

• 标准与讨论 •

中国慢性髓系白血病诊断与治疗指南(2011 年版)

中华医学会血液学分会

慢性髓系白血病(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%<sup>[1]</sup>,全球年发病率为 1.6~2.0/10 万。我国 1986 至 1988 年在 22 个省(市、自治区)46 个调查点进行白血病发病情况调查显示 CML 的年发病率为 0.36/10 万<sup>[2]</sup>。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<sup>[3-6]</sup>。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<sup>[3-6]</sup>,而西方国家 CML 的中位发病年龄为 67 岁。

CML 治疗的主要目标是达到细胞遗传学甚至分子生物学反应、预防疾病进展、延长生存期、提高生活质量和治愈疾病。目前,异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是唯一有望治愈 CML 的方法,但酪氨酸激酶抑制剂(TKI)伊马替尼的出现使移植的一线治疗地位受到挑战。在 CML 的治疗中应该详细评估患者的全面情况后,向其推荐优势治疗选择,参考患者的治疗意愿,进行下一步治疗。

现参照 2011 年《慢性髓系白血病 NCCN 肿瘤学临床实践指南》<sup>[7]</sup>和 2009 年欧洲白血病网(ELN)<sup>[8,9]</sup>专家组的推荐,并结合中国的实际情况,经过 39 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 的诊断分期及预后分组

(一)CML 的诊断分期

参考文献[10]诊断分期标准。

1. 诊断标准:典型的临床表现,有 Ph 染色体或有 bcr-abl 融合基因阳性即可确定诊断。

2. CML 的分期:

(1)慢性期:外周血或骨髓中原始细胞 <0.10;没有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:外周血或骨髓中原始

细胞在 0.10~0.19;外周血中嗜碱细胞 ≥0.20;与治疗无关的持续血小板减少(PLT < 100 × 10<sup>9</sup>/L)或治疗无效的持续增高(PLT > 1000 × 10<sup>9</sup>/L);细胞遗传学有克隆演变;治疗无效的持续白细胞计数增加(WBC > 10 × 10<sup>9</sup>/L)和脾脏持续或进行性增大且治疗无效。

(3)急变期:外周血或骨髓有核细胞中原始细胞 ≥ 0.20;骨髓活检示原始细胞聚集;髓外原始细胞浸润。

(二)CML 的预后评估

许多因素影响 CML 的慢性期及生存期。早在 10 年以前,许多作者已发现年龄、白细胞计数、嗜碱粒细胞计数、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<sup>[11]</sup>根据 COX 模型将影响预后因素进行分级,提出 Sokal 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(年龄 - 43.4)] + 0.0345(脾脏大小 - 7.51) + 0.188([血小板计数/700]2 - 0.563) + 0.0887(原始细胞 - 2.1)

其中血小板计数以 × 10<sup>9</sup>/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,0.8~1.2 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:

(1)治疗方法: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<sup>[7,9,12-17]</sup>。治疗期间应定期监测血液学、细胞遗传学及分子生物学反应,随时调整治疗方案,详见图 1。

(2)疗效评价:CML 患者治疗过程中疾病评价包括血液学、骨髓细胞遗传学以及分子生物学检测,及时评价治疗反应以及发现早期复发是保证获得满意疗效的关键。慢性期

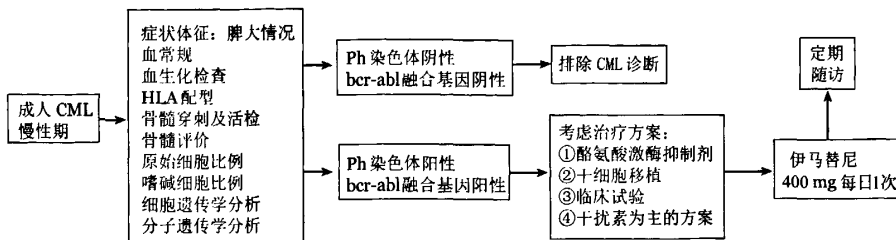


图 1 CML 慢性期患者的诊断及初始治疗示意图

治疗反应定义及监测详见表 1、2。以治疗 18 个月内获得完全细胞遗传学反应 (CCyR) 作为 CML 治疗目标目前已获得普遍认可。

有作者对伊马替尼治疗 CML 患者进行回顾性研究, 结果显示诊断至开始服用伊马替尼的时间是显著的预后因素, 该时间越长, 获得满意疗效的概率越低。所以应强调尽早给予伊马替尼治疗<sup>[18]</sup>。2009 年欧洲白血病网 (ELN) 对于伊马替尼治疗反应进行极为细致的区分, 包括最佳反应、次佳反应以及治疗失败 (表 3)。

根据中国治疗现状及专家组建议, 目前本指南将伊马替尼治疗反应只区分为获得治疗反应和治疗失败。治疗失败的患者应首先评价治疗的依从性和药物相互作用, 在排除上述原因的基础上, 可确认患者治疗失败, 应及时更换第二代 TKI, 如尼洛替尼。如有条件可行 bcr-abl 激酶域突变检测。

有合适供者的患者可考虑行异基因干细胞移植<sup>[7,9,25-27]</sup>。良好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。

中国目前暂行伊马替尼疗效标准: ①有效: 治疗 3 个月获得 CHR; 6 个月至少获得 MCyR; 12 个月至少获得 PCyR; 18 个月至少获得 CCyR, 继续伊马替尼 400 mg 每日 1 次治疗; 随访。②失败: 治疗 3 个月未获得 CHR; 6 个月未获得任何 CyR; 12 个月未获得 PCyR; 18 个月未获得 CCyR; 治疗过程中发生任何以下事件: 血液学复发, 丧失已获得 CyR, 出现 bcr-abl 激酶突变, 出现 Ph 染色体以外的其他克隆染色体异常。应评价患者依从性、药物相互作用和进行 bcr-abl 激酶突变分析。更换二代 TKI, 如尼洛替尼; 进行 SCT 评估; 临床试验。

2. 其他治疗: 干扰素为基础的方案以及 allo-HSCT 亦可

表 1 CML 慢性期 (CP) 治疗反应的定义<sup>[7,9]</sup> (NCCN2011)

CHR	CyR	MR <sup>a</sup>
PLT < 450 × 10 <sup>9</sup> /L	CCyR; Ph 阳性率 0%	CMR: 定量 PCR 检测不到 bcr-abl 转录本或巢式 PCR 检测阴性
WBC < 10 × 10 <sup>9</sup> /L	PCyR; Ph 阳性率 1% ~ 35%	MMR: bcr-abl 转录本较本中心治疗前基线值下降 ≥ 3 log
外周血中无髓系不成熟细胞, 嗜碱性粒细胞 < 0.05 骨髓中原始细胞 < 0.050 无疾病症状、体征, 可触及的脾肿大已消失	MCyR; Ph 阳性率 36% ~ 90% 无反应; Ph 阳性率 > 90%	

注: <sup>a</sup> 根据国际评分中 bcr-abl/对照基因的比率。CHR: 完全血液学反应; CyR: 细胞遗传学反应; MCyR: 微小细胞遗传学反应; PCyR: 部分细胞遗传学反应; CCyR: 完全细胞遗传学反应; MMR: 主要分子生物学反应; CMR: 完全分子生物学反应

表 2 CML 治疗反应的监测<sup>[7,9,19-24]</sup>

反应分类	监测频率	监测方法
血液学反应	每周进行 1 次, 直至确认达到稳定 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) 和外周血目测分类
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 3 ~ 6 个月监测 1 次持续 2 年后每 12 个月进行 1 次	骨髓细胞遗传学分析 核型分析或荧光原位杂交法 (FISH)
分子生物学反应	每 3 个月进行 1 次直到获得稳定 MMR; 随后应每 6 个月检测 1 次; 若发现 bcr-abl 转录本升高, 应当每 1 ~ 3 个月检测 1 次	定量聚合酶链反应 (Q-PCR) 检测 bcr-abl 转录本水平

注: 对于未达到预期疗效者, 有条件的单位应进 bcr-abl 激酶域突变分析, 可采用 PCR 法扩增 bcr-abl 转录本后直接测序、HPLC 或高分辨溶解曲线分析

表 3 400 mg 每日 1 次伊马替尼治疗 CML-CP 患者治疗反应评价标准 (ELN 2009)

疗效分类	观察时间 (月)				任何时间
	3	6	12	18	
最佳反应	CHR, 至少 MCyR	至少获得 PCyR	获得 CCyR	获得 MMR	稳定或达到 MMR
次佳反应	CHR, 无 CyR	未获得 PCyR	仅获得 PCyR	未获得 MMR	丧失 MMR, 出现对伊马替尼低度不敏感的突变
失败	未获得 CHR	无 CyR	未获得 PCyR	未获得 CCyR	丧失 CHR, 丧失 CCyR, 出现对伊马替尼高度不敏感的突变, 出现 Ph 染色体以外其他克隆性染色体异常

用于 CML 慢性期的治疗, 详见后。

## (二) CML 进展期治疗

### 1. 加速期治疗

①既往未使用 TKI 者: 伊马替尼 600 mg 每日 1 次, 病情回复至慢性期者, 可继续应用伊马替尼治疗, 如果患者有合适的造血干细胞供者来源, 可考虑行 allo-HSCT<sup>[7,9]</sup>。有条件者可同时进行 bcr-abl 激酶域突变检测, 发现 T315I 突变或二代 TKI 不敏感的突变者应及早行 allo-HSCT。有条件进行新药临床试验的单位可行新药试验<sup>[7]</sup>。

②伊马替尼治疗过程中病情进展者: 换用第二代 TKI。如尼洛替尼 400 mg 每日 2 次, 如果患者有合适的造血干细胞供者来源, 可考虑行 allo-HSCT<sup>[7,9]</sup>。有条件者可同时进行 bcr-abl 激酶域突变检测, 发现 T315I 突变或二代 TKI 不敏感的突变者应及早行 allo-HSCT。有条件进行新药临床试验的单位可行新药试验<sup>[7]</sup>。

### 2. 急变期治疗

①既往未使用 TKI 者: 伊马替尼 600 mg 每日 1 次, 回复至慢性期者, 应尽早行 allo-HSCT。无条件者可继续应用伊马替尼或化疗<sup>[7,9]</sup>。有条件者可进行临床试验<sup>[7]</sup>, 如三尖杉酯碱或联合化疗。

②伊马替尼治疗过程中急变者: 进行骨髓形态学检查, 流式细胞术检查, 细胞化学检查(过氧化物酶, TdT 等)、细胞遗传学检查评估骨髓情况。确定为急淋变或急髓变, 分别采用不同的方案进行化疗。缓解后即行 allo-HSCT 或新药试验治疗<sup>[7,9,28-30]</sup>。

## 三、第二代 TKI 的选择

对于伊马替尼治疗不耐受和(或)耐药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, 与待审批的第二代 TKI 达沙替尼相比, 两者对不同分期 CML 患者疗效相似, 但具有显著不同的药代动力学、药物相互作用以及不良反应, 两者的选择应充分考虑其不良反应和 bcr-abl 激酶域突变类型<sup>[7,9,17,20,31-35]</sup> 以及患者的伴发疾病。

1. 应综合考虑患者病史、合并症以及药物不良反应等合理选择, 胰腺炎病史的患者避免使用尼洛替尼; 达沙替尼易引起浆膜腔积液(尤其是既往心脏病史、高血压病史的患者)、骨髓抑制、出血<sup>[36]</sup> 及感染事件<sup>[37-38]</sup>。尼洛替尼和达沙替尼均可引起 QT 间期的延长。与其他药物合并用药应考虑: ①尼洛替尼和达沙替尼均主要经过肝脏 CYP3A4 代谢, 使用过程中均应避免合并使用 CYP3A4 诱导剂或抑制剂。②长期抑制胃酸分泌可降低达沙替尼的有效吸收, 因此达沙替尼使用过程中应避免长期合并使用质子泵及 H<sub>2</sub> 受体阻断剂。③尼洛替尼为 CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 以及 UGT1A1 的竞争性抑制剂, 可能增加经上述途径代谢的药物浓度。

2. 参照 bcr-abl 激酶域突变类型选择用药: bcr-abl 基因 T315I 突变患者对尼洛替尼和达沙替尼均耐药。bcr-abl 基因 E255V/K 突变患者对尼洛替尼和达沙替尼标准剂量疗效均不佳, 须提高治疗剂量。bcr-abl 基因 F317L、Q252H 突变患者对尼洛替尼有效, 对达沙替尼无效。bcr-abl 基因 Y253H、

F359C/V 突变患者对达沙替尼有效, 对尼洛替尼无效。有文献报道第 2 代 TKI 与诱发二次突变相关, 选药时亦应考虑。

## 四、TKI 不良反应的处理

### (一) 伊马替尼不良反应的处理<sup>[7]</sup>

#### 1. 血液学不良反应:

(1)慢性期: ①3 或 4 级中性粒细胞减少: 出现 3 或 4 级中性粒细胞减少[中性粒细胞绝对计数(ANC) < 1.0 × 10<sup>9</sup>/L]; 暂停用药, 直至 ANC ≥ 1.5 × 10<sup>9</sup>/L; 如在 2 周内 ANC 恢复, 以原药剂剂量重新开始治疗; 如停药后 ANC < 1.0 × 10<sup>9</sup>/L 持续超过 2 周, 剂量需减少 25% ~ 33% (不低于 300 mg/d) 重新开始治疗; 如果患者存在持续中性粒细胞减少, 可采用生长因子联合伊马替尼治疗。②3 或 4 级血小板减少(PLT < 50 × 10<sup>9</sup>/L) 暂停用药, 直至 PLT ≥ 75 × 10<sup>9</sup>/L。PLT < 30 × 10<sup>9</sup>/L 应输注血小板。如在 2 周内血小板计数恢复, 以原药剂剂量重新开始治疗。如停药后 PLT < 50 × 10<sup>9</sup>/L 持续超过 2 周, 剂量需减少 25% ~ 33% (不低于 300 mg/d) 重新开始治疗。③3 ~ 4 级贫血: 尽管 EPO 治疗有效, 但近来各种指南均不支持在髓系恶性肿瘤中使用红系刺激因子, 建议输注红细胞。

(2)加速期和急变期: 发生 3 或 4 级血细胞减少时应行骨髓检查, 鉴别疾病进展和药物相关性骨髓抑制。非疾病进展所致的全血细胞减少处理如下: ①全血细胞减少持续 2 周, 将伊马替尼减量至 400 mg/d 或 300 mg/d; ②如全血细胞减少持续 4 周, 暂停伊马替尼, 直至 ANC ≥ 1.0 × 10<sup>9</sup>/L, 且 PLT ≥ 20 × 10<sup>9</sup>/L, 然后重新以 300mg 每日 1 次, 开始伊马替尼治疗。应同时加强支持治疗加用细胞生长因子; ③如果患者存在顽固性中性粒细胞减少和血小板减少, 可以采用生长因子和伊马替尼联合使用。建议第 1 个月内尽量不要停用伊马替尼, 至少 300 mg/d, 同时加强输注红细胞, 血小板和细胞因子等支持治疗。

2. 非血液学不良反应: 3 或 4 级非血液学不良反应处理: 3 级非血液学不良反应采取相应具体治疗措施, 如果对症处理无效, 按 4 级不良反应处理; 对 4 级非血液学不良反应暂停用药直至症状恢复至 1 级或更好, 然后考虑减量 25% ~ 33% (不少于 300 mg, 每日 1 次) 重新开始治疗。可以考虑换用二代 TKI 或者参加新药临床试验。

具体措施: ①≥2 级肝脏不良反应: 暂停用药直至症状恢复至 ≤1 级, 减量 25% ~ 33% (不少于 300 mg, 每日 1 次) 重新开始治疗。评价其他可能具有肝毒性的药物, 包括对乙酰氨基酚。可以考虑换用尼洛替尼或者参加临床试验。②腹泻: 对症支持治疗; ③水肿: 利尿剂, 支持治疗; ④浆膜腔积液: 利尿剂, 支持治疗, 药物减量、中断用药或停药。考虑超声心动图检测左室射血分数(LVEF); ⑤胃肠道反应: 餐中服药并饮一大杯水送下; ⑥肌肉痉挛: 补钙, 运动饮料; ⑦皮疹: 局部或全身应用类固醇激素, 药物减量、中断用药或停药。

### (二) 尼洛替尼不良反应的处理<sup>[7]</sup>

#### 1. 血液学不良反应:

①3/4 级中性粒细胞减少: 暂停用药, 直至 ANC ≥ 1.5 ×

10<sup>9</sup>/L。如在 2 周内 ANC 恢复,以原药剂量重新开始治疗。如停药后 ANC < 1.0 × 10<sup>9</sup>/L 持续超过 2 周,剂量需减少至 400 mg/d 重新开始治疗;如果患者存在持续中性粒细胞减少,可采用生长因子联合尼洛替尼治疗。

②3 或 4 级血小板减少:暂停用药,直至 PLT ≥ 50 × 10<sup>9</sup>/L。PLT < 30 × 10<sup>9</sup>/L 应输注血小板。如在 2 周内血小板计数恢复,以原药剂量重新开始治疗。如停药后 PLT < 50 × 10<sup>9</sup>/L 持续超过 2 周,剂量需减少至 400 mg/d 重新开始治疗。

③3~4 级贫血:处理同伊马替尼。

2. 非血液学不良反应

① QT 间期延长:QT 间期大于 480 ms,暂停用药,同时保证血钾、镁在正常范围。如在 2 周内 QT 间期恢复至 450 ms 以内且在基线 20 ms 以内,以原药剂量重新开始治疗;如在 2 周内 QT 间期恢复至 450~480 ms,剂量需减少至 400 mg/d 重新开始治疗。恢复用药 7 d 后应当复查 ECG 以检测 QT 间期。

②肝脏、胰腺毒性:出现 3~4 级肝脏、胰腺毒性(肝酶、胆红素、脂肪酶、淀粉酶升高),暂停用药直至症状恢复至 ≤ 1 级,并减量至 400 mg/d 重新开始治疗。

③其他:3 级非血液学不良反应采取相应具体治疗措施,如果对症处理无效,按 4 级不良反应处理。4 级非血液学不良反应:暂停用药直至症状恢复至 1 级或更好,然后考虑减量至 400 mg/d 重新开始治疗。出现皮疹时局部或全身应用类固醇激素,药物减量、中断用药或停药。对头痛、恶心、腹泻对症治疗。

3. 尼洛替尼用药注意事项:①尼洛替尼使用前 2 h 及用药后 1 h 暂停进食;②接受尼洛替尼导致患者猝死已有报道,对于低血钾、低血镁以及长 QT 综合征的患者应避免使用尼洛替尼;③尼洛替尼治疗开始前必须纠正血钾及血镁至支持水平,用药期间必须定期检测血钾、血镁水平;④避免联合使用延长 QT 间期的药物,避免使用强的 CYP3A4 抑制剂;⑤合并肝功能损伤的患者应减低剂量;⑥重视 ECG 的监测,治疗开始前应当进行 ECG 监测了解 QT 间期的基线水平,治疗开始后 7 d 以及其后的治疗过程中需要定期行 ECG 监测,及时调整药物治疗。

(三)达沙替尼不良反应的处理(请参见上市后说明书)

五、allo-HSCT 在 CML 中应用

(一)allo-HSCT 适应证<sup>[79]</sup>

自从上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 CML 儿童和青年患者。
2. 慢性期患者:如果 Sokal 评分高危而欧洲血液及骨髓移植组(EBMT)移植风险积分 ≤ 2,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:即伊马替尼治疗 3 个月时未达到 HR,6 个月时未达到任何 CyR,12 个月时未达到 PCyR,18 个月时未达到 CCyR,或治疗过程中任何时候丧失原来的血液学或细胞遗传学反应,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 T3151 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 CyR 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 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、三尖杉酯碱类或其他化疗,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<sup>[39]</sup>。

表 4 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<sup>[40-46]</sup>

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<sup>[47]</sup>。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 T3151 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 全相合的供者情况时,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<sup>[48]</sup>。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<sup>[40-46]</sup>

疾病评价包括血液学、骨髓细胞遗传学核型分析或者 FISH,有条件者建议做分子遗传学分析(RQ-PCR 检测 *bcrl 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 *bcrl* 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 *bcrl* 激酶是否存在突变,依照检测结果挑选 TKI 治疗;②供者 DLI;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

### (一)干扰素治疗适应证<sup>[7]</sup>

1. TKI 耐药、不耐受且不适合 allo-HSCT 的 CML-CP 患者;

2. 部分由于经济原因无法承担 TKI 治疗的患者,包括一线治疗选择和 TKI 治疗后二线治疗患者。

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,以上患者可考虑干扰素为基础的治疗方案(干扰素 3~5 MU·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>±阿糖胞苷 15~20 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>,每月 7~10 d)或者羟基脲或高三尖杉酯碱 2.5 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>,每月治疗 7~14 d。

### (二)干扰素治疗监测指标<sup>[46-48]</sup>

疾病评价包括血液学、骨髓细胞遗传学核型分析。

1. 治疗 6 个月行疾病评价:①如果达到血液学反应者继续原方案治疗;②如果未达血液学反应,或血液学复发或不能耐受者换用 TKI;或可考虑行 allo-HSCT。

2. 治疗 12 个月行疾病评价(包括骨髓细胞遗传学核型分析):①如果达到稳定的 CCyR:继续原方案治疗 3 年后可考虑停药。②如果达到 PCyR:继续原方案治疗,每 6 个月进行疾病评价,直至达到 CCyR,或换用 TKI。③如果未达到 PCyR:换用 TKI,或可考虑行 allo-HSCT。④任何时间细胞遗

传学复发:换用 TKI 治疗;或可考虑行 allo-HSCT。

3. 部分由于经济的原因,无法接受 TKI 治疗以及无 allo-HSCT 条件的患者,如果达到血液学反应,可继续干扰素为基础的治疗方案。

### (三)干扰素不良反应的处理<sup>[7,49-51]</sup>

1. 对症治疗:①抑郁:抗抑郁药物对症治疗,如氟西汀、帕罗西汀等。②甲状腺功能:如果出现显著的疲乏应当检测甲状腺功能,每 6 月评估 1 次。③肺功能:如出现呼吸障碍应及时进行肺功能评估。

2. 剂量调整:存在以下中枢神经系统不良反应时应减低干扰素剂量:干扰素 3~5 MU·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>,每周 2~3 次。

①记忆力变化;②注意力集中障碍;③ 2~3 级的疲乏。

3. 停药指征:存在以下情况考虑停药:①自杀倾向;②帕金森综合征;③自身免疫性疾病,如血细胞减少、甲状腺病、肾病或其他;④心、肺毒性;⑤通过减低剂量仍无法控制的 3 级以上不良反应。

## 七、CML 患者的妊娠管理

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<sup>[52-53]</sup>。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<sup>[54-56]</sup>。

1. 妊娠期间确诊 CML 的患者:育龄期妇女发生 CML 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 × 10<sup>9</sup>/L 并且 PLT < 500 × 10<sup>9</sup>/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 × 10<sup>9</sup>/L 和/或 PLT ≥ 500 × 10<sup>9</sup>/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 个月内可加用干扰素 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。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<sup>[57]</sup>, 但有报道一部分患者服用伊马替尼后精子数量明显减少<sup>[58]</sup>, 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。

### 参考文献

- [1] O'Brien S, Berman E, Borghaei H, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology; chronic myelogenous leukemia. *J Natl Canc Netw*, 2009, 7:982-1023.
- [2] 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.
- [3] 贺其图, 时凤桐, 袁祖止, 等. 包头市白血病流行病学调查. *内蒙古医学杂志*, 1993, 13:3-5.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™)-FREE: Chronic Myelogenous Leukemia. Version 2. 2011 [2011-03-29]. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
- [8] Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia; recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 2006, 108: 1809-1820.
- [9] Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia. an update of concepts and management Recommendations of the EuropeanLeukemiaNet. *J Clin Oncol*, 2009, 27:6041-6051.
- [10] World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetic of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. 2008.
- [11] Sokal JE, Baccarani M, Russo D, et al. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol*, 1988, 25:49-61.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*, 2007, 357:258-265.
- [16] Pavlovsky C, Kantarjian H, Cortes JE. First-line therapy for chronic myeloid leukemia: past, present, and future. *Am J Hematol*, 2009, 84:287-293.
- [17] Kantarjian HM, Cortes J, La Rosée P, et al. Optimizing therapy for patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Cancer*, 2010, 116:1419-1430.
- [18] Zhao Y, Liu L, Wang Y, et al. Efficacy and prognosis of chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate in a chinese population. *Int J Hematol*, 2009, 84:445-451.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Saussele S, Laussek 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. *Blood*, 2010, 115:1880-1885.
- [22] Yanada M, Naoe T. Imatinib combined chemotherapy for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia; major challenges in current practice. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47:1747-1753.
- [23] 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. *Blood*, 2007, 109:1408-1413.
- [24] Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood*, 2004, 103:4396-4407.
- [25] 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.
- [26] Landstrom AP, Tefferi A. Fluorescent in situ hybridization in the diagnosis, prognosis, and treatment monitoring of chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47:397-402.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] Jabbour E, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Suboptimal response to or failure of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia: what is the optimal strategy? *Mayo Clin Proc*, 2009, 84:

- 161-169.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] Doggrel SA, Christensen AM. Are there better Ber-Abl kinase inhibitors for chronic myeloid leukaemia than imatinib? *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12:157-163.
- [35] Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib and nilotinib. *Blood*, 2011, 117:e75-87.
- [36] 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.
- [37] Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica*. 2010, 95:232-240.
- [38] Sillaber C, Herrmann H, Bennett K, et al. Immunosuppression and atypical infections in CML patients treated with dasatinib at 140 mg daily. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39:1098-1109.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] 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 transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2001, 97:1560-1565.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] 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, [Epub ahead of print.]
- [49] 王建祥, 黄晓军, 吴德沛, 等. 中国 15 家医院慢性粒细胞白血病发病状况及目前诊断治疗模式调查分析. *中华血液学杂志*, 2009, 30:721-725.
- [50] O'Brien SC, 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.
- [51] 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.
- [52] Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Semin Hematol*, 2003, 40:21-25.
- [53] 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.
- [54] Apperley J. Issues of imatinib and pregnancy outcome. *J Natl Compr Canc Netw*, 2009, 7:1050-1058.
- [55] Apperley J. CML in pregnancy and childhood. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2009, 22: 455-474.
- [56] Pye SM, Cortes J, Ault P, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood*, 2008, 111:5505-5508.
- [57] Ramasamy K, Hayden J, Lim ZY, et al. Successful pregnancies involving men with chronic myeloid leukaemia on imatinib therapy. *Br J Haematol*, 2007, 137: 374-383.
- [58] Apperley J. Issues of imatinib and pregnancy outcome. *J Natl Compr Canc Netw*, 2009, 7: 1050-1058.

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); 上海交通大学医学院附属瑞金医院(沈志祥); 北京大学人民医院血液病研究所(黄晓军、陈珊珊、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(沈悌、赵永强); 哈尔滨血液病研究所(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); 上海交通大学医学院附属仁济医院(陈芳源); 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); 南京鼓楼医院(欧阳建); 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(赖水榕); 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)

(收稿日期: 2011-04-19)

# 中国慢性髓系白血病诊断与治疗指南(2011年版)

作者: [中华医学会血液学分会, Chinese Society of Hematology](#)  
作者单位:  
刊名: [中华血液学杂志](#) **ISTIC PKU**  
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF HEMATOLOGY](#)  
年, 卷(期): 2011, 32(6)

## 参考文献(58条)

1. [Apperley J Issues of imatinib and pregnancy outcome](#) 2009
2. [Ramasamy K;Hayden J;Lim ZY Successful pregnancies involving men with chronic myeloid leukaemia on imatinib therapy](#)[外文期刊] 2007
3. [Pye SM;Cortes J;Ault P The effects of imatinib on pregnancy outcome](#)[外文期刊] 2008
4. [Apperley J CML in pregnancy and childhood](#) 2009
5. [Apperley J Issues of imatinib and pregnancy outcome](#) 2009
6. [Ault P;Kantarjian H;O' Brien S Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib](#)[外文期刊] 2006
7. [Hensley ML;Ford JM Imatinib treatment:specific issues related to safety,fertility,and pregnancy](#) 2003
8. [Preudhomme C;Guilhot J;Nicolini FE Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia](#) [外文期刊] 2010
9. [O' Brien SC;Guilhot F;Larson RA Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia](#) 2003
10. [王建祥;黄晓军;吴德沛 中国15家医院慢性粒细胞白血病发病状况及目前诊断治疗模式调查分析](#) 2009
11. [Luo Y;Zhao Y;Tan Y Imatinib combined with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced phase of chronic myeloid leukemia](#) 2011
12. [黄河;蔡真;林茂芳 非亲缘异基因骨髓移植治疗儿童白血病](#) 2004
13. [Luznik L;Fuchs EJ Donor lymphocyte infusions to treat hematologic malignancies in relapse after allogeneic blood or marrow transplantation](#) 2002
14. [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](#) 1996
15. [Olavarria E;Kanfer E;Szydlo R Early detection of BCRABL transcripts by quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction predicts outcome after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia](#)[外文期刊] 2001
16. [Radich JP;Gooley T;Bryant E The significance of bcrabl molecular detection in chronic myeloid leukemia patients " late" 18 months or more after transplantation](#)[外文期刊] 2001
17. [Radich JP;Gehly G;Gooley T Polymerase chain reaction detection of the BCR-ABL fusion transcript after allogeneic marrow transplantation for chronic myeloid leukemia:results and implications in 346 patients](#) 1995
18. [Lee SJ;Kukreja M;Wang T Impact of prior imatinib mesylate on the outcome of hematopoietic cell](#)



transplantation for chronic myeloid leukemia[外文期刊] 2008

19. Oehler VG;Gooley T;Snyder DS The effects of imatinib mesylate treatment before allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia[外文期刊] 2007

20. Jiang Q;Xu LP;Liu DH Imatinib mesylate versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in the accelerated phase 2011

21. Sillaber C;Herrmann H;Bennett K Immunosuppression and atypical infections in CML patients treated with dasatinib at 140 mg daily[外文期刊] 2009

22. Shah NP;Kim DW;Kantarjian H Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib[外文期刊] 2010

23. Kantarjian H;Shah NP;Hochhaus A Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia 2010

24. Haouala A;Widmer N;Duchosal MA Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib and nilotinib[外文期刊] 2011

25. Doggrell SA;Christensen AM Are there better Bcr-Abl kinase inhibitors for chronic myeloid leukaemia than imatinib 2011

26. Kantarjian H;Shah NP;Hochhaus A Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia[外文期刊] 2010

27. Saglio G;Kim DW;Issaragrisil S Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia[外文期刊] 2010

28. Jabbour E;Cortes JE;Kantarjian HM Suboptimal response to or failure of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia: what is the optimal strategy[外文期刊] 2009

29. Dewald GW;Wyatt WA;Juneau AL Highly sensitive fluorescence in situ hybridization method to detect double BCR/ABL fusion and monitor response to therapy in chronic myeloid leukemia 1998

30. Branford S;Rudzki Z;Parkinson I 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 [外文期刊] 2004

31. Branford S;Cross NC;Hochhaus A Rationale for the recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts in patients with chronic myeloid leukaemia[外文期刊] 2006

32. Hughes T;Deininger M;Hochhaus A 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[外文期刊] 2006

33. Landstrom AP;Tefferi A Fluorescent in situ hybridization in the diagnosis, prognosis, and treatment monitoring of chronic myeloid leukemia 2006

34. Kantarjian H;Schiffer C;Jones D Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCRABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation

of monitoring methods[外文期刊] 2008

35. Thomas DA;Faderl S;Cortes J Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyperCVAD and imatinib mesylate[外文期刊] 2004

36. de Labarthe A;Rousselot P;Huguet-Rigal F Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia:results of the GRAAPH-2003 study 2007

37. Yanada M;Naoe T Imatinib combined chemotherapy for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia:major challenges in current practice[外文期刊] 2006

38. Saussele S;Lauseker M;Gratwohl A 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[外文期刊] 2010

39. Jabbour E;Jones D;Kantarjian HM 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[外文期刊] 2009

40. Garg RJ;Kantarjian H;O' Brien S The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors:longterm follow-up[外文期刊] 2009

41. Zhao Y;Liu L;Wang Y Efficacy and prognosis of chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate in a Chinese population 2009

42. Kantarjian HM;Cortes J;La Rosée P Optimizing therapy for patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase 2010

43. Pavlovsky C;Kantarjian H;Cortes JE First-line therapy for chronic myeloid leukemia:past, present, and future[外文期刊] 2009

44. Schiffer CA BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia 2007

45. 周励;王爱华;王黎 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 2008

46. 王国蓉;赵耀中;钱林生 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 2008

47. 江倩;陈珊珊;江滨 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 2006

48. Sokal JE;Baccarani M;Russo D Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia 1988

49. World Health Organization Classification of Tumors Pathology and Genetic of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissue 2008

50. Baccarani M;Cortes J;Pane F Chronic myeloid leukemia.an update of concepts and management Recommendations of the EuropeanLeukemiaNet[外文期刊] 2009

51. Baccarani M;Saglio G;Goldman J Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia:recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet[外文期刊] 2006

52. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines?) -FREE:Chronic Myelogenous Leukemia. Version 2. 2011 2011

53. 唐正贤;孙秋云;张金桃 上海市金山县11年白血病患者流行病学调查 1994

54. 胡进林;冒镇;董德平 海安县15年白血病患者流行病学调查 2004

55. 张新友;刘焕勋;张大龙 深圳特区白血病患者与再生障碍性贫血的流行病学调查 2001

56. 贺其图;时凤桐;袁祖正 包头市白血病流行病学调查 1993
57. 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 1992
58. O'Brien S;Berman E;Borghaei H NCCN clinical practice guidelines in oncology:chronic myelogenous leukemia 2009

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zhxyx201106020.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhxyx201106020.aspx)