonc/mds228.
 - [15] Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013[J]. *Blood*, 2013, 122(6):872-884. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.
 - [16] World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetic of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. 2008.
 - [17] Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia[J]. *Blood*, 1984, 63(4):789-799.
 - [18] Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90(11):850-858.
 - [19] Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score[J]. *Blood*, 2011, 118(3):686-692. doi: 10.1182/blood-2010-12-319038.
 - [20] 江倩, 陈珊珊, 江滨, 等. 甲磺酸伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病慢性期100例追踪观察[J]. *中华血液学杂志*, 2006, 27(11): 721-726. doi: 10.3760/j.issn:0253-2727.2006.11.001.
 - [21] 王国蓉, 赵耀中, 钱林生, 等. 伊马替尼治疗95例慢性粒细胞白血病的远期疗效及其影响因素分析[J]. *中华血液学杂志*, 2008, 29(1):18-22. doi: 10.3321/j.issn:0253-2727.2008.01.005.
 - [22] 周励, 王爱华, 王黎, 等. 伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病151例临床疗效及安全性观察[J]. *中华血液学杂志*, 2008, 29(1): 13-17. doi: 10.3321/j.issn:0253-2727.2008.01.004.
 - [23] Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(3):258-265. doi: 10.1056/NEJMct071828.
 - [24] Pavlovsky C, Kantarjian H, Cortes JE. First-line therapy for chronic myeloid leukemia: Past, present, and future[J]. *Am J Hematol*, 2009, 84(5):287-293. doi: 10.1002/ajh.21380.
 - [25] Kantarjian HM, Cortes J, La Rosée P, et al. Optimizing therapy for patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase [J]. *Cancer*, 2010, 116(6):1419-1430. doi: 10.1002/cncr.24928.
 - [26] Valent P, Hadzijusufovic E, Scherthaner GH, et al. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors[J]. *Blood*, 2015, 125(6):901-906. doi: 10.1182/blood-2014-09-594432.
 - [27] Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(3):232-238. doi: 10.1200/JCO.2011.38.6565.
 - [28] Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML) [J]. *Leukemia*, 2012, 26(9):2096-2102. doi: 10.1038/leu.2012.85.
 - [29] Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up [J]. *Blood*, 2009, 114(20):4361-4368. doi: 10.1182/blood-2009-05-221531.
 - [30] Jabbour E, Jones D, Kantarjian HM, et al. Long-term outcome of patients with chronic myeloid leukemia treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors after imatinib failure is predicted by the in vitro sensitivity of BCR-ABL kinase domain mutations [J]. *Blood*, 2009, 114(10):2037-2043. doi: 10.1182/blood-2009-01-197715.
 - [31] Alvarado Y, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Significance of suboptimal response to imatinib, as defined by the European LeukemiaNet, in the long-term outcome of patients with early chronic myeloid leukemia in chronic phase[J]. *Cancer*, 2009, 115(16):3709-3718. doi: 10.1002/cncr.24418.
 - [32] Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib[J]. *Leukemia*, 2008, 22(6):1200-1206. doi: 10.1038/leu.2008.84.
 - [33] Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up [J]. *Blood*, 2009, 114(20):4361-4368. doi: 10.1182/blood-2009-05-221531.
 - [34] Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(24):2542-2551. doi: 10.1056/NEJMoa055104.
 - [35] Jabbour E, Cortes J, Santos FP, et al. Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia patients who failed tyrosine kinase inhibitors after developing BCR-ABL1 kinase domain mutations [J]. *Blood*, 2011, 117(13):3641-3647. doi: 10.1182/blood-2010-08-302679.
 - [36] Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV[J]. *Blood*,

- 2010, 115(10):1880-1885. doi: 10.1182/blood-2009-08-237115.
- [37] Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (14):2381-2388. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3087.
- [38] O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(11):994-1004. doi: 10.1056/NEJMoa022457.
- [39] Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(26):2511-2521. doi: 10.1056/NEJMoa1004095.
- [40] Ohanian M, Kantarjian HM, Quintas-Cardama A, et al. Tyrosine kinase inhibitors as initial therapy for patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2014, 14 (2):155-162.e1. doi: 10.1016/j.clml.2013.08.008.
- [41] de Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study [J]. *Blood*, 2007, 109(4):1408-1413. doi: 10.1182/blood-2006-03-011908.
- [42] Cortes J, Kim DW, Raffoux E, et al. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase [J]. *Leukemia*, 2008, 22 (12):2176-2183. doi: 10.1038/leu.2008.221.
- [43] 中华医学会血液学分会实验诊断学组, 中国慢性髓性白血病联盟专家组. 中国慢性髓性白血病诊疗监测规范(2014年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(8): 781-784. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.08.030.
- [44] Kantarjian H, Schiffer C, Jones D, et al. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods [J]. *Blood*, 2008, 111 (4):1774-1780. doi: 10.1182/blood-2007-09-110189.
- [45] Landstrom AP, Tefferi A. Fluorescent in situ hybridization in the diagnosis, prognosis, and treatment monitoring of chronic myeloid leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47(3):397-402. doi: 10.1080/10428190500353133.
- [46] Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results [J]. *Blood*, 2006, 108(1):28-37. doi: 10.1182/blood-2006-01-0092.
- [47] Branford S, Cross NC, Hochhaus A, et al. Rationale for the recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts in patients with chronic myeloid leukaemia [J]. *Leukemia*, 2006, 20 (11):1925-1930. doi: 10.1038/sj.leu.2404388.
- [48] Branford S, Rudzki Z, Parkinson I, et al. Real-time quantitative PCR analysis can be used as a primary screen to identify patients with CML treated with imatinib who have BCR-ABL kinase domain mutations [J]. *Blood*, 2004, 104 (9):2926-2932. doi: 10.1182/blood-2004-03-1134.
- [49] Dewald GW, Wyatt WA, Juneau AL, et al. Highly sensitive fluorescence in situ hybridization method to detect double BCR/ABL fusion and monitor response to therapy in chronic myeloid leukemia [J]. *Blood*, 1998, 91(9):3357-3365.
- [50] Döggrell SA, Christensen AM. Are there better Bcr-Abl kinase inhibitors for chronic myeloid leukaemia than imatinib? Evaluation of Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362:2251-9, and Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362:2260-70 [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12 (1):157-163. doi: 10.1517/14656566.2011.534780.
- [51] Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib [J]. *Blood*, 2011, 117(8):e75-87. doi: 10.1182/blood-2010-07-294330.
- [52] Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet [J]. *Blood*, 2011, 118(5):1208-1215. doi: 10.1182/blood-2010-12-326405.
- [53] 中华医学会血液学分会. 中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2013年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(5): 464-470. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.05.021.

(收稿日期:2016-07-13)

(本文编辑:刘爽)