

· 标准与讨论 ·

中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2013 年版)

中华医学会血液学分会

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 1.6~2.0/10 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 患者较西方更为年轻化,国内几个地区的流行病学调查显示 CML 中位发病年龄为 45~50 岁^[4-7],而西方国家 CML 的中位发病年龄为 67 岁。

CML 的治疗目标是尽快达到完全细胞遗传学反应(CCyR)以及更深的分子学反应,提高生活质量和功能性治愈。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是唯一有望治愈 CML 的方法,但以伊马替尼为代表的多种酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的出现使移植的一线治疗地位受到挑战。allo-HSCT 往往受限于供者有无、患者年龄等多种因素,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%,因此目前伊马替尼逐步取代干细胞移植成为首选一线方案。在 CML 的治疗中详细、全面评估患者的情况后,向其推荐优势治疗选择,参考患者的治疗意愿,进行下一步治疗。

现参照 2013 年《慢性髓性白血病 NCCN 肿瘤学临床实践指南》(NCCN 2013)^[8]、2012 年欧洲肿瘤内科学会(ESMO 2012)^[9]、2009 年欧洲白血病网(ELN 2009)^[10]专家组的推荐,并结合中国的实际情况,经过 30 位血液学专家研究讨论后制定了本指南,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 WHO2008 造血和淋巴组织肿瘤诊断分期标准^[11]。

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与治疗无关的持续血小板减少($PLT < 100 \times 10^9/L$)或增高($PLT > 1000 \times 10^9/L$);④克隆演变;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骨髓活检原始细胞聚集;③髓外原始细胞浸润。

(二) CML 的预后评估

许多因素影响着 CML 患者的慢性期及生存期。早在 10 年前,许多作者已发现年龄、白细胞计数、嗜酸粒细胞计数、肝脾大小、贫血程度、血小板计数等因素与预后密切相关,至 1984 年 Sokal 等^[12]根据 COX 模型将影响预后因素进行分级,提出 Sokal 的预后积分公式,两个大系列的前瞻性研究证实了该分级的可靠性。其公式表述如下:

Sokal 积分 = $\exp[0.0116(\text{年龄} - 43.4)] + 0.0345(\text{脾脏大小} - 7.51) + 0.188[(\text{血小板计数}/700)^2 - 0.563] + 0.0887(\text{原始细胞} - 2.1)$

其中血小板计数以 $\times 10^9/L$ 为单位,年龄以岁为单位,脾脏大小为肋缘下 cm 值。该积分 < 0.8 为低危, $0.8 \sim 1.2$ 为中危, > 1.2 为高危。

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^[8-10,13-18](图 1)。治疗期间应定期监测血液学、细胞及分子遗传学反应,参照符合中国人特点的 CML 患者治疗反应标准(表 1)进行治疗反应评估,随时调整

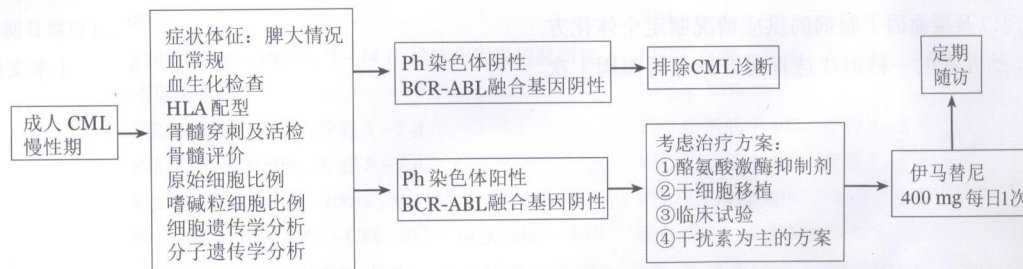


图 1 慢性髓性白血病(CML)慢性期患者的诊断及初始治疗示意图

表 1 400 mg/d 伊马替尼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	次佳反应	失败
3 个月	达到 CHR 基础上至少达到 mCyR (Ph ⁺ 细胞 ≤65%) 或 BCR-ABL ^{IS} ≤10%	达到 CHR 但未达到 mCyR (Ph ⁺ 细胞 66% ~95%) 或 BCR-ABL ^{IS} >10%	无任何 CyR (Ph ⁺ 细胞 >95%)
6 个月	至少达到 PCyR (Ph ⁺ 细胞 ≤35%) 或 BCR-ABL ^{IS} ≤10%	达到 mCyR 但未达到 PCyR (Ph ⁺ 细胞 36% ~65%) 或 BCR-ABL ^{IS} >10%	未达到 mCyR (Ph ⁺ 细胞 >65%)
12 个月	达到 CCyR 或 BCR-ABL ^{IS} ≤1%	BCR-ABL ^{IS} >1%	未达到 CCyR (Ph ⁺ 细胞 >0)
18 个月	获得 MMR (BCR-ABL ^{IS} ≤0.1%)	未获得 MMR (BCR-ABL ^{IS} >0.1%)	未达到 CCyR
任何时间	稳定或达到 MMR	丧失 MMR, 无伊马替尼耐药性 BCR-ABL 激酶区突变	丧失 CHR 或 CCyR, 出现伊马替尼或其他 TKI 耐药性突变, 出现 Ph 染色体基础上其他克隆性染色体异常

注: CHR: 完全血液学反应; mCyR: 次要细胞遗传学反应; PCyR: 部分细胞遗传学反应; CCyR: 完全细胞遗传学反应; CyR: 细胞遗传学反应; MMR: 主要分子学反应; IS: 国际标准化; TKI: 酪氨酸激酶抑制剂

治疗方案(表 2)。早期的分子学反应至关重要,特别是伊马替尼治疗 3 个月的 BCR-ABL 融合基因水平^[19-20]。临床治疗反应包括最佳反应、次佳反应以及治疗失败。治疗反应次佳以及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,适时更换第二代 TKI,如尼洛替尼或达沙替尼,有合适供者的患者可考虑行 allo-HSCT^[8-10,21-27]。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,伊马替尼耐受不佳的患者应及时更换第二代 TKI。良好的服药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。

表 2 400 mg/d 伊马替尼治疗慢性髓性白血病慢性期患者治疗调整

治疗反应	评估	治疗方案调整
最佳治疗反应		继续 400 mg/d 伊马替尼
次佳治疗反应	评价患者依从性; 评价药物相互作用; BCR-ABL 激酶突变分析	更换第二代 TKI; 继续 400 mg/d 伊马替尼
治疗失败	评价患者依从性; 评价药物相互作用; BCR-ABL 激酶突变分析	更换第二代 TKI; SCT 评估; 临床试验
不耐受		更换第二代 TKI; SCT 评估; 临床试验

注: TKI: 酪氨酸激酶抑制剂; SCT: 干细胞移植

2. 其他治疗: 干扰素为基础的方案以及 allo-HSCT 亦可用于 CML 慢性期的治疗,详见后文。

(二) CML 进展期治疗

1. 加速期治疗^[8-10,19-21,25-27]: 参照患者既往治疗史、基础疾病以及 BCR-ABL 激酶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^[8-10]。存在 T3151 突变或第二代 TKI 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^[8-10,28-29]: 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 治疗反应定义以及 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。以治疗 12 个月内获得 CCyR 作为 CML 治疗目标目前已获得普遍认可,并在此基础上争取尽早获得更深层次的分子学反应。表 3 为 CML 慢性期患者的血液学以及遗传学反应标准^[8-10],表 4 推荐了 TKI 治疗过程中血液学以及遗传学评估方式和频率^[8-10,30-35]。细胞遗传学反应采用骨髓标本进行染色体核型分析,要求至少计数 20 个分裂象。荧光原位杂交(FISH)可用于明确是否存在 Ph⁺ 克隆。分子学反应监测采用实时定量聚合酶链反应(RQ-PCR)检测静脉血白细胞 BCR-ABL

表 3 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	
完全分子学反应 (CMR)	定量检测未检测到 BCR-ABL 转录本 (国际标准化, IS)
主要分子学反应 (MMR)	BCR-ABL ^{IS} ≤0.1%

表 4 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	每周进行 1 次,直至确认达到 CHR; 随后每 1~3 个月进行 1 次,除非有特殊要求	全血细胞计数和外周血分类
细胞遗传学反应	每 3~6 个月进行 1 次,直至确认达到 CCyR; 达 CCyR 后仍应每 6~12 个月监测 1 次,持续 2 年,随后每 12 个月进行 1 次; 未获得 MMR 患者 BCR-ABL 转录本升高 1 个数量级以上时	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; 若发现 BCR-ABL 转录本升高,应当每 1~3 个月测定	实时定量聚合酶链反应检测 BCR-ABL 转录本水平(国际标准化)
激酶突变分析	治疗反应欠佳; 治疗失败时; 丧失已获得的治疗反应时	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

转录本水平,检测结果采用国际标准化报告。BCR-ABL 激酶区突变检测采用聚合酶链反应扩增 BCR-ABL 转录本后测序。

四、第二代 TKI 的选择

对于伊马替尼治疗不耐受、反应欠佳或失败的患者考虑换用第二代 TKI,目前国内可供选择的第二代 TKI 为尼洛替尼和达沙替尼,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则^[8-10,18-20,22,36-40]:

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 激酶突变类型选择。

2. 参照 BCR-ABL 激酶突变类型:目前以下 7 种类型突变对于尼洛替尼或达沙替尼选择具有较为明确的指导意义:①T315I: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;②F317L/V/L/C、V299L、T315A:采用尼洛替尼治疗更易获得临床疗效;③Y253H、E255K/V、F359C/V/I:选择达沙替尼更易获得临床疗效。

五、allo-HSCT 在 CML 中应用

(一)allo-HSCT 适应证^[8-10]

自 20 世纪末伊马替尼应用于 CML 的治疗,TKI 逐渐取代 allo-HSCT 成为 CML 治疗的一线方案。但作为目前唯一可治愈 CML 的治疗方案,allo-HSCT 仍广泛应用于 CML 的治疗。特别是在中国,与其他亚洲国家一样,CML 的发病年龄较西方国家显著偏低,年轻患者对疾病的治愈有更高的需求。在 TKI 治疗时代,应当准确评估患者疾病状态,充分考虑 TKI 与 allo-HSCT 治疗对患者的风险与生存获益,结合患者的治疗意愿进行治疗方案的选择。可参照如下原则进行 allo-HSCT 患者的筛选。

1. 新诊断的儿童和青年 CML 患者。

2. 慢性期患者如果 Sokal 评分高危而欧洲骨髓移植登记组(EBMT)移植风险积分 ≤ 2 (表 5),且有 HLA 相合供者,可以选择一线 allo-HSCT 治疗。

3. 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 allo-HSCT。

4. 在伊马替尼治疗中任何时候出现 BCR-ABL 基因 T315I 突变的患者,首选 allo-HSCT。

5. 对第二代 TKI 治疗反应欠佳、失败或不耐受的所有患者:更换第二代 TKI 6 个月后仍未获得主要遗传学反应(MCyR)者,其 12 个月获得 MCyR 以及长生存的可能性明显降低,应尽早考虑 allo-HSCT。

6. 加速期或急变期的患者。

移植前建议给予 TKI 治疗至少至完全血液学反应(CHR),且在移植前 TKI 停药至少 2 周,不能接受 TKI 者亦需用羟基脲、三尖酯碱类或其他化疗药物,待获得 CHR 后接受 allo-HSCT。

对于 CML 加速期低危患者国内有专家报道单独应用伊马替尼治疗和 allo-HSCT 两种不同方法治疗能够获得相似的较好的无事件生存、无疾病进展生存和总生存^[41]。

表 5 欧洲骨髓移植登记组(EBMT)移植风险积分

影响因素	分类	积分
供者来源	HLA 相合同胞	0
	无关供者	1
疾病阶段	慢性期	0
	加速期	1
	急变期	2
患者年龄	<20 岁	0
	20~40 岁	1
	>40 岁	2
供受者性别匹配	男性受者女性供者	1
	其他	0
移植时机	诊断 12 个月内	0
	诊断 12 个月后	1

(二)供者及移植方案的选择^[42-48]

HLA 相合同胞仍是 CML 患者移植首选的最佳供者。但随着 HLA 配型精确度的提高,无关供者移植的移植物抗宿主病(GVHD)发生率显著下降,移植后患者长期生存率与同胞供者移植趋于一致,国内研究也支持该结论^[49]。因此,如果 CML 患者有移植适应证,即使没有同胞供者时,也可考虑选择 HLA 相合的无关供者。对于伴有 T315I 突变的慢性期患者,对第二代 TKI 治疗反应欠佳、失败或不耐受的患者或加速期、急变期的患者,在没有 HLA 全相合供者情况下,可根据移植单位从事 HLA 半相合移植的经验与患者的意愿,

选择 HLA 半相合供者行 allo-HSCT。

在移植方案的选择上,清髓预处理方案是目前应用最为广泛的标准的移植方案,尤其适用于加速期与急变期患者。有研究表明,加速期和急变期患者使用伊马替尼治疗回到慢性期后再行 allo-HSCT,可明显降低复发风险,且药物不良反应轻微^[50]。对于慢性期患者,清髓和减剂量预处理方案孰优孰劣尚无定论。但由于减剂量预处理方案具有移植相关并发症相对较低的特点,在年龄偏大的人群和要保留一定生育能力的人群中的应用具有越来越广泛的趋势。

(三)allo-HSCT 后监测^[42-48]

疾病评价包括血液学、骨髓细胞染色体核型分析或者 FISH,有条件者建议进行分子遗传学分析(RQ-PCR 检测 BCR-ABL mRNA)。

1. 达到 CCyR:进行骨髓和(或)外周血 RQ-PCR 监测,每 3 个月 1 次,共 2 年,随后每 6 个月 1 次,共 3 年。如果检测结果为阳性,可选用:①检测 BCR-ABL 激酶是否存在突变,依照检测结果挑选 TKI 治疗;②应用免疫抑制剂;③供者淋巴细胞输注(DLI);④干扰素治疗;⑤有条件进行新药临床试验的单位可行新药试验。

2. 未缓解或复发:停止免疫抑制治疗并监测,可考虑:①检测 BCR-ABL 激酶是否存在突变,依照检测结果挑选 TKI 治疗;②DLI;③干扰素治疗;④化疗;⑤二次移植,移植前建议给予 TKI 治疗或化疗,至少至 CHR;⑥有条件进行新药临床试验的单位可行新药试验。

有报道在 CML 患者移植后 3 个月起继续使用 TKI 治疗 1 年,作为预防复发的措施,取得较好的疗效。因此,对于有条件的患者,可以考虑采用预防性 TKI 治疗。

六、干扰素在 CML 治疗中的应用^[51-52]

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。

七、TKI 治疗期间的妊娠管理

动物实验证实,伊马替尼、尼洛替尼以及达沙替尼具有生殖毒性,而无遗传毒性。现有的临床资料显示,男性 CML 患者服用 TKI 期间配偶受孕所生子女无增加先天畸形的风险,女性患者服用 TKI 期间意外妊娠者绝大部分在发现怀孕

后停药,多数妊娠结果良好,但大宗病例的报道显示,有近 10% 的畸胎率^[52-53]。因此,CML 患者在 TKI 治疗期间特别是未获 CCyR 或 MMR 者应避免妊娠。伊马替尼可以通过血-胎盘屏障,并分泌入乳汁。羟基脲等细胞毒药物具有潜在的致畸作用。分子量较大(相对分子质量 19 300)、不易透过血-胎盘屏障的干扰素 α 已被较多文献确认为各期妊娠患者的安全选择。目前,关于 CML 患者的妊娠处理建议参照以下原则^[54-57]。

1. 妊娠期间确诊 CML 的患者:育龄期妇女发生 CML 并处于加速期或急变期的患者,建议立即终止妊娠,并立即开始 TKI 和(或)化疗。对于处于慢性期的患者,推荐如下:①若 WBC < 100 × 10⁹/L 并且 PLT < 500 × 10⁹/L,可不予治疗;②尽可能避免应用 TKI、羟基脲和白消安等具有致畸可能的药物;③若 WBC ≥ 100 × 10⁹/L 和(或)PLT ≥ 500 × 10⁹/L,定期采用白细胞分离术是最安全的措施,尤其在妊娠的前 3 个月;④当白细胞分离术不能满意地控制血小板计数时,可予以阿司匹林或低分子肝素抗凝;⑤若上述方法不耐受或疗效不佳,建议在妊娠的后 6 个月内加用干扰素 α。

2. 伊马替尼治疗中女性患者妊娠的处理:目前,关于伊马替尼治疗期间女性患者是否可以妊娠、意外妊娠后如何处理以及计划妊娠等问题尚无国际公认的推荐。多数专家认为,女性患者在伊马替尼治疗期间应该避孕并避免哺乳。在发现意外妊娠后,患者需要咨询医生,权衡药物对胎儿的潜在风险(特别是在妊娠的前 3 个月内)和停药对母亲疾病的不利影响。对于这类患者,在充分知情下,可推荐如下选择:①立即中断服用伊马替尼,严密监测母亲疾病状况,必要时采取白细胞分离术(适用于妊娠全程)和(或)干扰素 α(妊娠 3 个月后)等治疗,直至分娩。生产后,避免哺乳,尽早重新开始服用伊马替尼;②孕 3 个月以上者继续服用伊马替尼并继续妊娠,同时严密监测胎儿发育情况,一旦发现可识别的显著异常则终止妊娠。

3. 伊马替尼治疗中男性患者配偶的计划妊娠:目前,关于伊马替尼治疗期间男性患者配偶妊娠的安全性已得到国际上广泛认可。①一般情况下男性患者为使配偶受孕无需停药^[58],但有报道部分患者服用伊马替尼后精子数量明显减少^[55],所以对于有生育意向的男性患者,可在开始 TKI 治疗前冻存精子;②计划妊娠前,男女双方应首先除外影响受孕的男科或妇科疾病。

附表 1 2012 年欧洲肿瘤内科学会(ESMO 2012)酪氨酸激酶抑制剂治疗慢性髓性白血病慢性期疗效标准

时间	最佳 = 继续治疗	警告 = 更仔细的检测, 部分患者可能通过换药而获益	失败 = 更改治疗方案
3 个月	Ph ⁺ 细胞 ≤ 95%, 或 BCR-ABL < 10%		Ph ⁺ 细胞 > 95%, 或 BCR-ABL > 10%
6 个月	Ph ⁺ 细胞 ≤ 35%, 或 BCR-ABL < 10%	Ph ⁺ 细胞 36% ~ 65%	Ph ⁺ 细胞 > 65%, 或 BCR-ABL > 10%
12 个月	Ph ⁺ 细胞 0, 或 BCR-ABL ≤ 1%		Ph ⁺ 细胞 ≥ 1%, 或 BCR-ABL > 1%
任何时间	稳定或达到主要分子学反应	丢失主要分子学反应	丢失完全血液学反应; 丢失完全细胞遗传学反应; 发生突变

附表 2 2012 年欧洲白血病网 (ELN 2009) 推荐伊马替尼治疗慢性髓性白血病慢性期疗效标准

时间	最佳反应	次佳反应	失败	警告
3 个月	达到 CHR; 至少达到 mCyR (Ph ⁺ 细胞 ≤ 65%)	达到 CHR; 没有任何 CyR (Ph ⁺ 细胞 > 95%)	未达到 CHR	不适用
6 个月	至少达到 PCyR (Ph ⁺ 细胞 ≤ 35%)	未达到 PCyR (Ph ⁺ 细胞 > 35%)	没有任何 CyR (Ph ⁺ 细胞 > 95%)	不适用
12 个月	达到 CCyR	达到 PCyR (Ph ⁺ 细胞 1% ~ 35%)	未达到 PCyR (Ph ⁺ 细胞 > 35%)	未达到 MMR
18 个月	达到 MMR	未达到 MMR	未达到 CCyR	不适用
任何时间	疾病稳定或 MMR 改善	失去 MMR; 发生突变 (对伊马替尼低度不敏感)	失去 CHR; 失去 CCyR; 发生突变 (对伊马替尼高度不敏感); CCA * /Ph ⁺	转录本水平升高; CCA/Ph ⁻

注: CHR: 完全血液学反应; mCyR: 次要细胞遗传学反应; PCyR: 部分细胞遗传学反应; CCyR: 完全细胞遗传学反应; CyR: 细胞遗传学反应; MMR: 主要分子学反应; CCA: 克隆性染色体异常

参与指南讨论的专家: 中国医学科学院血液学研究所 (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); 哈尔滨血液学研究所 (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 (孟凡义); 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 (陈幸华); 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 (林凤茹); 中国医科大学附属第一医院 (李艳); 中国医科大学附属第二医院 (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)

参考文献

- [1] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myelogenous Leukemia, V. 2. 2008. [DB/OL]. (2007-10-25). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidelines.asp#cml.
- [2] Druker BJ, Lee SJ. 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. 中国医学科学院学报, 1992, 14: 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. 内蒙古医学杂志, 1993, 13: 3-5.
- [5] 张新友, 刘焕勋, 张大龙, 等. 深圳特区白血病与再生障碍性贫血的流行病学调查. 中华血液学杂志, 2001, 22: 347.
- [6] 胡进林, 冒镇, 董德平, 等. 海安县 15 年白血病流行病学调查. 中国交通医学杂志, 2004, 18: 114-115.
- [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. 中华血液学杂志, 1994, 15: 430.
- [8] NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology TM, Chronic Myelogenous Leukemia, V. 2. 2013. [DB/OL]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidelines.asp#cml.
- [9] Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, et al. Chronic myeloid leukemia; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2012, 23 Suppl 7: vii72-vii77.
- [10] Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of the European LeukemiaNet. J Clin Oncol, 2009, 27: 6041-6051.
- [11] World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetic of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. 2008.
- [12] Sokal JE, Baccarani M, Russo D, et al. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. Semin Hematol, 1988, 25: 49-61.
- [13] 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. 中华血液学杂志, 2006, 27: 721-726.
- [14] 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. 中华血液学杂志, 2008, 29: 18-22.
- [15] 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. 中华血液学杂志, 2008, 29: 13-17.
- [16] Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med, 2007, 357: 258-265.
- [17] Pavlovsky C, Kantarjian H, Cortes JE. First-line therapy for chronic myeloid leukemia: past, present, and future. Am J Hematol, 2009, 84: 287-293.
- [18] Kantarjian HM, Cortes J, La Rosee P, et al. Optimizing therapy for patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Cancer, 2010, 116: 1419-1430.
- [19] 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 Clin Oncol, 2012, 30: 232-238.
- [20] Hanfstein B, Muller 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). *Leukemia*, 2012, 26:2096-2102.
- [21] 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. *Blood*, 2009, 114:4361-4368.
- [22] 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. *Blood*, 2009, 114:2037-2043.
- [23] 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 CMLStudy IV. *Blood*, 2010, 115:1880-1885.
- [24] Alvarado Y, Kantarjian HM, 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. *Cancer*, 2009, 115:3709-3718.
- [25] Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*, 2006, 354:2542-2551.
- [26] 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. *Leukemia*, 2008, 22:1200-1206.
- [27] 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-ABL kinase domain mutations. *Blood*, 2011, 117:3641-3647.
- [28] de Labarthe A, Rousselot P, Huguier-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. *Blood*, 2007, 109:1408-1413.
- [29] 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. *Leukemia*, 2008, 22:2176-2183.
- [30] 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. *Blood*, 2008, 111:1774-1780.
- [31] Landstrom A, Tefferi A. Fluorescent in situ hybridization in the diagnosis, prognosis, and treatment monitoring of chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47:397-402.
- [32] 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. *Blood*, 2006, 108:28-37.
- [33] 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. *Leukemia*, 2006, 20:1925-1930.
- [34] 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. *Blood*, 2004, 104:2926-2932.
- [35] 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. *Blood*, 1998, 91:3357-3365.
- [36] Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2010, 362:2251-2259.
- [37] Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2010, 362:2260-2270.
- [38] Doggrell SA, Christensen AM. Are there better Bcr-Abl kinase inhibitors for chronic myeloid leukaemia than imatinib?. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12:157-163.
- [39] Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib and nilotinib. *Blood*, 2011, 117:e75-e87.
- [40] 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. *Blood*, 2011, 118:1208-1215.
- [41] Jiang Q, Xu LP, Liu DH, et al. Imatinib mesylate versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in the accelerated phase. *Blood*, 2011, 117:3032-3040.
- [42] Oehler VG, Gooley T, Snyder DS, et al. The effects of imatinib mesylate treatment before allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2007, 109:1782-1789.
- [43] Lee SJ, Kukreja M, Wang T, et al. Impact of prior imatinib mesylate on the outcome of hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2008, 112:3500-3507.
- [44] Radich JP, Gehly G, Gooley T, et al. Polymerase chain reaction detection of the BCR-ABL fusion transcript after allogeneic marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: results and implications in 346 patients. *Blood*, 1995, 85:2632-2638.
- [45] Radich JP, Gooley T, Bryant E, et al. The significance of bcr-abl molecular detection in chronic myeloid leukemia patients "late" 18 months or more after transplantation. *Blood*, 2001, 98:1701-1707.
- [46] Olavarria E, Kanfer E, Szydlo R, et al. Early detection of BCR-ABL transcripts by quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction predicts outcome after allogeneic stem cell trans-

- plantation for chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2001, 97: 1560-1565.
- [47] Mackinnon S, Barnett L, Heller G. Polymerase chain reaction is highly predictive of relapse in patients following T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*, 1996, 17: 643-647.
- [48] Luznik L, Fuchs EJ. Donor lymphocyte infusions to treat hematologic malignancies in relapse after allogeneic blood or marrow transplantation. *Cancer Control*, 2002, 9: 123-137.
- [49] 黄河, 蔡真, 林茂芳, 等. 非亲缘异基因骨髓移植治疗儿童白血病. *中华儿科杂志*, 2004, 42: 835-839.
- [50] Luo Y, Zhao Y, Tan Y, et al. Imatinib combined with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced phase of chronic myeloid leukemia. *Leuk Res*, 2011, 35: 1307-1311.
- [51] 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. *N Engl J Med*, 2003, 348: 994-1004.
- [52] Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2010, 363: 2511-2521.
- [53] Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Semin Hematol*, 2003, 40 (2 Suppl 2): 21-25.
- [54] Ault P, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 1204-1208.
- [55] Apperley J. Issues of imatinib and pregnancy outcome. *J Natl Compr Canc Netw*, 2009, 7: 1050-1058.
- [56] Apperley J. CML in pregnancy and childhood. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2009, 22: 455-474.
- [57] Pye SM, Cortes J, Ault P, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood*, 2008, 111: 5505-5508.
- [58] Ramasamy K, Hayden J, Lim ZY, et al. Successful pregnancies involving men with chronic myeloid leukaemia on imatinib therapy. *Br J Haematol*, 2007, 137: 374-375.

(执笔者: 刘兵城)

(收稿日期: 2013-04-08)

(本文编辑: 王叶青)