

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

赵慧芳 张奕莉 胡杰英 李珍 周健 喻凤宽 祖璿玲 周虎 魏旭东 宋永平

郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院 450008

通信作者:宋永平,Email:songyongping@medmail.com.cn

【摘要】 目的 探讨酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗期间Ph⁻细胞间期出现克隆性染色体异常(CCA/Ph⁻)的特征以及对慢性髓性白血病(CML)患者预后的影响。方法 回顾性分析河南省肿瘤医院2007年8月至2017年7月期间接受TKI治疗并出现CCA/Ph⁻的30例CML患者的临床资料。结果 30例CML患者,男性19例(63.3%)。首次出现CCA/Ph⁻时患者中位年龄44(14~68)岁,TKI中位治疗13(2~94)个月。TKI治疗3个月BCR-ABL^{IS}≤10%者占46.7%(14/30)。60.0%(18/30)的患者首次出现CCA/Ph⁻的克隆比例≥50%。63.3%(19/30)的患者CCA/Ph⁻呈一过性出现(仅出现1次),36.7%(11/30)呈反复出现(出现次数≥2)。CCA/Ph⁻类型:+8为主异常占60.0%,-7/7q-为主异常占13.3%,-Y异常占6.7%。中位随访50个月,76.7%(23/30)的患者维持完全细胞遗传学反应;63.3%(19/30)获主要分子学反应,其中43.3%(13/30)达分子学无法检测(UMRD)。30例患者中位无事件生存(EFS)时间为44个月,2年和5年EFS率分别为(82.1±7.3)%和(52.4±12.8)%,中位总生存(OS)时间为50个月,2年和5年OS率分别为(92.6±5.0)%和(77.2±14.7)%。单因素分析显示:男性、CCA/Ph⁻出现≥2次、3个月BCR-ABL^{IS}>10%的CML患者2年EFS率分别较女性、CCA/Ph⁻一过性出现、3个月BCR-ABL^{IS}≤10%者显著降低(*P*值均<0.05);CCA/Ph⁻出现≥2次者2年OS率较CCA/Ph⁻一过性出现者显著降低(*P*<0.05)。多因素分析显示:CCA/Ph⁻出现频率是影响CML患者EFS率的独立危险因素(*RR*=4.741,95%*CI* 1.21~18.571,*P*=0.018)。结论 TKI治疗期间出现CCA/Ph⁻以+8最常见,其次为-7/7q-和-Y;CCA/Ph⁻克隆比例多≥50%;可呈反复出现或一过性出现,以一过性出现更常见。CCA/Ph⁻反复出现(≥2次)是影响CML患者EFS和OS的独立危险因素。

【关键词】 白血病,髓系,慢性,BCR-ABL阳性; 染色体异常; Ph⁻阴性细胞; 酪氨酸激酶抑制剂; 预后

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.03.009

Prognosis of clonal chromosomal abnormalities in Philadelphia negative metaphases cells in chronic myeloid leukemia with tyrosine kinase inhibitor therapy

Zhao Hui Fang, Zhang Yanli, Hu Jieying, Li Zhen, Zhou Jian, Yu Fengkuan, Zu Yingling, Zhou Hu, Wei Xudong, Song Yongping

Department of Hematology, Henan Cancer Hospital, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: Song Yongping, Email: songyongping@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the characteristics and prognosis of clonal chromosomal abnormalities appearing in Philadelphia negative metaphases (CCA/Ph⁻) cells in chronic myeloid leukemia (CML) with tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. **Methods** The clinical data of 30 cases with CCA/Ph⁻ during TKI treatment in Henan Cancer Hospital from August 2007 to July 2017 were retrospectively analyzed. The univariate factor was analyzed by Kaplan-Meier method. Multiple-factor was analyzed by Cox proportional risk model. **Results** Of the 30 cases, 19 (63.3%) were males. At the first detection of CCA/Ph⁻ the median age was 44 (rang 14-68) years old and the median treatment of TKI was 13 (rang 2-94) months. The clones proportion of first detected CCA/Ph⁻≥50% was found in 18 (60.0%) cases. TKI treatment for 3 months with BCR-ABL^{IS} less than 10% was seen in 14 (46.7%) patients. 63.3%

(19/30) of CCA/Ph⁻ was transient (only one time) and 36.7% (11/30) was repeated (≥ 2 times). Trisomy 8 dominant accounted for 60.0% (18/30), -7/7q- for 13.3% (4/30), loss of chromosome Y 6.7%. With a median of follow-up 50 months, 76.7% (23/30) cases were in complete cytogenetic response (CCyR); 63.3% (19/30) in major molecular response (MMR), 43.3% (13/30) in undetectable minimal residual disease (UMRD). The median event-free survival rate of (EFS) were 44 months, and 2-year and 5-year EFS were (82.1 \pm 7.3)% and (52.4 \pm 12.8)%, respectively. The median overall survival (OS) were 50 months, and 2-year and 5-year OS rates were (92.6 \pm 5.0)% and (77.2 \pm 14.7)%, respectively. Univariate analysis shows that the 2-year EFS of who in males, more than 2 times CCA/Ph⁻, BCR-ABL^{IS} > 10% at 3 months after TKI were significantly lower than women, transient CCA/Ph⁻, and BCR-ABL^{IS} \leq 10% ($P < 0.05$). The 2-year OS rate in whom the occurrence frequency of CCA/Ph⁻ more than twice was significantly lower than those with transient CCA/Ph⁻ ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that CCA/Ph⁻ was an independent risk factor ($RR = 4.741$, 95% CI 1.21-18.571, $P = 0.018$) for EFS in CML patients. **Conclusion** Trisomy 8, -7/7q-, and -Y were the most common CCA/Ph⁻ during TKI treatment, with high clones proportion of $\geq 50\%$. CCA/Ph⁻ mainly occurred transiently or was permanent occasionally. CCA/Ph⁻ recurrence (≥ 2 times) was an independent risk factor for EFS and OS in CML with TKI.

【Key words】 Leukemia, myelogenous, chronic, BCR-ABL positive; Chromosomal abnormalities; Philadelphia negative cells; Tyrosine kinase inhibitors; Prognosis
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.03.009

慢性髓性白血病(CML)是以Ph阳性染色体克隆性增殖为特征的干细胞性恶性血液病。酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗期间Ph阳性细胞间期出现附加染色体异常(additional chromosomal abnormalities, ACA)意味着治疗失败和疾病进展,预后较差^[1]。关于TKI治疗期间Ph阴性细胞间期出现克隆性染色体异常(clonal chromosomal abnormalities appearing in Philadelphia negative metaphases, CCA/Ph⁻)对预后的影响,NCCN指南指出,除-7/7q-,其他类型CCA/Ph⁻的预后均较好,但依赖于伊马替尼(IM)的治疗反应^[2]。目前国内外相关研究多关注于CCA/Ph⁻类型对CML患者预后的影响,而缺乏CCA/Ph⁻克隆特征对CML预后影响的数据。本研究将TKI治疗期间CCA/Ph⁻首次出现的克隆比例、出现频率、类型等多种因素纳入研究,以深入探讨CCA/Ph⁻的预后意义。

病例与方法

1. 病例:2007年8月31日至2017年7月31日在河南省肿瘤医院门诊和病房接受IM、尼洛替尼(NL)、达沙替尼(DAS)治疗并具有完整细胞遗传学资料的CML患者980例,将其中30例检出CCA/Ph⁻的患者纳入研究。所有患者均行血常规、细胞形态学、细胞遗传学、BCR-ABL融合基因等实验室检查,诊断和分期符合文献[3]标准。

2. 染色体核型分析和BCR-ABL基因检测方法:染色体标本采用R显带法分析,核型异常识别和描述参照《人类细胞遗传学国际命名体制

(ISCN2009)》^[4]。BCR-ABL基因采用实时定量PCR(RQ-PCR)法检测,抽取患者外周血2 ml,提取总RNA。以ABL基因为内参基因,BCR-ABL水平(%) = BCR-ABL拷贝数/ABL拷贝数 $\times 100\%$, BCR-ABL国际标准化(IS)转换系数(CF值)为0.81。本院BCR-ABL检测灵敏度 $\geq MR^{4.5}$ 。

3. 疗效评估标准及事件定义:疗效评估参照文献[3]标准。①完全血液学反应(CHR)。②细胞遗传学疗效:分为完全细胞遗传学反应(CCyR)和主要细胞遗传学反应(MCyR)。③分子学疗效:分为主要分子学反应(MMR, BCR-ABL^{IS} $\leq 0.1\%$, ABL转录本 > 10 000), MR⁴ (BCR-ABL^{IS} $\leq 0.01\%$, ABL转录本 > 10 000), MR^{4.5} (BCR-ABL^{IS} $\leq 0.0032\%$, ABL转录本 > 32 000), 分子学无法检测(UMRD, RQ-PCR法检测BCR-ABL基因灵敏度 $\geq MR^{4.5}$ 时,未检测到BCR-ABL转录本)。总生存(OS)时间定义为自TKI治疗开始至任何原因导致的死亡或末次随访日结束。无事件生存(EFS)时间定义为自TKI治疗开始至治疗期间发生以下任何事件结束:失去CHR、CCyR、MMR,进展至加速期或急变期^[3]或转化为Ph⁻急性髓系白血病(AML),因任何原因导致的死亡、随访结束。

4. 随访:通过门诊、电话、微信、QQ等方式进行随访,自开始TKI治疗进行随访,末次随访时间为2018年7月31日。

5. 统计学方法:采用SPSS17.0软件进行统计学分析。采用Kaplan-Meier法估计各组EFS率、OS率,采用GraphPrim法绘制EFS和OS曲线;单因素

组间率的比较采用Log-rank检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。将单因素分析中 $P < 0.05$ 的因素纳入多因素分析, 采用Cox比例风险模型法对EFS率、OS率的影响因素进行评估。 P 值均为双侧检验。

结 果

一、患者基线特征和CCA/Ph⁻特征

30例CML患者, 男19例(63.3%), 女11例(36.7%), 男女比为1.7:1。首次出现CCA/Ph⁻时中位年龄44(14~68)岁, 其中<50岁21例(70.0%)。TKI治疗时, 慢性期27例、加速期2例、急变期1例。TKI中位治疗13(2~94)个月时首次出现CCA/Ph⁻。首次出现CCA/Ph⁻时, 10例(33.3%)患者二线更换NL或DAS治疗。18例(60.0%)患者首次出现CCA/Ph⁻的克隆比例 $\geq 50\%$ 。19例(63.3%)患者CCA/Ph⁻呈一过性出现(随访期间仅出现1次), 11例(36.7%)呈反复出现(出现次数 ≥ 2 次)。CCA/Ph⁻类型:+8为主异常18例(60.0%), 其中15例(83.3%)为单独+8, 3例为+8与其他染色体异常共存;-7/7q-为主异常4例(13.3%), 其中3例(75.0%)为单独-7/7q-, 1例-7与9q-共存; 2例(6.7%) -Y异常, 其他染色体异常6例, 分别为+13、9q-、13q-、20q-、der(13;14)和del(7)(q22;q34), del(9)(q13;q32), der(17), add(22)(p13)复杂异常1例。患者详细基线特征和CCA/Ph⁻特征见表1。

二、总体治疗反应

30例患者中14例(46.7%)3个月时BCR-ABL^{IS} $\leq 10\%$ 。TKI治疗期间全部患者均获得过CCyR, 获得CCyR的中位时间12(2~58)个月。至随访结束, 中位随访50(12~131)个月, 76.7%(23/30)的患者细胞遗传学反应维持CCyR, 其中63.3%(19/30)的患者获MMR, 中位获得MMR的时间30(3~72)个月, 43.3%(13/30)患者获UMRD。4例-7/7q-为主异常CCA/Ph⁻患者, 除1例相继应用IM、NL、DAS治疗均失败, 且在首次检出-7、9q-时确诊转化为Ph⁻AML, 其他3例患者的最佳治疗反应分别为UMRD、MMR、CCyR。

三、总体生存情况以及影响因素分析

1. OS和EFS情况: 中位随访50个月, 30例患者的中位EFS时间为44个月, 2年和5年EFS率分别为(82.1 \pm 7.3)%和(52.4 \pm 12.8)%。中位OS时间为50个月, 2年和5年OS率分别为(92.6 \pm 5.0)%和(77.2 \pm 14.7)%。3例(10.0%)患者死亡, 其中2例死

表1 30例TKI治疗期间Ph⁻细胞间期出现克隆性染色体异常(CCA/Ph⁻)的CML患者基线特征和CCA/Ph⁻特征

临床特征	例数	比例(%)
性别		
男	19	63.3
女	11	36.7
开始TKI治疗时疾病分期		
慢性期	27	90.0
加速期	2	6.7
急变期	1	3.3
一线TKI治疗		
IM 400 mg/d	25	83.3
NL 600 mg/d	4	13.3
DAS 140 mg/d	1	3.3
出现CCA/Ph ⁻ 时TKI治疗时间		
≥ 15 个月	14	46.7
< 15个月	16	53.3
出现CCA/Ph ⁻ 时患者年龄		
≥ 50 岁	9	30.0
< 50岁	21	70.0
出现CCA/Ph ⁻ 时TKI治疗情况		
IM一线治疗	15	50.0
NL或DAS一线治疗	5	16.7
二线应用NL或DAS	10	33.3
首次出现CCA/Ph ⁻ 的克隆比例		
$\geq 50\%$	18	60.0
< 50%	12	40.0
CCA/Ph ⁻ 出现频率		
一过性出现	19	63.3
反复出现	11	36.7
CCA/Ph ⁻ 类型		
+8为主异常	18	60.0
-7/7q-为主异常	4	13.3
-Y异常	2	6.7
其他染色体异常	6	20.0

注: TKI: 酪氨酸激酶抑制剂; CML: 慢性髓性白血病; IM: 伊马替尼; NL: 尼洛替尼; DAS: 达沙替尼

于疾病转化为Ph⁻AML, 1例急变期患者死于疾病复发。30例患者的EFS和OS曲线见图1。

2. 影响生存的单因素分析: 单因素分析显示: TKI治疗期间出现CCA/Ph⁻的CML患者的2年EFS率与性别、CCA/Ph⁻出现频率和TKI治疗3个月时BCR-ABL^{IS}水平有关, 其中男性、CCA/Ph⁻出现 ≥ 2 次、3个月时BCR-ABL^{IS} $> 10\%$ 患者的2年EFS率分别较女性、CCA/Ph⁻一过性出现、3个月时BCR-ABL^{IS} $\leq 10\%$ 者显著降低(P 值均 < 0.05); 2年OS率仅与CCA/Ph⁻出现频率相关, CCA/Ph⁻出现 ≥ 2 次

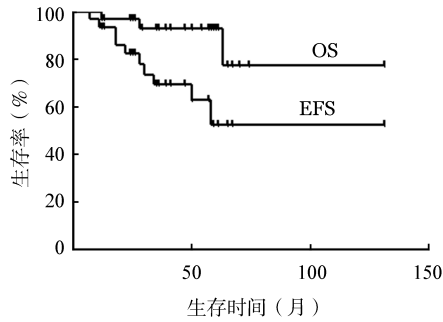


图1 酪氨酸激酶抑制剂治疗期间Ph⁻细胞间期出现克隆性染色体异常的30例慢性髓性白血病患者总生存(OS)及无事件生存(EFS)曲线

者2年OS率较CCA/Ph⁻一过性出现者显著降低($\chi^2 = 3.943, P = 0.047$)。+8为主异常、-7/7q-为主异常、-Y异常、其他染色体异常组间2年EFS率($\chi^2 = 1.613, P = 0.081$)和2年OS率($\chi^2 = 2.777, P = 0.067$),差异均无统计学意义。-7/7q-为主异常者2年OS率和2年EFS率均较+8为主异常者降低(表2)。

3. 影响生存的多因素分析:TKI治疗期间CCA/Ph⁻出现频率 ≥ 2 次是影响CML患者EFS率的独立危险因素[RR = 4.741, 95% CI(1.21 ~ 18.571), P = 0.018],由于在影响患者OS率的单因素分析中仅CCA/Ph⁻出现频率一个因素有统计学意义(P < 0.05),在此未进行OS的多因素分析。

讨论

TKI一线治疗CML期间CCA/Ph⁻的发生率为3.4% ~ 10%^[5-6],本研究中CCA/Ph⁻出现时,15例(50.0%)一线IM治疗,5例(16.7%)一线NL/DAS治疗,10例(33.3%)二线NL/DAS治疗,CCA/Ph⁻的总体发生率为3.1%(30/980),同文献[5]报道接近。CCA/Ph⁻多在TKI治疗6~18个月出现,往往伴随治疗获得不同程度的细胞遗传学反应^[7]。本研究中,CCA/Ph⁻出现的时间为TKI中位治疗13个月,同治疗获得CCyR的中位时间12个月接近,进一步证实以上观点。本研究中,CCA/Ph⁻多呈一过性出现(63.3%);CCA/Ph⁻首次出现的克隆比例 \geq

表2 影响伴CCA/Ph⁻CML患者生存的单因素分析(% , $\bar{x} \pm s$)

预后因素	例数	2年EFS率	χ^2 值	P值	2年OS率	χ^2 值	P值
性别			4.277	0.039		0.344	0.558
男	19	70.3 \pm 11.3			87.4 \pm 8.4		
女	11	90.9 \pm 8.7			75.0 \pm 21.7		
年龄			0.120	0.729		2.775	0.096
≥ 50 岁	9	77.8 \pm 13.9			76.2 \pm 14.8		
< 50岁	21	85.0 \pm 8.0			-		
TKI治疗时间			0.235	0.628		1.237	0.266
≥ 15 个月	14	92.3 \pm 7.4			-		
< 15个月	16	72.9 \pm 11.7			84.4 \pm 10.4		
CCA/Ph ⁻ 出现频率			6.061	0.014		3.943	0.047
反复出现	11	63.6 \pm 14.5			79.5 \pm 13.1		
一过性出现	19	93.8 \pm 6.1			100.0		
3个月时BCR-ABL ^{IS} 水平			4.318	0.037		2.718	0.099
$\leq 10\%$	14	90.9 \pm 8.7			100.0		
> 10%	16	67.3 \pm 12.0			86.5 \pm 8.9		
CCA/Ph ⁻ 克隆比例			0.782	0.377		2.365	0.124
$\geq 50\%$	18	69.3 \pm 11.7			87.8 \pm 8.2		
< 50%	12	90.0 \pm 9.5			100		
CCA/Ph ⁻ 类型			1.613	0.081		2.777	0.067
+8为主异常	18	79.5 \pm 10.7			94.4		
-7/7q-为主异常	4	50.0 \pm 25.0			75.0		
-Y异常	2	-			100.0		
其他染色体异常	6	33.3 \pm 19.2			83.3		

注:CCA/Ph⁻:Ph⁻细胞间期出现克隆性染色体异常;CML:慢性髓性白血病;EFS:无事件生存;OS:总生存;TKI:酪氨酸激酶抑制剂;-:不适用

50%者居多(60.0%);以+8为主异常最常见(60.0%),其中单纯+8居多(83.3%),其次为-7/7q-为主异常(13.3%)、-Y(6.7%),以上CCA/Ph⁻特征与文献[5,8-9]报道一致。

有关CCA/Ph⁻对CML的预后意义,目前仍存在争议。Deininger等^[9]研究显示IM治疗获得MCR的CML患者,出现CCA/Ph⁻组与无CCA/Ph⁻组5年OS率(89.4%对92.3%)及无进展生存(PFS)率(81.8%对65.3%)差异无统计学意义。该研究中CCA/Ph⁻类型:Y染色体异常占37%,8号染色体异常占27%,其次为7号染色体异常,其中20%的患者检出>1种染色体异常。中位随访51.5个月,2例(2/30)患者转化为骨髓增生异常综合征(MDS)。另一项大型前瞻性研究^[6]中-YCCA/Ph⁻占43%,非-YCCA/Ph⁻类型包括:+8占12%、-7占6.9%。结果显示,非-YCCA/Ph⁻CML患者较无CCA/Ph⁻患者5年OS率(79%对94%, $P=0.03$)和EFS率(68%对86%, $P=0.02$)以及疾病无转化生存率(76%对94%, $P<0.01$)均显著降低。非-YCCA/Ph⁻显著增加CML患者的疾病转化风险或死亡风险($HR=2.81$,95% CI 1.15~6.89, $P=0.02$),但将3个月时BCR-ABL^{IS}≤10%纳入多因素分析时,非-YCCA/Ph⁻对预后的影响不显著。尽管以上研究中三种常见CCA/Ph⁻类型的分布比例差异不大,但生存结局却存在较大差异,可能同克隆性染色体本身存在不稳定性以及不同类型CCA/Ph⁻的增殖和克隆演化特点差异较大有关。

本研究将CCA/Ph⁻出现频率、克隆比例、类型、CCA/Ph⁻出现的时机等克隆特征因素以及患者性别、年龄、TKI治疗3个月时BCR-ABL^{IS}水平等因素纳入生存分析,单因素结果显示:男性、CCA/Ph⁻出现≥2次、3个月时BCR-ABL^{IS}>10%的患者2年EFS率较女性、CCA/Ph⁻一过性出现、3个月时BCR-ABL^{IS}≤10%者显著降低(P 值均 <0.05);CCA/Ph⁻出现≥2次者2年OS率较CCA/Ph⁻一过性出现者显著降低($P<0.05$)。本研究将3个月时BCR-ABL^{IS}水平和CCA/Ph⁻出现频率同时纳入多因素分析,结果显示仅CCA/Ph⁻出现频率是患者EFS率的独立影响因素($P=0.018$),在OS的单因素分析中,诸多因素中仅CCA/Ph⁻出现频率显示出对OS的影响显著($P=0.047$)。本研究中-YCCA/Ph⁻仅2例,非-YCCA/Ph⁻的比例占93.3%(28/30),5年OS率和EFS率分别为(77.2±14.7)%和(52.4±12.8)%。5年OS率同文献[6]报道接近,5年EFS率较文献

[6]偏低,可能同本研究中3个月时BCR-ABL^{IS}≤10%的比例和MMR率较文献[6]报道低有关(46.7%对74%,63.3%对78%)。且本研究中CCA/Ph⁻呈反复出现(≥2次)者比例偏高(36.7%)。

目前国内外CML治疗指南将TKI治疗期间出现-7/7q-CCA/Ph⁻作为治疗反应不佳的指标之一^[2-3]。而Ewa等^[10]则认为TKI治疗获得MMR的CML患者的预后不受CCA/Ph⁻表现形式的影响,即使是-7和+8CCA/Ph⁻长期持续存在且表现为血细胞减少也并非意味着其转化为MDS,但该研究中病例数较少。本研究中,4例-7/7q-CCA/Ph⁻患者,除1例经IM、NL、DAS等多种TKI治疗均失败且在首次检出-7并9q-的同时确诊转化为Ph⁻AML。另3例患者TKI治疗的最佳反应依次为UMRD、MMR、CCyR。尽管本研究中不同CCA/Ph⁻类型间EFS和OS差异无统计学意义,但-7/7q-组2年EFS率和OS率均较+8组明显降低。本研究中,由于涉及的染色体种类较多无法进行单个CCA/Ph⁻的统计学分析,将6种非常见染色体核型统一归入其他核型进行统计学分析,2年EFS率仅(33.3±19.2)%,可能同该组中包含1例复杂核型异常患者和1例急变期患者有关。2例-Y患者总体生存情况良好。

本研究中2例(6.7%)患者转化为Ph⁻AML,疾病转化率同文献[9]报道一致。其中1例患者相继应用IM、NL、DAS多种TKI治疗BCR-ABL^{IS}水平均>100%,在更换DAS治疗期间出现三系血细胞持续减少,停用TKI血常规减低无改善,骨髓细胞形态学支持AML诊断,但染色体仅显示-7、9q-,且克隆比例90%,从该患者染色体克隆演化特征推测其AML克隆应起源于-7、9q-CCA/Ph⁻。有研究者认为Ph⁺克隆和Ph⁻克隆可起源于不同的造血干细胞,且Ph⁻克隆可能早在BCR-ABL克隆获得前即隐匿存在,两者在克隆演化过程中可存在协同作用^[7,11]。Schmidt等^[11]应用二代测序技术在Ph⁺克隆和Ph⁻克隆中检出同样的白血病相关基因突变,并认为这些基因突变可能在CML克隆演化过程中起重要作用。CCA/Ph⁻反复出现者一定程度上反映基因的不稳定性,本研究已证实具有该特点的CML患者整体预后较差,而CCA/Ph⁻患者最终是否进展为白血病,可能同其治疗期间是否获得某种基因突变相关,二代测序的应用可为进一步揭示CCA/Ph⁻和CCA/Ph⁺背后的分子机制提供帮助。

总之,CCA/Ph⁻具有很强的异质性,CML患者TKI治疗期间一旦出现CCA/Ph⁻应严密随访染色

体变化。结合 CCA/Ph⁻ 克隆演化特征、TKI 治疗反应等因素综合评估患者病情。CCA/Ph⁻ 反复出现者应高度警惕疾病进展风险,尤其是出现-7/7q- CCA/Ph⁻ 应高度警惕疾病转化风险,尽早给予更积极的治疗。

参考文献

[1] Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia[J]. Acta Haematol, 2002, 107(2):76-94. DOI: 10.1159/000046636.

[2] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™, Chronic Myelogenous Leukemia. V.2. 2017. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#cml.

[3] 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(2016年版) [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(8): 633-639. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.001.

[4] Brothman AR, Persons DL, Shaffer LG. Nomenclature evolution: changes in the ISCN from the 2005 to the 2009 edition[J]. Cytogenet Genome Res, 2009, 127 (1):1- 4. DOI: 10.1159/000279442.

[5] 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.

[6] 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.

[7] Krysiak K, Christopher MJ, Skidmore ZL, et al. A genomic analysis of Philadelphia chromosome- negative AML arising in patients with CML [J]. Blood Cancer J, 2016, 6:e413. DOI: 10.1038/bcj.2016.18.

[8] 江倩, 陈珊珊, 江滨, 等. Ph 阳性慢性粒细胞白血病患者伊马替尼治疗后的 Ph 阴性异常克隆演变[J]. 中华血液学杂志, 2005, 26(1):23-26. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2005.01.006.

[9] Michael WND, Jorge C, Ron P, 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.

[10] Wasilewska EM, Panasiuk B, Gniot M, et al. Clonal chromosomal aberrations in Philadelphia negative cells such as monosomy 7 and trisomy 8 may persist for years with no impact on the long term outcome in patients with chronic myeloid leukemia [J]. Cancer Genet, 2017, 216- 217: 1-9. DOI: 10.1016/j.cancergen.2017.04.066.

[11] Schmidt M, Rinke J, Schäfer V, et al. Molecular-defined clonal evolution in patients with chronic myeloid leukemia independent of the BCR-ABL status[J]. Leukemia, 2014, 28(12):2292-2299. DOI: 10.1038/leu.2014.272.

(收稿日期:2018-09-09)
(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MESH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语,在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中,药名一般不得使用商品名,确需使用商品名时应先注明其通用名称。冠以外国人名的人名、疾病、试验、综合征等,人名可以用中译文,但人名后不加“氏”(单字名除外,例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“'s”。

文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。

本刊编辑部