

慢性髓性白血病合并非 Ph 染色体异常的意义

王哲 秘营昌

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,天津 300020

通信作者:秘营昌,Email:yhmi@ihcams.ac.cn

基金项目:重大新药创制国家科技重大专项课题(2017ZX09304024);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2018-I2M-AI-017)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.018

The significance of non-Ph chromosome in chronic myelogenous leukemia

Wang Zhe, Mi Yingchang

State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Mi Yingchang, Email: yhmi@ihcams.ac.cn

慢性髓性白血病(CML)是一种多能造血干细胞疾病,确诊需要 Ph 染色体(或其变异型)和(或)BCR-ABL 融合基因阳性。在酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗时代,CML 患者应定期监测血液学、细胞及分子遗传学反应,其中细胞遗传学反应(CyR)及分子学反应(MR)对治疗评估具有重要意义^[1]。

通常情况下,Ph 染色体或其变异型是 CML 慢性期唯一的细胞遗传学异常,但仍有 5%~10% 的患者在分裂间期的 Ph 阳性细胞中出现非 Ph 克隆性染色体异常(CCA/Ph⁺),称之为附加染色体异常(ACA)或克隆进展(CE),这一比例在加速期、急变期患者可分别达到 30% 和 50%~80%^[2-4],其中部分类型 ACA 被视为加速期的一项诊断标准^[5]。另外,获得完全细胞遗传学反应(CCyR)的部分患者中,在分裂中期的 Ph 阴性细胞中也可以发现克隆性非 Ph 染色体异常(CCA/Ph⁻)^[6-10]。当前越来越多学者认为 CCA 对 CML 患者预后的影响与其类型及出现的时期等密切相关,本文对 CML 合并 CCA 的类型、发生机制、对治疗反应及预后的影响的研究进展进行综述。

一、CCA 的类型、分类

CML 患者出现的 CCA 几乎可以涉及到人类的所有染色体,以非平衡染色体异常为主,在不同的地区、种族、治疗背景及出现时期存在一定的差异^[11]。常见的 CCA 包括+8、+Ph、+19、i(17q)、-7/del(7q)、-17、+17、+21、-Y、-21、3q26 重排、-18、del(13q)、inv(16)、del(20q)等,而其他染色体的单体、三倍体或重排发生率较低^[2,11-12],在慢性期 CCA 常为单一类型,而在加速期、急变期时常合并出现^[4,12]。根据 CCA 出现在 Ph 阳性细胞或 Ph 阴性细胞中,可将 CCA 分为 CCA/Ph⁺ 或 CCA/Ph⁻。Mitelman 等^[11]依据前 TKI 治疗时代数据,按照发生频率将 CCA/Ph⁺ 分为主要途径和次要途径,主要途径

(发生频率≥10%)包括+8、+Ph、+19、i(17q),占 CCA/Ph⁺ 总发生频率的 71%;次要途径包括-7、-17、+17、+21、-Y 和 t(3;21)(q26;q22),占 CCA/Ph⁺ 总发生频率的 15%,这种以发生频率作为标准的分型体系是否适用于当前精准治疗时代仍存在争议^[2,4,13]。

二、CCA 的发生机制

CCA/Ph⁺ 通常发生在初诊、治疗失败或疾病进展时,是慢性期患者进入加速期或者急变期的重要驱动因素,并且可能与 TKI 的耐药相关。WHO 2016 年造血和淋巴组织肿瘤分类^[5]中明确提出,CML 患者出现以下情况可以诊断加速期:①诊断时 Ph 染色体阳性细胞中出现 Ph 以外的主要途径的附加异常[双 Ph、+8、i(17q)、+19]、复杂染色体异常或 3q26.2 异常;②治疗过程中在 Ph 阳性细胞中出现新的克隆性染色体异常。CCA/Ph⁻ 一般见于有效的治疗过程中,患者已经取得不同程度的 CyR。关于 CML 发生 CCA 的机制尚不明确,存在多种假说,并且 CCA/Ph⁺ 与 CCA/Ph⁻ 可能存在不同的发生机制。

1. CCA/Ph⁺ 可能的发生机制:①9 号染色体与 22 号染色体易位形成的 Ph 染色体及 BCR-ABL 的基因重排导致了遗传不稳定性从而继发了 ACA,使其成为获得生存优势的亚克隆。②克隆染色体异常发生于 Ph 克隆和 BCR-ABL 基因重排前,并诱导了 9 号与 22 号染色体易位的发生^[11]。③ACA 与其先前治疗药物暴露相关,化疗药物诱发了造血干细胞基因的不稳定性^[14]。

2. CCA/Ph⁻ 可能的发生机制:①由于 CML 患者本身的遗传不稳定性,CCA/Ph⁻ 与 Ph 阳性克隆起源于不同的白血病干细胞,并且可能发生在病程的任何时间,但在自然病程中由于 Ph 阳性克隆的存在,使 CCA/Ph⁻ 未获得生存优势,故染色

体核型分析未能监测到,有效的治疗抑制了Ph阳性克隆而使其得以暴露^[15]。②CCA/Ph的出现与CML的药物暴露相关,在TKI前治疗时代CCA/Ph鲜有报道,但在TKI治疗时代CCA/Ph报道频率明显增多,提示CCA/Ph可能与TKI存在某种联系。部分学者提出CCA/Ph是由TKI毒性导致的,TKI可能通过阻断c-kit受体而影响正常造血干细胞的生长,导致其发育不良^[16],另外TKI对正常ABL蛋白(与DNA损伤修复相关)也存在抑制作用,可能会诱发遗传的不稳定性^[17]。

三、CCA/Ph⁺的特征和意义

初诊时发现的CCA一般为CCA/Ph⁺。如德国学者Fabarius等^[2]报道1151例初诊CML患者中有79例(6.9%)检出ACA,较为常见的为-Y(48.1%)、+8(11.4%)、+der(22)t(9;22)(q34;q11)(7.6%)、i(17q)(6.3%)、ider(22)t(9;22)(q34;q11)(3.8%),并重新定义了TKI治疗时代的次要途径(剔除-Y)。Alhurajji等^[3]分析了603例初诊CML患者资料,其中29例(5%)合并ACA,常见的ACA有-Y(17%,5/29)、+Ph(14%,4/29)、+8(10%,3/29),另外有24%(7/29)检出≥2种ACA。治疗过程中同样可以出现ACA,其常见类型及发生频率也存在一定特点:Wang等^[12]分析了535例CML伴ACA患者的资料,提出大部分ACA是在治疗阶段出现的,只伴有一种ACA的患者占有所有出现ACA患者的54%,有20%的患者出现两种ACA,26%出现两种以上的ACA。在只有一种ACA的患者中检测率由高到低依次为+8(12%)、+Ph(12%)、-Y(10%)、3q26重排(8%)、i(17)(q10)(6%)、-7/del(7q)(5%)、+21(1.7%)、del(13q)(1.4%)、inv(16)(1.4%)、+19(1%),并且根据预后提出了新的分类方法,即预后良好组包括+8、-Y、+Ph,预后不良组包括i(17)(q10)、-7/del(7q)、3q26.2重排及≥2种ACA。Chen等^[4]分析354例TKI治疗背景下CML急变期患者的染色体核型,270例(76.3%)患者出现了ACA,出现2种以上ACA的比例较高(202/270,74.8%),较常见的ACA为+8(28.1%)、+Ph(26.3%)、3q26.2重排(15.2%)、-7(13.3%)、i(17q)(10.7%)、+21、-Y、+19的出现频率均>5%;急髓变患者以+8、3q26.2重排、i(17q)、+19更为常见,急淋变患者-7最为突出。另有报道,治疗过程中11q23重排发生率为0.5%^[18]。

在TKI治疗时代,合并ACA是否与患者(绝大多数为慢性期)的治疗反应、生存期及BCR-ABL激酶结构域(KD)突变存在关联仍有争议,主要观点有:①ACA的出现对治疗反应及生存期无明显影响^[3,19],尤其是初诊CML伴ACA患者。如Alhurajji等^[3]提出初诊CML伴ACA患者与经典CML相比累积CCyR率及主要分子学反应(MMR)率差异无统计学意义,总生存(OS)及无事件生存(EFS)时间等差异均无统计学意义;此种观点也在儿童CML患者中得到了验证^[20],但亚组分析显示这种倾向可能受到ACA类型及诊断时疾病分期的影响,如复杂核型及加速期对其生存期仍具有不良影响^[19]。②ACA对治疗反应无明显影响,但对生存期存在不良影响。如Cortes等^[21]在一项纳入498例CML患者

的临床试验中发现ACA与主要细胞遗传学反应(MCyR)和CCyR无相关性,但ACA却是慢性期($P=0.005$)及加速期($P=0.03$)患者生存期较短的独立危险因素,提示ACA可能不依赖于BCR-ABL途径而对CML产生不良预后的影响。17号染色体异常、其他加速期特征的存在与较低的MCyR率及CCyR率相关,而+8与相对较高的细胞遗传学反应率相关^[21]。Savasoglu等^[22]也证明ACA与MMR($P=0.361$)及KD突变($P=0.576$)无明显相关性。③多数学者认为合并ACA的CML患者治疗反应及预后均较差,通常意味着治疗失败及疾病的进展^[2,12,13,23-25],尤其是高危类型ACA、或是合并其他加速期或急变期特征^[12,21,23]。单中心出现ACA的CML患者数量是有限的,很难准确分析不同类型单个CCA对预后的影响,需要根据一定的特征划分亚组进行分析,如主要途径[+8、+Ph、+19、i(17q)]或预后较差分组[i(17)(q10)、-7/del(7q)、3q26.2重排及≥2种ACA]。如Fabarius等^[2]发现初诊合并主要途径ACA患者与经典CML患者相比,获得CCyR及MMR需要的时间更长,5年OS率较低(53%对92%, $P<0.001$),但次要途径及-Y异常未观察到明显差异。意大利协作组通过对比21例CML伴ACA患者与357例经典CML患者,发现CML伴ACA患者CCyR率(71%对89%, $P=0.03$)及MMR率(67%对86%, $P=0.03$)更低,需要更长的时间达到CCyR(中位时间:7个月对8个月, $P=0.045$);OS、无进展生存(PFS)、EFS期等均较短,但差异未见统计学意义^[13]。Wang等^[12]报道预后不良组ACA[i(17)(q10)、-7/del(7q)、3q26.2重排及≥2种ACA]出现意味着更差的治疗反应和更短的OS期(与经典CML相比, $P<0.0001$);亚组分析显示预后良好组中-Y与经典CML相比OS差异无统计学意义($P=0.18$);加速期或急变期患者无论是合并预后良好组或是预后不良组ACA对生存期均没有显著影响($P=0.19$)。11q23重排意味着不良的预后,预示进展为急变期的可能^[18]。另外有学者报道ACA与KD突变存在相关性,如Willis等^[26]利用聚合酶链反应-等位特异性寡核苷酸杂交技术(ASO-PCR)检测了66例伊马替尼治疗CML患者的KD突变情况,多因素分析发现KD突变与ACA存在相关性。

四、CCA/Ph⁻的特征及意义

CCA/Ph⁻一般出现于获得治疗反应的CML患者中,在TKI前治疗时代已有少量报道^[15],在TKI治疗时代逐渐引起重视,常在TKI中位治疗6~18个月后发现,其发生率为2%~17%^[6-10],其中大部分CCA/Ph⁻是一过性的,约30%为持续存在^[27]。Loriaux等^[15]汇总分析2004年前报道的73例合并CCA/Ph⁻的CML患者,提出常见CCA/Ph⁻的类型有8号染色体异常(53%,如+8)、7号染色体异常(23%,如-7)、20号染色体异常(8%,如del(20q))、Y染色体异常(7%,如-Y),其中7例(11%)进展为骨髓增生异常综合征(MDS)。Issa等^[9]报道在598例CML慢性期患者中CCA/Ph⁻发生频率为10%(58/598),较为常见的CCA/Ph⁻有-Y(43%)、+8(12%)、-7/del(7q)(7%)等;62%(36/58)的CCA/Ph⁻为非持

续性出现(≤ 2 个时间点),20%为持续性出现(> 4 个时间点),并将患者分为-Y CCA/Ph⁻组与非-Y CCA/Ph⁻组进行讨论。因为-Y 常见于高龄男性,部分学者并不将-Y 定义为 CCA/Ph⁻[27-28],间接影响了各种类型 CCA/Ph⁻发生频率。赵慧芳等^[10]报道 CCA/Ph⁻的发生率约为 3.1%(30/980),其中+8 为主的异常占 60%,-7/7q- 为主的异常占 13.3%,-Y 占 6.7%,36.7%为持续性出现(≥ 2 个时间点)。Bidet 等^[28]通过对 102 例合并 CCA/Ph⁻的 CML 患者中位期超过 6 年的随访发现,有 26 例(25.4%)出现了-7/del(7q)异常,出现 7 号染色体异常的患者年龄相较合并其他 CCA/Ph⁻异常者更小(中位年龄 48 岁对 55 岁, $P=0.035$)。随着 TKI 的发展,二代 TKI 逐渐被作为年轻或高危患者的一线治疗,并有学者提出二代 TKI 治疗并不改变 CCA/Ph⁻特点^[28-29]。

CCA/Ph⁻部分类型多见于 MDS 或继发性髓系白血病(AML),是原发疾病的一种特征还是预示着新的疾病发生(如治疗相关的 MDS 或急性白血病等),现在仍存在争议。部分学者认为 CCA/Ph⁻对预后无不良影响^[7];但更多学者认为这些患者存在异质性^[10,27],其类型、伴发形态学特点等均对预后产生不同影响:Issa 等^[9]发现非-Y CCA/Ph⁻组较-Y CCA/Ph⁻组有着更差的 5 年 EFS 率(68%对 86%, $P=0.03$)及 OS 率(79%对 94%, $P=0.02$),但若将 3 个月 BCR-ABL^{IS} $\leq 10\%$ 纳入多因素分析时,非-Y CCA/Ph⁻对预后的影响并不显著。赵慧芳^[10]等通过多因素分析认为 CCA/Ph⁻持续性存在是影响 EFS($P=0.018$)及 OS($P<0.05$)的独立危险因素。Bidet 等^[28]通过界标分析(landmark analysis,3 年后)显示-7/del(7q)CCA/Ph⁻与其他类型 CCA/Ph⁻相比对 MR4.5 累积发生率($P=0.04$)、EFS($P=0.015$)、PFS($P=0.022$)存在不良影响,预示 MDS 或 AML 的转化风险^[8,30-32];而且发现 CCA/Ph⁻患者中合并骨髓病态造血特征(MDS 特点)与-7/del(7q)及基因突变存在相关性,也预示着不良的治疗反应($P<0.001$)。

五、CML 合并 CCA 的治疗策略

当前我们越来越重视 CML 患者靶向治疗的个体化,精准治疗的前提需要准确的评估,细胞遗传学监测是其中重要的一部分,以提高 CML 合并 CCA 患者的检出率,结合 CCA 出现的时期、类型等因素及时调整治疗策略。

1. CCA/Ph⁺的 CML 患者:O'Dwyer 等^[23]认为将只伴有 ACA 而无其他加速期特征的 CML 患者视为加速期并加大伊马替尼剂量(600 mg/d)有利于改善预后;这些患者出现治疗失败的概率更高,应适时考虑异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。目前尚无确切证据证明二代 TKI 相比伊马替尼可以改善 CML 伴 ACA 患者的预后^[3]。对于高危核型^[1][如主要途径,i(17)(q10)、-7/del(7q)、3q26.2 重排、11q23 重排、复杂核型等]应注意监测治疗反应及病情转变,及时调整 TKI 用药,适时考虑 allo-HSCT。

2. CCA/Ph⁻的 CML 患者:目前认为 CCA/Ph⁻对预后的影响与多种因素相关,对于治疗过程中出现的特定 CCA/Ph⁻[如非-Y CCA/Ph⁻或持续 CCA/Ph⁻,特别是-7/del(7q)或合并 MDS 骨髓形态学改变],一般不推荐改变当前的治疗策略,

需要密切监测血常规、骨髓形态学(病态造血的出现和原始细胞比例)及遗传学改变。如果 CCA/Ph⁻患者同时出现和治疗无关的血细胞计数异常^[32](尤其是贫血、血小板减少、单核细胞比例异常增高等)、骨髓原始细胞比例升高等情况,更应警惕 MDS 或 AML 的转化风险(应属于治疗相关性髓系肿瘤的范畴),可以结合二代测序(基因突变)的结果来明确诊断。一旦确定疾病转变(甚至高度怀疑转变)应及时调整治疗、寻求 allo-HSCT^[15,33]。

CML 患者在初诊及治疗过程中出现非 Ph 克隆染色体异常的情况并不少见,随着研究的深入,对 CCA 常见的类型、产生机制、预后影响等有了初步认识。对于合并 CCA 的 CML 患者,应根据 CCA 出现的类型、时机等准确分类、分析和疾病状态的关系,及时调整治疗策略。

参考文献

- [1] Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2020, 34(4):966-984. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2.
- [2] Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV[J]. *Blood*, 2011, 118(26):6760-6768. DOI: 10.1182/blood-2011-08-373902.
- [3] Alhuraiji A, Kantarjian H, Boddur P, et al. Prognostic significance of additional chromosomal abnormalities at the time of diagnosis in patients with chronic myeloid leukemia treated with frontline tyrosine kinase inhibitors[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(1):84-90. DOI: 10.1002/ajh.24943.
- [4] Chen Z, Shao C, Wang W, et al. Cytogenetic landscape and impact in blast phase of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy[J]. *Leukemia*, 2017, 31(3):585-592. DOI: 10.1038/leu.2016.231.
- [5] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [6] Terre C, Eclache V, Rousselot P, et al. Report of 34 patients with clonal chromosomal abnormalities in Philadelphia-negative cells during imatinib treatment of Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2004, 18(8):1340-1346. DOI: 10.1038/sj.leu.2403399.
- [7] Deininger MW, Cortes J, Paquette R, et al. The prognosis for patients with chronic myeloid leukemia who have clonal cytogenetic abnormalities in Philadelphia chromosome-negative cells[J]. *Cancer*, 2007, 110(7):1509-1519. DOI: 10.1002/cncr.22936.
- [8] Jabbour E, Kantarjian HM, Abruzzo LV, et al. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome negative metaphases appearing during imatinib mesylate therapy in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase[J]. *Blood*, 2007, 110(8):2991-2995. DOI: 10.1182/blood-2007-01-070045.
- [9] Issa GC, Kantarjian HM, Gonzalez GN, et al. Clonal chromo-

- somal abnormalities appearing in Philadelphia chromosome-negative metaphases during CML treatment [J]. *Blood*, 2017, 130 (19):2084-2091. DOI: 10.1182/blood-2017-07-792143.
- [10] 赵慧芳, 张龚莉, 胡杰英, 等. 酪氨酸激酶抑制剂治疗期间 Ph-细胞出现克隆性染色体异常对慢性髓性白血病患者预后的影响[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(3):209-214. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.03.009.
- [11] Mitelman F. The cytogenetic scenario of chronic myeloid leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 1993, 11 Suppl 1:11-15. DOI: 10.3109/10428199309047856.
- [12] Wang W, Cortes JE, Tang G, et al. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy [J]. *Blood*, 2016, 127(22):2742-2750. DOI: 10.1182/blood-2016-01-690230.
- [13] Luatti S, Castagnetti F, Marzocchi G, et al. Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis [J]. *Blood*, 2012, 120(4):761-767. DOI: 10.1182/blood-2011-10-384651.
- [14] Johansson B, Fioretto T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia [J]. *Acta Haematol*, 2002, 107(2):76-94. DOI: 10.1159/000046636.
- [15] Loriaux M, Deininger M. Clonal cytogenetic abnormalities in Philadelphia chromosome negative cells in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib [J]. *Leuk Lymphoma*, 2004, 45(11):2197-2203. DOI: 10.1080/10428190410001723278.
- [16] O'Dwyer ME, Gatter KM, Loriaux M, et al. Demonstration of Philadelphia chromosome negative abnormal clones in patients with chronic myelogenous leukemia during major cytogenetic responses induced by imatinib mesylate [J]. *Leukemia*, 2003, 17(3):481-487. DOI: 10.1038/sj.leu.2402848.
- [17] Bumm T, Müller C, Al-Ali HK, et al. Emergence of clonal cytogenetic abnormalities in Ph- cells in some CML patients in cytogenetic remission to imatinib but restoration of polyclonal hematopoiesis in the majority [J]. *Blood*, 2003, 101(5):1941-1949. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2053.
- [18] Wang W, Tang G, Cortes JE, et al. Chromosomal rearrangement involving 11q23 locus in chronic myelogenous leukemia: a rare phenomenon frequently associated with disease progression and poor prognosis [J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8:32. DOI: 10.1186/s13045-015-0128-2.
- [19] Holzerová M, Faber E, Veselovská J, et al. Imatinib mesylate efficacy in 72 previously treated Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia patients with and without additional chromosomal changes: single-center results [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2009, 191(1):1-9. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2008.12.013.
- [20] Millot F, Dupraz C, Guillhot J, et al. Additional cytogenetic abnormalities and variant t(9;22) at the diagnosis of childhood chronic myeloid leukemia: The experience of the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in Children and Adolescents [J]. *Cancer*, 2017, 123(18):3609-3616. DOI: 10.1002/cncr.30767.
- [21] Cortes JE, Talpaz M, Giles F, et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy [J]. *Blood*, 2003, 101(10):3794-3800. DOI: 10.1182/blood-2002-09-2790.
- [22] Savasoglu K, Payzin KB, Ozdemirkiran F, et al. The effect of the additional cytogenetic abnormalities on major molecular response and BCR-ABL kinase domain mutations in long-term follow-up chronic myeloid leukemia patients, a cross sectional study [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(8):1958-1962. DOI: 10.1080/10428194.2016.1265112.
- [23] O'Dwyer ME, Mauro MJ, Blasdel C, et al. Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate [J]. *Blood*, 2004, 103(2):451-455. DOI: 10.1182/blood-2003-02-0371.
- [24] Bozkurt S, Uz B, Buyukasik Y, et al. Prognostic importance of additional cytogenetic anomalies in chronic myeloid leukemia [J]. *Med Oncol*, 2013, 30(1):443. DOI: 10.1007/s12032-012-0443-1.
- [25] Xue M, Cheng J, Zhao J, et al. Outcomes of 219 chronic myeloid leukaemia patients with additional chromosomal abnormalities and/or tyrosine kinase domain mutations [J]. *Int J Lab Hematol*, 2019, 41(1):94-101. DOI: 10.1111/ijlh.12928.
- [26] Willis SG, Lange T, Demehri S, et al. High-sensitivity detection of BCR-ABL kinase domain mutations in imatinib-naive patients: correlation with clonal cytogenetic evolution but not response to therapy [J]. *Blood*, 2005, 106(6):2128-2137. DOI: 10.1182/blood-2005-03-1036.
- [27] Ni H, Sun X, Xu Y, et al. Clinical implications of clonal chromosomal abnormalities in Philadelphia negative cells in CML patients after treated with tyrosine kinase inhibitors [J]. *Cancer Genet*, 2019, 238:44-49. DOI: 10.1016/j.cancergen.2019.07.008.
- [28] Bidet A, Dulucq S, Smol T, et al. Poor prognosis of chromosome 7 clonal aberrations in Philadelphia-negative metaphases and relevance of potential underlying myelodysplastic features in chronic myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2019, 104(6):1150-1155. DOI: 10.3324/haematol.2018.208801.
- [29] Wang H, Jin J, Wang Y, et al. Clonal chromosomal abnormalities in Philadelphia-negative cells in chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib used in first-line therapy [J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(12):1625-1632. DOI: 10.1007/s00277-013-1816-z.
- [30] Kovitz C, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Myelodysplastic syndromes and acute leukemia developing after imatinib mesylate therapy for chronic myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2006, 108(8):2811-2813. DOI: 10.1182/blood-2006-04-017400.
- [31] Karimata K, Masuko M, Ushiki T, et al. Myelodysplastic syndrome with Ph negative monosomy 7 chromosome following transient bone marrow dysplasia during imatinib treatment for chronic myeloid leukemia [J]. *Intern Med*, 2011, 50(5):481-485. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4481.
- [32] 袁婷, 王晓燕, 赖悦云, 等. 慢性髓性白血病患者酪氨酸激酶抑制剂治疗中发生的 Ph 阴性髓系肿瘤 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(7):547-553. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.07.003.
- [33] Medina J, Kantarjian H, Talpaz M, et al. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome-negative metaphases appearing during imatinib mesylate therapy in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase [J]. *Cancer*, 2003, 98(9):1905-1911. DOI: 10.1002/cncr.11729.

(收稿日期: 2020-02-17)

(本文编辑: 王叶青)