

慢性髓性白血病患者生育和疾病结局

窦雪琳 秦亚溱 石红霞 赖悦云 侯悦 黄晓军 江倩

北京大学人民医院、北京大学血液病研究所、国家血液系统疾病临床医学研究中心
100044

通信作者:江倩,Email: jiangqian@medmail.com.cn

【摘要】 目的 报道服用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的男性慢性髓性白血病(CML)患者配偶和女性妊娠期诊断CML患者的生育和疾病结局。方法 将1998年7月至2018年2月确诊并服用TKI治疗的男性CML患者及2009年10月至2018年2月期间妊娠期诊断CML的女性患者纳入研究。采用收集病历资料、问卷调查和门诊及电话随访方式收集患者疾病和生育相关信息。结果 共收集服用TKI期间配偶妊娠的49例男性CML患者数据,其配偶初次受孕前,男性患者服用伊马替尼34例、尼洛替尼9例、达沙替尼6例,配偶受孕时,患者中位年龄为32(25~48)岁,TKI治疗时间为36(0.2~198)个月,除1例在仅获得完全血液学反应状态下为备孕而停药1年患者发生疾病进展外,其余48例男性患者均处于疾病稳定状态。所有男性患者的配偶共妊娠61次,生产55例婴儿,早产1例、生产低体重儿2例,其中1例合并尿道下裂,出生后行手术修复,其余均为足月健康婴儿。共收集18例女性妊娠期诊断CML的患者数据,2例自然流产,2例人工流产,14例分娩健康婴儿,未见先天畸形,确诊CML至开始TKI(伊马替尼15例,尼洛替尼3例)治疗时间为4(0.3~16)个月,中位随访45(7~114)个月,5年完全分子学反应、主要分子学反应、分子学反应4.5(MR^{4.5})获得率分别为88.9%、85.3%和35.1%,5年无失败生存、无进展生存和总生存率分别为64.2%、90.9%和90.9%,所有婴儿均正常发育。结论 男性CML患者服用TKI对生育结局无不良影响,应避免盲目停药备孕。TKI时代,女性妊娠合并CML患者生育和疾病结局良好。

【关键词】 白血病,髓系,慢性; 妊娠; 酪氨酸酶抑制剂

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.12.002

Fertility and disease outcomes in patients with chronic myeloid leukemia

Dou Xuelin, Qin Yazhen, Shi Hongxia, Lai Yueyun, Hou Yue, Huang Xiaojun, Jiang Qian

Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing 100044, China

Corresponding author: Jiang Qian, Email: jiangqian@medmail.com.cn

【Abstract】 **Objective** To explore Fertility and disease outcomes in patients with chronic myeloid leukemia (CML). **Methods** Clinical and fertility outcomes of male (from Jul. 1998 to Feb. 2018) and female CML (from Sep. 2009 to Feb. 2018) patients were retrospectively analyzed at Peking University People's Hospital. **Results** A total of 49 male CML patients and their spouses were enrolled. Before their spouses conceived, 34 patients were receiving tyrosine kinase inhibitor (TKI) imatinib, 9 with nilotinib, and 6 with dasatinib. At the time of conception, the median age of these male patients was 32 years (range, 25–48 years), and the median TKI treatment duration was 36 months (range, 0.2–198 months). One male patient having achieved complete hematologic response yet discontinuing TKI for a year developed a disease progression to blast crisis. The other 48 patients sustained stable disease. The total conception times were 61 and finally 55 infants were born including one with premature birth, two with low birth weight, and one with hypospadias receiving surgery. The other 18 female patients after pregnancy were enrolled. Two patients developed spontaneous abortions. Two received induced abortions. Fourteen gave birth to healthy infants without congenital malformation. The interval from diagnosis of CML to initiation of TKI was 4 months (range, 0.3–16 months). During a median follow-up of 45 months (range from 7–114 months), the estimated complete cytogenetic response (CCyR) rate, major molecular response (MMR) rate and molecular response^{4.5} (MR^{4.5}) rate by 5 years were 88.9%, 85.3% and 35.1%, respectively. The estimated failure-free survival, progression-free survival and overall survival were 64.2%, 90.9% and 90.9%,

respectively. All 14 babies developed as normal. **Conclusions** It seems that TKIs do not affect pregnancy outcome in the spouses of male CML patients, suggesting that withdrawal of TKIs is not necessary. Female CML patients have good pregnancy and disease outcomes in the TKI era.

【Key words】 Leukemia, chronic, myeloid; Pregnancy; Tyrosine kinase inhibitor
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.12.002

近年来,酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗慢性髓性白血病(CML)的有效性和安全性已被广泛认可,患者对生活质量的关注和需求越来越多。西方国家预计约20%的CML患者年龄<45岁,男性略多于女性^[1],而亚洲CML患者发病年龄较西方国家年轻10~15岁^[2],生育成为不可避免的话题。对于男性CML患者,现有证据显示,服用TKI不增加其配偶生育畸形胎儿的发生率,专家建议针对男性患者,应充分告知目前的结论是基于多个较小样本的临床研究结果^[3-4],患者应充分了解相关证据的局限性^[5]。女性CML患者面临的妊娠问题则较为复杂,主要包括妊娠期诊断CML、TKI治疗期间意外妊娠和TKI治疗期间疾病稳定情况下的计划妊娠。针对不同的临床场景,应具体分析处理原则,需要强调的是,女性CML患者孕期TKI暴露后胎儿致畸的风险显著增高^[6]。目前,国内关于男性CML患者服用TKI后其配偶生育结局和女性患者妊娠期合并CML情况多为个案报道^[7-9]。关于女性CML患者计划妊娠,我们已进行报道^[10]。本研究中,我们回顾性收集了49例服用TKI的男性CML患者和18例女性妊娠期合并CML患者数据,以分析CML患者的生育和疾病结局。

病例与方法

一、病例

对1998年7月至2018年2月在本中心就诊、接受TKI治疗期间配偶有妊娠经历的男性CML患者,以及2009年10月至2018年2月在本中心妊娠期确诊CML的女性患者,采用收集病历资料、问卷调查和门诊及电话随访方式收集患者疾病和生育信息。随访截止时间为2018年12月。

二、CML诊断、治疗

参照2013年欧洲白血病网(ELN)指南^[11]进行CML诊断及分期。TKI初始剂量:伊马替尼为400 mg/d,尼洛替尼为600 mg/d,达沙替尼为100 mg/d。当发生≥3级血液学或非血液学不良反应时停药,直至≤1级后以原用药剂量重新开始治疗,如停药至恢复为≤1级不良反应时间超过2周,

再次用药时剂量减少1/4~1/3,如伊马替尼由400 mg/d减量至300 mg/d,尼洛替尼由600 mg/d减量至450 mg/d,达沙替尼由100 mg/d减量至50~70 mg/d。对于初诊为加速期患者的治疗及剂量调整与慢性期患者一致。

三、疾病监测

1. 血液学:治疗的前3个月,每1~2周进行1次血细胞计数及血涂片分类检测;治疗第3~6个月,每1~2个月检测1次;之后每3个月检测1次。

2. 细胞遗传学:采用骨髓标本,G显带法,每3个月进行1次检测,直至达到完全细胞遗传学反应(CCyR),之后每年检测1~2次。

3. 分子学:实时定量聚合酶链反应(RQ-PCR)法检测BCR-ABL转录本水平,采用外周血或骨髓标本,以ABL为内参基因,ABL拷贝数至少为32 000。BCR-ABL转录本水平(%)=BCR-ABL拷贝数/ABL拷贝数×100%,以国际标准化(IS)数值表达,详见文献[12]。患者获得CCyR后每3个月抽取外周血进行检测,直至获得主要分子学反应(MMR),此后每3~6个月评估分子学反应。

四、治疗反应及生存结局定义

完全血液学反应(CHR):外周血WBC<10×10⁹/L,PLT<450×10⁹/L,外周血分类无不成成熟粒细胞,嗜碱性粒细胞比例<5%,无CML的症状和体征,脾脏不能触及。CCyR:Ph⁺细胞为0。MMR:BCR-ABL^{IS}≤0.1%(ABL转录本>10 000);分子学反应4.0(MR^{4.0}):BCR-ABL^{IS}≤0.01%(ABL转录本>32 000);分子学反应4.5(MR^{4.5}):BCR-ABL^{IS}≤0.0032%(ABL转录本>32 000)。

无失败生存(FFS)时间指从开始TKI治疗直至出现2013年ELN指南^[11]定义的治疗失败;无进展生存(PFS)时间指从开始TKI治疗直至进展到加速期或急变期、任何原因所致的死亡或未次随访的时间;总生存(OS)时间指从开始TKI治疗直至因任何原因死亡或未次随访的时间。

五、统计学处理

患者人口学及疾病特征采用描述性统计分析。CCyR、MMR和MR^{4.5}的获得可能性以及PFS和

OS,采用Kaplan-Meier生存曲线进行分析、Log-rank检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有统计学分析均采用SPSS 22.0软件进行。

结 果

一、男性患者配偶的生育和疾病结局

共收集确诊CML并在服用TKI期间配偶妊娠的49例男性患者的疾病和生育信息。患者初诊时中位年龄为28(16~44)岁,慢性期46例,加速期2例,急变期1例。26例在服用TKI之前曾接受羟基脲±干扰素治疗。确诊CML至开始服用TKI时间为3(0~97)个月。以伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼为一一线TKI治疗者分别为40、5、4例。一线服用伊马替尼的患者中,5例因治疗失败、1例因不耐受而换用尼洛替尼或达沙替尼。

TKI治疗期间,49例男性患者的配偶共妊娠61次。当配偶初次受孕时,患者年龄为32(25~48)岁,TKI治疗时间为36(0.2~198)个月,均处于慢性期,其中达CHR 7例,CCyR 4例,MMR 11例,MR^{4.0} 3例,MR^{4.5} 24例。配偶受孕时或之前,男性患者服用伊马替尼34例,尼洛替尼9例,达沙替尼6例。其中,45例患者持续服药,4例在其配偶受孕前自行停药:2例分别在MR^{4.0}和MR^{4.5}状态下停药2个月,配偶受孕后再服药,均持续处于MR^{4.0}状态;1例在MR^{4.5}状态下停药备孕,1年后再次服药,之后维持MR^{4.5}状态;1例初诊为慢性期的患者在仅获得CHR的状态下停药1年备孕,停药期间未规律进行细胞遗传学和分子学监测,停药1年发现血常规异常后恢复服用原TKI伊马替尼,之后疾病进展为急变期,换用达沙替尼治疗无效,联合化疗后接受异基因造血干细胞移植,后因移植相关合并症放弃治疗,最终死亡。

49例男性患者中,46例为自然受孕,3例(分别服用伊马替尼33、60和98个月)因精子活力低或数量少通过人工受精助孕。所有患者配偶共妊娠61次、生产55例婴儿。其中,39例患者配偶各妊娠1次,产婴39例;6例各妊娠2次,产婴12例;余4例患者配偶共妊娠10次,产婴4例,这4例患者配偶中,1例自愿人工流产1次,1例自愿人工流产3次,2例自然流产各1次。

55例婴儿中,男26例,女29例。早产儿1例、低体重儿2例,其中1例合并尿道下裂,出生后行手术修复,其余均为足月健康婴儿。截至随访日期,婴儿中位年龄为30(5~185)个月,生长发育正常。

二、女性妊娠期诊断CML患者的生育和疾病结局

共收集于2009年10月至2018年2月在妊娠期确诊CML的18例女性患者数据。18例患者妊娠时中位年龄30(21~39)岁,7例于孕早期(中位9周,范围5~12周)、7例于孕中期(中位15周,范围13~25周)、4例于孕晚期(中位30周,范围28~33周)确诊CML,均为慢性期。2例为BCR-ABL变异转录本e19a2(p230)型,余为e14a2和(或)e13a2(p210)型转录本。Sokal评分低危13例,中危3例,高危2例。2例分别于孕11周和13周发生胎儿停止发育和自然流产,2例分别于孕16周和17周因患者个人原因选择终止妊娠(人工流产)。14例分娩活婴的患者,确诊CML时中位WBC 85(20~245)×10⁹/L, HGB 117(71~137)g/L, PLT 627(129~2229)×10⁹/L。孕期为控制异常增高的白细胞或血小板计数,2例接受白细胞分离术,2例接受血小板单采分离术,4例接受干扰素治疗,3例曾服用阿司匹林,1例于孕32周由于白细胞分离术和干扰素治疗均未能控制持续过高的WBC[(90~100)×10⁹/L],服用伊马替尼400 mg/d,之后继续妊娠至足月生产。

3例分娩早产伴低体重儿,其余均为足月生产且体重正常。所有婴儿未见先天畸形。截至末次随访,婴儿中位年龄50(6~113)个月,生长发育正常。

2例自然流产的患者分别于产后第5天和第8天开始口服TKI。2例自愿选择终止妊娠的患者中,1例于孕9周时开始服用TKI,并于孕16周时行人工流产,另1例于人工流产后第19天开始服用TKI。14例分娩活婴的患者中,13例于产后第30(1~257)天开始服用TKI。18例患者中,确诊CML至开始TKI治疗中位时间为4(0.3~16)个月。15例服用伊马替尼,3例服用尼洛替尼。中位随访45(7~114)个月,所有患者均获CHR,6例患者[5例服用伊马替尼,1例服用尼洛替尼;包括2例为BCR-ABL e19a2(p230)型转录本患者]在TKI治疗5(3~25)个月时治疗失败,其中3例为TKI治疗3个月时Ph⁺细胞>95%判定治疗失败,1例为TKI治疗6个月时BCR-ABL>10%判定治疗失败,2例分别为TKI治疗15个月时丧失CCyR和25个月时丧失MMR。6例一线TKI治疗失败者转换为尼洛替尼或达沙替尼后,2例获得持续MR^{4.5};1例获得MMR后再次耐药并进入加速期,普纳替尼治疗无效后接受异基因造血干细胞移植,之后死于复发;2例二线

治疗失败后进入临床试验;1例二线治疗失败后失访。截至随访日期,达CCyR者2例,达MMR者6例,达MR^{4.0}者2例,达MR^{4.5}者6例。18例患者的5年CCyR、MMR、MR^{4.5}获得率分别为88.9%、85.3%和35.1%。5年FFS、PFS和OS率分别为64.2%、90.9%和90.9%。

讨 论

在育龄期CML患者中,TKI对生育功能的影响不可忽视。我们回顾性收集了本中心育龄期男性患者配偶和女性妊娠合并CML患者妊娠前后疾病和治疗相关特征以及生育结局,男性CML患者服用TKI对生育结局几乎无不良影响;女性妊娠期诊断CML患者未影响妊娠和疾病结局,产后接受TKI治疗的结果与普通CML患者生存结局相当。

对于男性接受TKI治疗的CML患者,目前认为包括伊马替尼、尼洛替尼、达沙替尼在内的TKI对男性生育结局无影响^[13-14]。TKI除特异性抑制BCR-ABL通路,还可抑制PDGFR α/β 和SRC家族激酶,前者调节睾丸的器官生成、睾丸间质细胞分化/再生、精子生成和类固醇生成,后者影响支持细胞中睾酮的功能^[15]。在美国食品药品监督管理局(FDA)网站公布的药物信息中指出,在动物实验中,伊马替尼和尼洛替尼在常规剂量下对小鼠生育功能无影响,而达沙替尼可以影响动物精囊大小和分泌,并影响前列腺和阴囊的成熟。Seshadri等^[16]在2004年报道了1例18岁男性患者因高嗜酸粒细胞综合征服用伊马替尼后出现少精症,此后亦有类似报道^[17]。Yassin等^[18]报道,服用伊马替尼、尼洛替尼、达沙替尼对男性患者睾酮等激素水平和精子数目及活性有不良影响。仍应警惕TKI的潜在生殖毒性。Palani等^[5]认为在初诊时仍应告知患者服用TKI前进行精子冻存这一可选方案。国内外针对持续服用TKI男性患者配偶生育结局的报道已至少有200余例,现有证据提示,其配偶流产和胎儿畸形发生率并不高于正常人^[19]。本研究中,49例男性患者的配偶中仅2例(4.1%)发生自然流产,1例(2.0%)婴儿合并尿道下裂,未高于一般人群中的自然流产率和胎儿畸形发生率^[20],支持目前普遍专家观点:男性患者不必停药备孕。本研究中,4例患者自行停药,虽然3例患者病情稳定,但1例仅获得CHR的患者停药1年后疾病进展,再服药及移植仍无法控制疾病。提示,医生应充分教育患者其服用TKI期间配偶怀孕的相对安全性,避免盲目停药备孕。本研究中有3例男

性在服用TKI近3、5和8年后因为精子数量少或活性低进行了人工受孕,由于这些患者在服用TKI前未行精子活力测定,故其与TKI的相关性尚不明确,但应注意其中可能存在的相关性。对于可疑TKI引起精子活力下降的患者,应明确,精子生成的周期需要74~120 d^[21],同时,目前的无治疗缓解(TFR)临床试验证实:满足深层分子学反应(DMR) ≥ 2 年、TKI总治疗时间 ≥ 5 年等条件的患者,停药后,约一半的患者可获得TFR,而一半患者约在3~9个月后分子学复发(丧失MMR),在恢复用药后,90%以上患者可再次获得MMR^[22]。因此,我们建议对于伴有精子数量或活力下降的患者,如已获得DMR,可考虑在专业医师的指导和监测下停药,但一定要在严密监测下进行,避免盲目停药,导致疾病恶化。

女性CML患者面临的妊娠场景主要包括妊娠期诊断CML、TKI治疗期间的意外妊娠、TKI治疗期间疾病稳定情况下的计划妊娠。针对不同的场景需个体化诊治。本研究主要对妊娠期合并CML患者的妊娠和疾病结局进行了总结。既往认为,妊娠不影响CML的疾病病程和后续TKI治疗结果^[23]。本研究中,18例患者中6例患者一线治疗失败,其总体治疗失败率33.3%,患者5年预计FFS、PFS和OS率分别为64.2%、90.9%和90.9%,均与既往非妊娠患者的报道接近^[24],显示妊娠期合并CML患者疾病结局与总体人群接近。本研究包括2例BCR-ABL e19a2(p230)型转录本患者,既往研究显示,此类患者的1年CCyR和MMR获得率,以及2年EFS率均较普通转录本患者显著降低,可能对二代TKI的治疗反应更佳^[12],本研究中2例患者(1例服用伊马替尼、1例服用尼洛替尼)一线治疗均失败,进入临床试验,故在临床实践中,应注意非普通转录本对服用伊马替尼的患者预后的影响,二代TKI有可能是这类患者的合适选择。此外,妊娠合并CML患者可能由于妊娠、生产而拖延了有效的治疗,从而影响疾病结局^[25],而二代TKI可以更快获得更深度的分子学反应^[26-27],因此,我们建议妊娠期合并CML患者在生产后应尽早接受TKI治疗,二代TKI应优先推荐。

妊娠期合并CML主要的治疗难点是孕期并发症的处理,由于孕妇已处于生理性高凝状态,CML疾病中白细胞和血小板升高可能会进一步加重高凝倾向。一般推荐,孕期可采用白细胞分离术以控制WBC $< 100 \times 10^9/L$;当PLT $> 500 \times 10^9/L$ 时,可采用阿司匹林或低分子肝素以降低血栓风险及干扰素

治疗^[23]。本研究中,对于白细胞和血小板过高的患者采用了上述治疗,但仍有1例孕妇白细胞控制不佳,短暂服用伊马替尼后继续妊娠至足月安全生产。FDA公布的药物信息中,动物研究显示,伊马替尼和尼洛替尼对于大鼠的生育能力无影响,而达沙替尼可以影响雌性猴和啮齿动物的生育能力;所有的TKI都可以引起流产,并呈剂量依赖的模式,而伊马替尼和尼洛替尼引起流产的剂量较高,但达沙替尼较低;伊马替尼和达沙替尼具有致畸性,而尼洛替尼则未发现致畸性。在所有的TKI中,由于尼洛替尼通过血胎盘屏障的药物浓度很低,且致畸性较小,故被认为是孕期毒性最小的TKI^[19]。目前公认的是孕期应避免应用所有TKI。本研究中,几乎所有患者孕期均避免了TKI,所有婴儿出生后均无畸形,发育正常,也显示了妊娠期合并CML患者妊娠结局的安全性。

本研究显示,男性CML患者服用TKI对生育结局无不良影响,应避免盲目停药备孕。女性妊娠合并CML患者并不影响妊娠结局和患者的疾病结局,应密切监测疾病状态,产后尽早启动TKI治疗。患者应在血液科、生殖医学科以及产科医师的联合指导下备孕、生育。

参考文献

- [1] Noone AM, Krapcho M, Miller D, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute [DB/OL]. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.
- [2] Jootar S. CML treatment in Asia-Pacific region [J]. *Hematology*, 2012, 17 Suppl 1: S72-74.
- [3] Cortes JE, Abruzzese E, Chelysheva E, et al. The impact of dasatinib on pregnancy outcomes [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90 (12):1111-1115. DOI: 10.1002/ajh.24186.
- [4] Modi M, Madabhavi I, Lahori M. 103 pregnancy outcomes in chronic myeloid leukemia (CML): a single-centre experience [J]. *Am J Clin Pathol*, 2018, 149(suppl_1): S44-S45.
- [5] Palani R, Milojkovic D, Apperley JF. Managing pregnancy in chronic myeloid leukaemia [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94 Suppl 2: S167-176. DOI: 10.1007/s00277-015-2317-z.
- [6] 江倩. 酪氨酸激酶抑制剂时代的慢性髓系白血病与生育[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(1):66-68. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.01.018.
- [7] 赵慧芳, 张奕莉, 李珍, 等. 妊娠期停用酪氨酸激酶抑制剂对慢性髓系白血病患者疾病状态及生育结果影响的观察[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(7):540-545. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.07.003.
- [8] 江倩, 江滨, 陈珊珊, 等. 慢性髓系白血病患者应用酪氨酸激酶抑制剂期间的生育结果[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(1):6-9. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.01.002.
- [9] Zhou L, You JH, Wu W, et al. Pregnancies in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitor [J]. *Leuk Res*, 2013, 37(10):1216-1221. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.07.020.
- [10] Dou X, Qin Y, Huang X, et al. Planned pregnancy in female patients with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitor therapy [J]. *Oncologist*, 2019. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0109.
- [11] 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.
- [12] Qin YZ, Jiang Q, Jiang H, et al. Prevalence and outcomes of uncommon BCR-ABL1 fusion transcripts in patients with chronic myeloid leukaemia: data from a single centre [J]. *Br J Haematol*, 2018, 182(5):693-700. DOI: 10.1111/bjh.15453.
- [13] Berman E. Pregnancy in patients with chronic myeloid leukemia [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(5S):660-662. DOI: 10.6004/jncn.2018.0035.
- [14] Berman E, Druker BJ, Burwick R. Chronic myelogenous leukemia: pregnancy in the era of stopping tyrosine kinase inhibitor therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(12):1250-1256. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.2574.
- [15] Steegmann JL, Cervantes F, le Coutre P, et al. Off-target effects of BCR-ABL1 inhibitors and their potential long-term implications in patients with chronic myeloid leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(12): 2351-2361. DOI: 10.3109/10428194.2012.695779.
- [16] Seshadri T, Seymour JF, McArthur GA. Oligospermia in a patient receiving imatinib therapy for the hypereosinophilic syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(20):2134-2135. DOI: 10.1056/NEJM200411113512024.
- [17] Mariani S, Basciani S, Fabbri A, et al. Severe oligozoospermia in a young man with chronic myeloid leukemia on long-term treatment with imatinib started before puberty [J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(3): 1120.e15-17. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.060.
- [18] Yassin MA, Soliman AT, Elawa AS, et al. Effects of tyrosine kinase inhibitors on spermatogenesis and pituitary gonadal axis in males with chronic myeloid leukemia [J]. *Blood (ASH annual meeting abstract)*, 2012, 120(21): 1688.
- [19] Abruzzese E, Trawinska MM, de Fabritiis P, et al. Management of pregnant chronic myeloid leukemia patients [J]. *Expert Rev Hematol*, 2016, 9(8): 781-791. DOI: 10.1080/17474086.2016.1205479.
- [20] Committee on Practice Bulletins—Gynecology. The American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin no. 150. Early pregnancy loss [J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 125(5): 1258-1267. DOI: 10.1097/01.AOG.0000465191.27155.25.
- [21] Amann RP. The cycle of the seminiferous epithelium in humans:

- a need to revisit? [J]. J Androl, 2008, 29 (5):469-487. DOI: 10.2164/jandrol.107.004655.
- [22] Radich JP, Deininger M, Abboud CN, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(9):1108-1135. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0071.
- [23] Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy [J]. Blood, 2014, 123 (7):974-984. DOI: 10.1182/blood-2013-08-283580.
- [24] Yu L, Wang H, Milojkovic D, et al. Achieving optimal response at 12 months is associated with a better health-related quality of life in patients with chronic myeloid leukemia: a prospective, longitudinal, single center study [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 782. DOI: 10.1186/s12885-018-4699-5.
- [25] Scerni AC, Alvares LA, Beltrão AC, et al. Influence of late treatment on how chronic myeloid leukemia responds to imatinib [J]. Clinics (Sao Paulo), 2009, 64(8):731-734. DOI: 10.1590/S1807-59322009000800004.
- [26] 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.
- [27] 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.

(收稿日期:2019-06-26)

(本文编辑:王叶青)

《中华血液学杂志》2019年度审稿专家名单

以下为2019年度本刊审稿专家,在此表示衷心感谢!(以姓氏汉语拼音为序)

艾辉胜 安刚 蔡真 常春康 常英军 陈春燕 陈峰 陈国安 陈苏宁 陈彤 陈文明
 陈协群 陈子兴 程韵枫 崔久崑 杜鹃 杜欣 范磊 方美云 冯四洲 付蓉 高春记
 高素君 高子芬 葛峥 贡铁军 韩冰 韩明哲 韩艳秋 郝牧 何爱丽 侯健 侯明
 胡建达 胡炯 胡豫 黄河 黄晓军 纪春岩 贾永前 江明 江倩 姜尔烈 金洁
 鞠秀丽 克晓燕 赖永榕 李建勇 李剑 李津婴 李娟 李军民 李艳 李扬秋 李玉明
 李增军 李振宇 梁爱斌 刘兵城 刘代红 刘红 刘辉 刘林 刘澎 刘启发 刘霆
 刘耀 刘卓刚 路瑾 罗建民 马军 马道新 梅恒 糜坚青 秘营昌 牛挺 潘峻
 齐军元 钱文斌 秦亚溱 邱林 邱录贵 任汉云 邵宗鸿 施均 石远凯 宋献民 宋永平
 宋玉琴 孙春艳 孙慧 孙恺 孙自敏 唐晓文 佟红艳 万岁桂 王椿 王宏伟 王慧君
 王季石 王建祥 王健民 王景文 王敏 王书杰 王小钦 王晓敏 王欣 王学锋 王迎
 王昱 王昭 魏辉 魏旭东 吴德沛 吴竞生 吴彤 夏凌辉 肖志坚 徐开林 徐卫
 徐杨 许兰平 许小平 许贞书 闫晨华 杨建民 杨林花 杨仁池 杨同华 姚红霞 于力
 余自强 俞文娟 张凤奎 张广森 张会来 张磊 张连生 张梅 张曦 张晓辉 张翼鹭
 赵洪国 赵维莅 赵永强 郑以州 周家喜 周剑峰 周泽平 朱焕玲 朱军 竺晓凡 主鸿鹤
 庄俊玲 邹德慧 邹萍 邹善华