



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN 肿瘤学临床实践指南 (NCCN Guidelines® (NCCN 指南))

慢性髓细胞白血病

版本 2.2020 — 2019 年 9 月 25 日

NCCN.org

继续



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN 指南版本 2.2020

慢性髓细胞白血病

[NCCN 指南索引](#)
[目录](#)
[讨论](#)

Michael W. Deininger, 医学博士, 博士/主席 ‡ §
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Neil P. Shah, 医学博士, 博士/副主席 ‡
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Jessica K. Altman, 医学博士 ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Ellin Berman, 医学博士 ‡ † ‡
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Ravi Bhatia, 医学博士 ‡
O'Neal Comprehensive
Cancer Center at UAB

Bhavana Bhatnagar, DO ‡ † ‡
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center-James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Peter Curtin, 医学博士 ‡ §
UC San Diego Moores Cancer Center

Daniel J. DeAngelo, 医学博士, 博士 ‡ †
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Jason Gotlib, 医学博士, 理学硕士 ‡ †
Stanford Cancer Institute

Gabriela Hobbs, 医学博士 ‡ †
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Madan Jagasia, 医学博士, MMHC, 理学硕士 ‡ §
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Lori Maness, 医学博士 ‡
Fred and Pamela Buffett Cancer Center

Leland Metheny, 医学博士 ‡ §
Case Comprehensive Cancer Center
University Hospitals Seidman Cancer Center
and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Joseph O. Moore 医学博士 †
Duke 癌症研究所

Kiran Naqvi, 医学博士, 公共卫生硕士 ‡
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Vivian Oehler, 医学博士 ‡
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

Arnel M. Pallera, 医学博士
St. Jude Children's Research Hospital/The
University of Tennessee Health Science Center

Mrinal Patnaik, 医学博士 †
Mayo Clinic Cancer Center

Iskra Pusic, 医学博士, MSCL †
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Michal G. Rose, 医学博士 †
Yale Cancer Center/
Smilow Cancer Hospital

B. Douglas Smith, 医学博士 † ‡
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

David S. Snyder, 医学博士 ‡ §
City of Hope
National Medical Center

Kendra L. Sweet, 医学博士, 理学硕士 ‡ † ‡
Moffitt Cancer Center

Moshe Talpaz, 医学博士 †
University of Michigan
Rogel Cancer Center

James Thompson, 医学博士 ‡
Roswell Park Comprehensive
Cancer Center

David T. Yang, 医学博士 ≠
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

NCCN
Kristina Gregory, 注册护士,
护理学硕士, 癌症注册护士
Hema Sundar, 博士

§ 骨髓移植
‡ 血液科/血液肿瘤科
‡ 内科
† 肿瘤内科
≠ 病理科

[NCCN 指南专家组公开信息](#)

继续



[NCCN 慢性髓细胞白血病专家组成员 指南更新概要](#)

[检查 \(CML-1\)](#)

[CML 慢性期：主要治疗 \(CML-2\)](#)

[早期治疗反应里程碑、临床注意事项和二线治疗 \(CML-3\)](#)

[CML 加速期：主要治疗 \(CML-4\)](#)

[基于 BCR-ABL1 突变特点的治疗方案 \(CML-5\)](#)

[异基因造血细胞移植 \(CML-6\)](#)

[风险计算表 \(CML-A\)](#)

[加速期和急变期的定义 \(CML-B\)](#)

[监测 TKI 治疗反应和突变分析 \(CML-C\)](#)

[血液学、细胞遗传学和分子学反应与复发标准 \(CML-D\)](#)

[停止 TKI 治疗的标准 \(CML-E\)](#)

[毒性和药物相互作用的管理 \(CML-F\)](#)

[博舒替尼毒性的管理 \(CML-F 1/8\)](#)

[达沙替尼毒性的管理 \(CML-F 2/8\)](#)

[伊马替尼毒性的治疗 \(CML-F 3/8\)](#)

[尼洛替尼毒性的管理 \(CML-F 4/8\)](#)

[奥马西他辛毒性的管理 \(CML-F 5/8\)](#)

[帕那替尼毒性的处理 \(CML-F 6/8\)](#)

[TKI 的药物相互作用 \(CML-F 7/8\)](#)

临床试验： NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

欲在线查找 NCCN 成员机构进行的临床试验，[请单击：nccn.org/clinical_trials/clinicians.aspx](http://nccn.org/clinical_trials/clinicians.aspx)。

NCCN 对证据和共识的分类： 所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

参见 [NCCN 对证据和共识的分类](#)。

NCCN 首选分类： 所有建议均视为合理。

参见 [NCCN 首选分类](#)。

本 NCCN Guidelines® (NCCN 指南) 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点，对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN 指南，临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断，以确定患者所需的护理和治疗。美国国家综合癌症网络® (NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保，对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN 指南的版权归美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network®) 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可，不得以任何形式对 NCCN 指南及其插图进行复制。©2019。



NCCN 慢性髓细胞白血病指南 2020 年第 2 版较 2020 年第 1 版的更新包括：

[CML-5](#)

• 基于 *BCR-ABL1* 突变特征的治疗方案：

▶ 已修订该表，列出二线治疗 TKI 的“禁忌突变”。

• 以下脚注为该页面的新增内容：

▶ 脚注 o：伊马替尼的禁忌突变过多，无法一一列出。有一些复合突变可能导致对帕那替尼耐药，但在博舒替尼、达沙替尼或尼洛替尼治疗后，这种情况并不常见。

▶ 脚注 p：博舒替尼对 *F317L* 突变的活性极低。对于携带 *F317L* 突变的患者，尼洛替尼可能优于博舒替尼。

NCCN 慢性髓细胞白血病指南 2020 年第 1 版较 2019 年第 1 版的更新包括：

[CML-1](#)

• CML 加速期；附加评估：考虑突变分析

• 修改脚注 a：初始检查时应进行骨髓评估，以提供形态学检查结果，并检测除 Ph 染色体以外的其他染色体异常。如果无法进行细胞遗传学评估，可以使用荧光原位杂交 (FISH)。

• 新增脚注 c：对于进展为加速期或急变期的患者，考虑髓系突变组检查，以确定无 *BCR-ABL1* 激酶结构域突变的患者是否存在与 *BCR-ABL1* 无关的耐药突变。

[CML-2](#)

• 修改治疗前评估。

▶ 删除以下条目：

◊ 治疗注意事项：

– 患者合并症和药物毒性

– 监测反应

– 评估患者依从性和药物相互作用

– 早期毒性监测

▶ 新增以下项目：

◊ 与风险评估无关的治疗注意事项

◊ 合并症

◊ TKI 的毒性特征

◊ 可能的药物相互作用

◊ 患者意愿

• 主要治疗：新增首选分层。

• 按字母顺序列出方案。

• 修改脚注 e：根据 BFORE 试验的初步数据以及 DASISION 和 ENESTnd 试验的长期随访数据，中危或高危 Sokal 或 Hasford 评分患者首选第二代 TKI (达沙替尼、尼洛替尼或博舒替尼)，特别是以实现深层而快速的分子学反应为目标，并最终出于生育计划生育目的停用 TKI 治疗的年轻女性。



NCCN 慢性髓细胞白血病指南 2020 年第 1 版较 2019 年第 1 版的更新包括：

[CML-3](#)

- 早期治疗反应的里程碑：> 15 个月改为 ≥ 15 个月。
- 对可能 TKI 耐药的二线治疗（黄色）：伊马替尼剂量递增剂量增加至最大 800 mg
- 修改脚注 h：12 个月时 BCR-ABL1 为 0.1%，后续疾病进展的可能性非常低，很有可能达到 MR4.0，这可能有助于停止 TKI 治疗是进行无治疗缓解试验的先决条件。

[CML-4](#)

- 治疗注意事项
 - ▶ 修改第 1 条，更改为 TKI 治疗期间发生疾病进展者，其预后较就诊时晚期 CML 新发晚期 CML 差。
 - ▶ 修改第 2 条，将“同种 HCT 评估”更改为“有指征时进行同种 HCT 评估”
- 治疗：新增首选分层。
- 按字母顺序列出方案。
- 新增脚注 m：不建议伊马替尼用于既往 TKI 治疗期间发生疾病进展的患者。

[CML-5](#)

- 修改脚注 o：对博舒替尼、达沙替尼或尼洛替尼等主要治疗耐药性患者，考虑到 BCR-ABL1 突变状态，可以使用其他 TKI（伊马替尼除外）作为二线治疗。这些反应的持久性经常有限。

[CML-6](#)

- 删除脚注：对于既往 TKI 治疗失败的患者，请参见 [CML-5](#) 选择 HCT 后 TKI。

[CML-A](#)

- 新增 EUTOS 长期生存 (ELTS) 分数及以下参考文献：Pfirrman M, Baccarani M, Saussele S, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2016;30:48-56.

[CML-B](#)

- 新增脚注 5：Ph 阳性细胞 (ACA/Ph+) 中其他染色体异常的预后意义与特定染色体异常以及加速期的其他特征有关。诊断时存在“主要通路” ACA/Ph+ (8 三体、17q 等臂染色体、第二 Ph 和 19 三体) 可能会对生存产生不利的预后影响。
- 修改脚注 7：但是应该指出，大多数促成 TKI 获批的临床试验使用 IBMTR 改良的 MDACC 标准。

[CML-D](#)

- 完全血液学反应；修改第 4 条：无疾病体征和症状，可触及的脾肿大缓解消失



NCCN 慢性髓细胞白血病指南 2020 年第 1 版较 2019 年第 1 版的更新包括：

[CML-E](#)

• 新增一般注意事项作为子标题，将 TKI 停药标准中的以下条目移至本节

- 报告建议
- 咨询服务

• TKI 停药标准

- 修改第 7 条：对于停止 TKI 治疗后仍维持 MMR (MR3; *BCR-ABL1* ≤0.1% IS) 的患者，建议第一年每月进行一次分子监测，第二年每 6 周-2 个月一次，此后每 12 周-3 个月一次（无限期）。
- 修改第 8 条：MMR 丧失后 4 周内立即重启 TKI，每 4 周月进行分子学监测，直至重新达到 MMR，然后对于 MMR 丧失后重新开始 TKI 治疗的患者，建议无限期检查，每 12 周-3 个月一次。

[CML-F](#)（适用于 CML-F 1/8 至 CML-F 6/8）

• “...顽固性中性粒细胞减少症”改为“...持续性中性粒细胞减少症...”

[CML-F 2/8](#)

• 罕见但严重的毒性；修改小条：肺动脉高压 (PAH)：达沙替尼可能使发生 PAH 的风险增加可导致 PAH，可在开始治疗后任何时间发生，包括治疗一年以上。

[CML-F 6/8](#)

• 修改第 1 条：血管闭塞：帕那替尼治疗患者动脉和静脉血栓形成和闭塞的发生率很高，包括致命的心肌梗塞和卒中。监测血栓栓塞和血管闭塞的证据。发生血管闭塞时，立即中断或停止帕那替尼。

[CML-F 7/8](#)

• 增加新表，标题为“TKI 与最常用药物和补品的药物相互作用”。



检查

- H&P, 包括触诊脾脏大小 (肋缘下厘米数)
- CBC 及分类
- 化学特征
- 骨髓^a 穿刺、活检, 进行形态学检查和细胞遗传学评估
- 使用国际标度 (IS) 行 *BCR-ABL1* 定量 RT-PCR (qPCR) (血液)
- 肝炎全套 (乙型肝炎表面抗原 [HBsAg]、乙型肝炎表面抗体 [HBsAb]、乙型肝炎核心抗体 [抗-HBc]、IgM 抗-HBc、IgG 抗-HBc)

Ph 阳性或
BCR-ABL1
阳性

临床表现

CML 慢性期

CML 晚期

加速期^b急变期^b

附加评估

确定风险评分 (参阅风险
计算表 [CML-A](#))参见主要治疗
([CML-2](#))

- 流式细胞仪确定细胞谱系
- 考虑突变分析^c
- 如果考虑同种 HCT, 则行 HLA 检测 (参阅 [CML-6](#))

参见主要治疗
([CML-4](#))Ph 阴性和
BCR-ABL1
阴性评估 CML 以外的疾病
(参阅骨髓增生性肿瘤 [NCCN 指南](#))

^a 初始检查时应进行骨髓评估, 以提供形态学结果, 并检测除 Ph 染色体以外的染色体异常。如果无法进行细胞遗传学评估, 可以使用荧光原位杂交 (FISH)。

^b 参见[加速期和急变期的定义 \(CML-B\)](#)。

^c 对于进展为加速期或急变期的患者, 考虑髓系突变组检查, 以确定无 *BCR-ABL1* 激酶结构域突变的患者是否存在与 *BCR-ABL1* 无关的耐药突变。

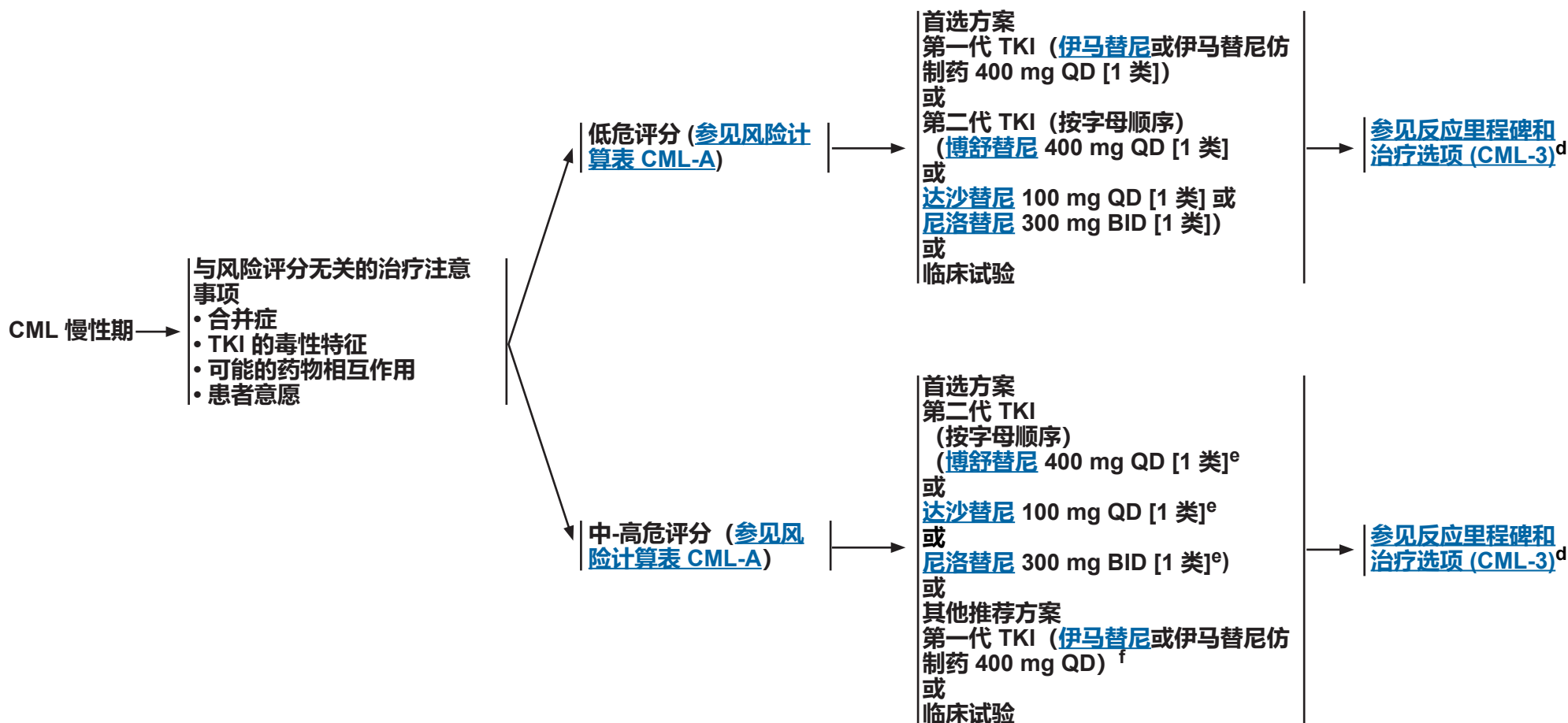
注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



临床表现

主要治疗



^d 参见监测 TKI 治疗反应和突变分析 (CML-C)。

^e 根据 BFORE 试验的初步数据以及 DASISION 和 ENESTnd 试验的长期随访数据，中危或高危评分患者首选第二代 TKI (博舒替尼、达沙替尼或尼洛替尼)，特别是以实现深层而快速的分子学反应为目标，并最终出于计划生育目的停用 TKI 治疗的年轻女性。

^f 伊马替尼可能是存在合并症如心血管疾病的老年患者的首选。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

早期治疗反应里程碑^{d,g}

<i>BCR-ABL1</i> (IS)	3 个月	6 个月	12 个月 ^h	≥15 个月
> 10% ⁱ	黄色	红色		
> 1%-10%	绿色		黄色	红色
≤ 1%	绿色			

颜色	关注	临床注意事项	二线治疗
红色	TKI 耐药性疾病	<ul style="list-style-type: none"> 评估患者依从性和药物相互作用 考虑突变分析 	改用其他 TKI (CML-5) 并评估异基因 HCT
黄色	可能的 TKI 耐药	<ul style="list-style-type: none"> 评估患者依从性和药物相互作用 考虑突变分析 考虑进行骨髓细胞遗传学分析, 3 个月时评估 MCyR 或 12 个月时评估 CCyR 	改用其他 TKI (CML-5) 或继续相同 TKI (伊马替尼除外) (CML-F) ^j 或将伊马替尼剂量增加至最大 800 mg 以及考虑进行异基因 HCT 评估
绿色	TKI 敏感性疾病	<ul style="list-style-type: none"> 监测反应 (CML-C) 和副作用 	继续使用相同 TKI (CML-F) ^k

^d 参见监测 TKI 治疗反应和突变分析 ([CML-C](#))。

^g 参见血液学、细胞遗传学和分子学反应与复发标准 ([CML-D](#))。

^h 12 个月时 *BCR-ABL1* 0.1% 后续疾病进展的可能性非常低, 很有可能达到 MR4.0, 这是进行无治疗缓解试验的先决条件。

ⁱ 3 个月时 *BCR-ABL1* 仅略高于 10% 和/或较基线急剧下降的患者, 可能在 6 个月时达到 < 10%, 总体预后良好。因此, 这种情况下对 3 个月结果的解读至关重要, 此后再对治疗策略进行彻底变更。

^j 必须在临床背景下对反应里程碑的实现情况进行解读。较基线降低 50% 以上或至少超过临界值 10% 的患者可以继续使用达沙替尼、尼洛替尼或博舒替尼相同剂量, 再持续 3 个月。不建议继续使用伊马替尼 400 mg。

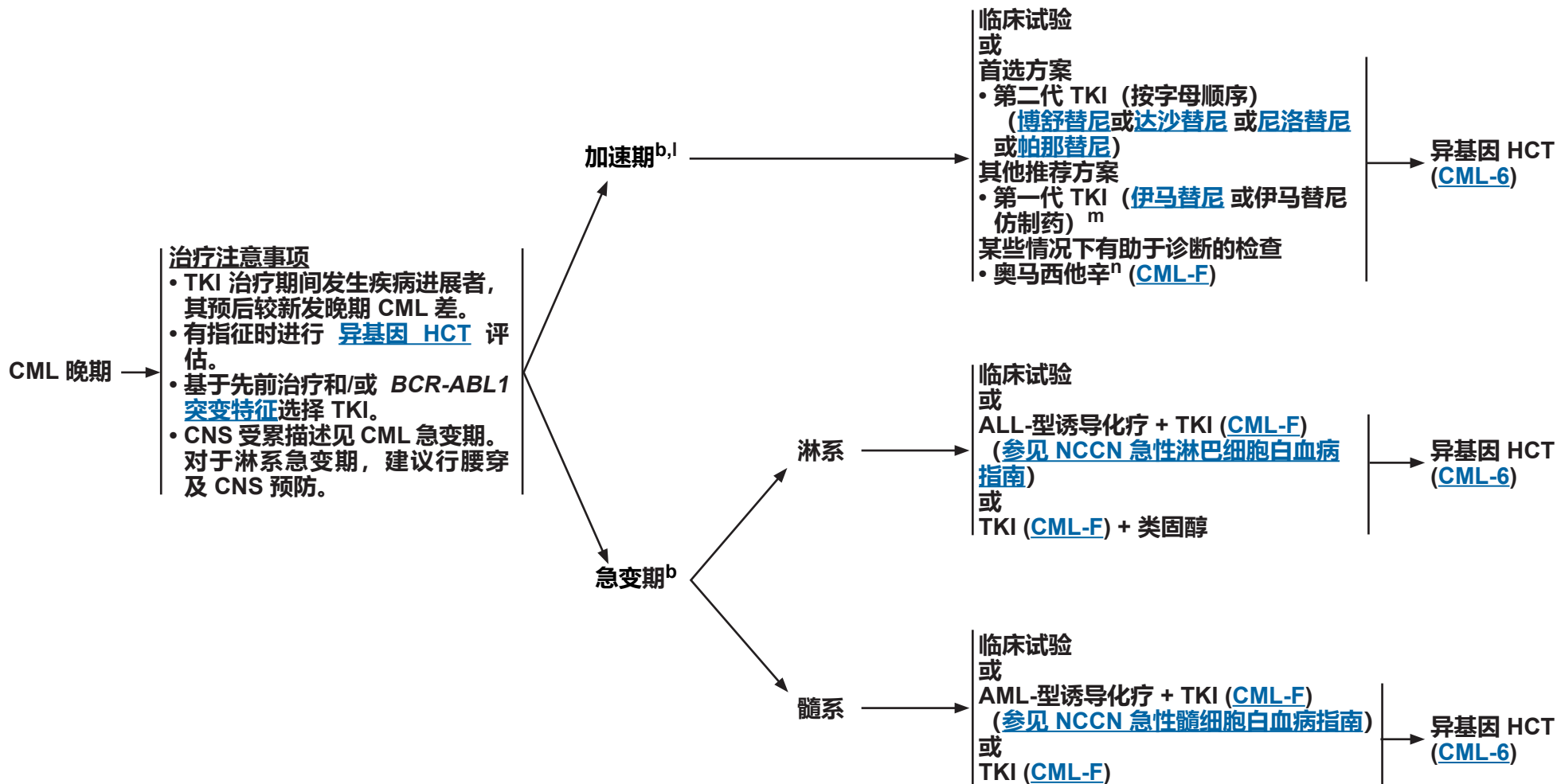
^k 特定患者停用 TKI 并进行密切监测是可行的。参见[停止 TKI 治疗的标准 \(CML-E\)](#)。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



临床表现



^b 参见加速期和急变期的定义 (CML-B)。

^l 诊断时为加速期的患者应接受 TKI 治疗，然后进行异基因 HCT 评估。

^m 不建议伊马替尼用于既往 TKI 治疗期间发生疾病进展的患者。

ⁿ 奥马西他辛是疾病进展为 CML 加速期患者的治疗选择。奥马西他辛不是就诊时即为 CML 加速期患者的治疗选择。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**基于 BCR-ABL1 突变特征的治疗建议**

- 对伊马替尼主要治疗耐药的患者，考虑到 BCR-ABL1 突变状态，可以使用博舒替尼、达沙替尼或尼洛替尼等作为二线治疗。
- 对博舒替尼、达沙替尼或尼洛替尼等主要治疗耐药的患者，考虑到 BCR-ABL1 突变状态，可以使用其他 TKI（伊马替尼除外）作为二线治疗。这些反应的持久性经常有限。
- 二线治疗中不应使用博舒替尼、达沙替尼或尼洛替尼治疗的 BCR-ABL1 突变如下表所示。

治疗	禁忌突变 ^o
博舒替尼	T315I、V299L、G250E 或 F317L ^p
达沙替尼	T315I/A、F317L/V/I/C 或 V299L
尼洛替尼	T315I、Y253H、E255K/V 或 F359V/C/I 或 G250E
帕那替尼 、 ^q 奥马西他辛 、 ^r 异基因 HCT (CML-6) 或临床试验	无

^o 伊马替尼的禁忌突变过多，无法一一列出。有一些复合突变可能导致对帕那替尼耐药，但在博舒替尼、达沙替尼或尼洛替尼治疗后，这种情况并不常见。

^p 博舒替尼对 F317L 突变的活性极低。对于携带 F317L 突变的患者，尼洛替尼可能优于博舒替尼。

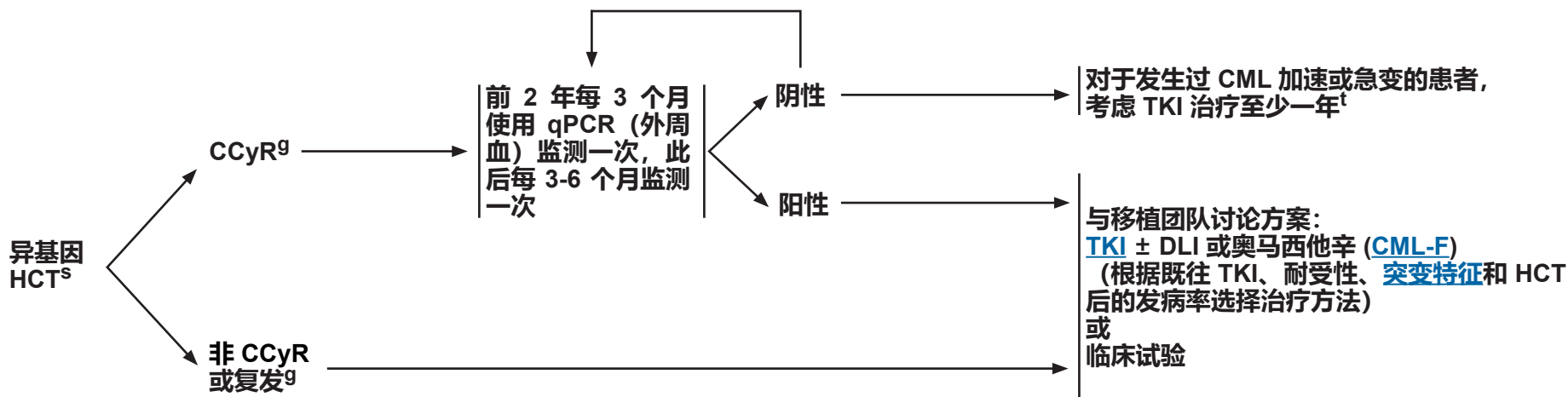
^q 对于携带 T315I 突变的患者和/或无其他 TKI 适应症的患者，帕那替尼是一种治疗选择。

^r 奥马西他辛是对疾病 ≥ 2 种 TKI 耐药和/或不耐受患者的治疗选择。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

后续治疗



^g 参见血液学、细胞遗传学和分子学反应与复发标准 (CML-D)。

^s 异基因 HCT 的适应症：就诊时即为 CML 晚期或疾病进展至急变期。异基因 HCT 的结果取决于年龄和合并症、供体类型和移植中心。

^t 参见讨论。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



风险计算表

风险评分	计算	风险类别	
Sokal 评分 ¹	$\text{Exp } 0.0116 \times (\text{年龄} - 43.4) + 0.0345 \times (\text{脾脏} - 7.51) + 0.188 \times [(\text{血小板计数} \div 700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{原始细胞} - 2.10)$	低危 中危 高危	<0.8 0.8-1.2 >1.2
Hasford (EURO) 评分 ²	$(0.6666 \times \text{年龄} [\text{年龄小于 } 50 \text{ 岁时为 } 0; \text{ 否则为 } 1] + 0.042 \times \text{脾脏大小} [\text{肋缘下 cm 数}] + 0.0584 \times \text{原始细胞百分数} + 0.0413 \times \text{嗜酸性粒细胞百分数} + 0.2039 \times \text{嗜碱性粒细胞} [\text{嗜碱性粒细胞} < 3\% \text{ 时为 } 0, \text{ 否则为 } 1] + 1.0956 \times \text{血小板计数} [\text{血小板} < 1500 \times 10^9/\text{L 时为 } 0, \text{ 否则为 } 1]) \times 1000$	低危 中危 高危	≤ 780 $>780 - \leq 1480$ >1480
EUTOS 长期生存 (ELTS) 评分 ³	$0.0025 \times (\text{年龄}/10)^3 + 0.0615 \times \text{脾脏大小肋缘下 cm 数} + 0.1052 \times \text{外周血原始细胞} + 0.4104 \times (\text{血小板计数}/1000)^{-0.5}$	低危 中危 高危	≤ 1.5680 $> 1.5680 \text{ 但 } \leq 2.2185$ >2.2185

基于 Sokal 或 Hasford (EURO) 评分的相对风险计算见以下网址：

https://www.leukemia.net.org/content/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/index_eng.html

ELTS 评分的在线计算器见以下网址：https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html

¹ Sokal J, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. Blood 1984;63:789-799.

² Hasford J, Pffirman M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. J Natl Cancer Inst 1998;90:850-858.

³ Pffirman M, Baccarani M, Saussele S, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. Leukemia 2016;30:48-56.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

加速期的定义^{1,2}

改良 MD 安德森癌症中心 (MDACC) 标准^{3,4} (临床试验中最常用)

- 外周血原始粒细胞 ≥ 15% 且 <30%
- 外周血原始粒细胞和早幼粒细胞合计 ≥ 30%
- 外周血嗜碱性粒细胞 ≥ 20%
- 血小板计数 ≤ 100 × 10⁹/L, 与治疗无关
- Ph+ 细胞中的其他克隆性细胞遗传学异常⁵

急变期的定义¹

国际骨髓移植登记处^{6,7}

- 血液、骨髓或两者幼稚细胞均 ≥30%
- 白血病细胞髓外浸润

¹ 原始淋巴细胞的任何增加都与 (新发) 急变期有关。

² 历史上, 建议选择 HCT 治疗时, 通常使用 Sokal 标准 (Sokal JE, Baccarani M, Russo D, Tura S. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1988;25:49-61) 和 IBMTR 标准 (Savage DG, Szydlo RM, Chase A, et al. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: The effects of differing criteria for defining chronic phase on probabilities of survival and relapse. *Br J Haematol* 1997;99:30-35)。

³ Kantarjian HM, Deisseroth A, Kurzrock R, et al. Chronic myelogenous leukemia: A concise update. *Blood* 1993;82:691-703.

⁴ Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002;99:1928-1937.

⁵ Ph 阳性细胞 (ACA/Ph+) 中其他染色体异常的预后意义与特定染色体异常以及加速期的其他特征有关。诊断时存在 “主要通路” ACA/Ph+ (8 三体、17q 等臂染色体、第二 Ph 和 19 三体) 可能会对生存产生不利的预后影响。

⁶ Druker BJ. Chronic Myelogenous Leukemia In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Vol. 2 (ed 8): Lippincott, Williams and Wilkins; 2007:2267-2304.

⁷ 某些报告中可能包含世界卫生组织 (WHO) 标准: (Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017) : 幼稚细胞 ≥ 20% 外周白细胞或有核骨髓细胞; 髓外原始细胞增生; 骨髓活检发现原始细胞较大的局灶或集聚。但是应该指出, 大多数促成 TKI 获批的临床试验使用改良的 MDACC 标准。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

监测 TKI 治疗反应和突变分析

测试	建议
骨髓细胞遗传学 ¹	<ul style="list-style-type: none"> • 诊断时 • 无法达到反应里程碑 • 反应丧失的任何迹象 (定义为血液学或细胞遗传学复发)
采用 IS 行 qPCR 检查	<ul style="list-style-type: none"> • 诊断时 • 开始治疗后每 3 个月一次。达到 <i>BCR-ABL1</i> (IS) $\leq 1\%$ ($> 0.1\%-1\%$) 之后, 每 3 个月一次, 共 2 年, 此后每 3-6 个月一次 • 如果使用 MMR 的 <i>BCR-ABL1</i> 转录水平增加 1 个对数, 则应在 1-3 个月内复查 qPCR
<i>BCR-ABL1</i> 激酶结构域突变分析	<ul style="list-style-type: none"> • 慢性期 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 无法达到反应里程碑 ▶ 反应丧失的任何迹象 (定义为血液学或细胞遗传学复发) ▶ <i>BCR-ABL1</i> 转录水平增加 1 个对数伴 MMR 丧失 • 疾病进展至加速或急变期²

¹ FISH 研究不足以监测治疗反应。

² 考虑髓系突变组检查, 以确定无 *BCR-ABL1* 激酶结构域突变的患者是否存在与 *BCR-ABL1* 无关的耐药突变。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



血液学、细胞遗传学和分子学反应与复发标准

完全血液学反应¹

- 外周血计数完全正常，白细胞计数 $< 10 \times 10^9/L$
- 血小板计数 $< 450 \times 10^9/L$
- 外周血无未成熟细胞如髓细胞、早幼粒细胞或原始细胞
- 无疾病症状和体征，可触及的脾脏肿大缓解

细胞遗传学反应^{2,3}

- 完全细胞遗传学反应 (CCyR) - 无 Ph+ 分裂中期⁴
- 主要细胞遗传学反应 (MCyR) - Ph+ 分裂中期 0%-35%
- 部分细胞遗传学反应 (PCyR) - Ph+ 分裂中期 1%-35%
- 次要细胞遗传学反应 - Ph+ 分裂中期 $> 35\%$ -65%

分子学反应^{5,6}

- 早期分子学反应 (EMR) - 3 和 6 个月时 *BCR-ABL1* (IS) $\leq 10\%$
- 主要分子学反应 (MMR)-*BCR-ABL1* (IS) $\leq 0.1\%$ ，如无 qPCR (IS)，则 *BCR-ABL1* mRNA 较标准基线降低 ≥ 3 个对数
- 完全分子学反应 (CMR) 的描述各不相同，最好根据测定的敏感性水平（如 MR4.5）定义

复发

- 反应丧失的任何迹象（定义为血液学或细胞遗传学复发）
- 随着 MMR 丧失，*BCR-ABL1* 转录水平增加 1 个对数，此时应行骨髓评估 CCyR 丧失情况，但其本身并不定义为复发（如血液学或细胞遗传学复发）

¹Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med* 1999;131:207-219. 美国内科医师学会 - 美国内科医学学会对翻译的准确性不承担任何责任。

²至少应检查 20 个细胞中期。

³O'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.

⁴CCyR 通常与 *BCR-ABL1* (IS) $\leq 1\%$ ($>0.1\%$ -1%) 相关。

⁵Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;349:1423-1432.

⁶Hughes 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.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



停止 TKI 治疗

一般注意事项

- 某些 CML 患者似乎可以安全停止 TKI 治疗。
- 咨询 CML 专家，以审查 TKI 停药是否合适以及停止治疗的潜在风险和益处，包括 TKI 戒断综合征。
- 评估 TKI 停药安全性和有效性的临床研究采用了严格的入选标准，其要求的分子学监测较 TKI 治疗患者通常建议的频繁。
- 一些患者发生明显不良事件，据认为是由于 TKI 停药所致。
- 全面讨论潜在风险和益处后，才应在患者同意后停止 TKI 治疗。
- 强烈建议向 NCCN CML 小组成员报告以下内容：
 - ▶ 任何认为与停止治疗有关的重要不良事件。
 - ▶ 任何时候进展至 CML 加速或急变期。
 - ▶ 重新开始治疗后 3 个月未重新达到 MMR。
- 临床试验之外，仅当满足以下列表中包括的所有标准时，方可考虑停止 TKI。

TKI 停药标准

- 年龄 ≥ 18 岁。
- CML 慢性期。无 CML 加速或急变期既往史。
- 接受经批准的 TKI 治疗至少 3 年^{1,2}
- 之前有可定量 *BCR-ABL1* 转录本证据。
- 间隔至少 3 个月、至少 4 次检查记录稳定分子学反应 (MR4; *BCR-ABL1* $\leq 0.01\%$ IS) ≥ 2 年。²
- 有条件进行可靠的 qPCR 检查，其检测灵敏度至少为 MR4.5 (*BCR-ABL1* $\leq 0.0032\%$ IS) 并在 2 周内提供结果。
- 对于停止 TKI 治疗后仍维持 MMR (MR3; *BCR-ABL1* $\leq 0.1\%$ IS) 的患者，建议第一年每月进行一次分子学监测，第二年每 2 个月一次，此后每 3 个月一次 (无限期)。
- MMR 丧失后 4 周内立即重启 TKI，每月进行分子学监测，直至重新达到 MMR，然后对于 MMR 丧失后重新开始 TKI 治疗的患者，建议无限期检查，每 3 个月一次。对于重启 TKI 3 个月仍未实现 MMR 的患者，应进行 *BCR-ABL1* 激酶结构域突变检测，并应每月一次继续进行分子学监测，持续 6 个月。

¹ 尚未在临床研究中评估停用博舒替尼或帕那替尼后无治疗缓解 (TFR) 的可行性。基于评估伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼停药后 TFR 的研究结果推断，可以合理假设，对于已经达到并维持深层分子学反应 (MR4.0 $\leq 0.01\%$ *BCR-ABL1* IS) 持续 ≥ 2 年的患者，无论 TKI 如何，停药后 TFR 的可能性都是相似的。

² EURO-SKI 研究数据表明，MR4.0 (*BCR-ABL1* $\leq 0.01\%$ IS) 持续 ≥ 3 年是伊马替尼成功停药的最重要预测指标。伊马替尼总疗程至少 6 年是成功停药的预测指标 (Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. *Lancet Oncol* 2018;19:747-757)。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

毒性和药物相互作用的管理

[博舒替尼 \(CML-F 1/8\)](#)

[达沙替尼 \(CML-F 2/8\)](#)

[伊马替尼 \(CML-F 3/8\)](#)

[尼洛替尼 \(CML-F 4/8\)](#)

[奥马西他辛 \(CML-F 5/8\)](#)

[帕那替尼 \(CML-F 6/8\)](#)

[TKI 的药物相互作用 \(CML-F 7/8\)](#)

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**博舒替尼毒性的管理¹****剂量调整：****血液学毒性**

- 中性粒细胞 (ANC) 绝对值 $<1.0 \times 10^9/L$ 或血小板 $<50 \times 10^9/L$ ：暂停博舒替尼，直至 ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 且血小板 $\geq 50 \times 10^9/L$ 。如果在 2 周内恢复，则重新给予相同剂量博舒替尼。如果血细胞计数持续降低超过 2 周，恢复后，减少 100 mg 剂量并重新开始治疗。如果血细胞减少症反复，则进一步减少 100 mg 剂量并重新开始治疗。尚未对 300 mg/天以下剂量进行评估。
- 对于持续性中性粒细胞减少症和血小板减少症患者，生长因子可以与博舒替尼联合使用。
- 3-4 级贫血：² 检查网织红细胞计数、铁蛋白、铁饱和度、B12、叶酸并纠正营养不足（如果存在）。如果患者有症状，应予输血支持。

非血液学毒性

- 肝脏转氨酶 $> 5 \times$ 机构正常上限 (IULN)：暂停博舒替尼，直至恢复至 $\leq 2.5 \times$ IULN，此后以 400 mg 每天一次剂量重新开始给药。如果恢复期超过 4 周，则停用博舒替尼。如果转氨酶升高 $\geq 3 \times$ IULN 伴胆红素升高 $> 2 \times$ IULN、碱性磷酸酶 $< 2 \times$ IULN (Hy's 法律案例定义)，则停用博舒替尼。
- 腹泻：对于 NCI 不良事件通用术语标准 (CTCAE) 3-4 级腹泻（大便较基线/治疗前增加 ≥ 7 次/天），停用博舒替尼，直至恢复至 ≤ 1 级。可以 400 mg 每天一次剂量重新开始博舒替尼给药。
- 对于其他临床上显著、中度或严重非血液学毒性，暂停博舒替尼直至毒性消失，然后考虑以 400 mg 每天一次剂量重新开始博舒替尼给药。如果临床适用，则考虑将博舒替尼剂量重新增加至 500 mg 每天一次。

特殊人群

- 对于既存轻度、中度和重度肝功能不全的患者，建议博舒替尼剂量为 200 mg 每天一次。预计肝功能不全患者 200 mg 每天一次的曲线下面积 (AUC) 与肝功能正常患者 500 mg 每天一次的 AUC 相似。但是，对于肝功能不全的 CML 患者，尚无 200 mg 每天一次疗效的临床数据。

具体干预措施

- 液体潴留事件（即肺和/或外周水肿；胸膜和心包积液）：利尿剂，最佳支持治疗。
- 胃肠道不适：随餐并用一大杯水冲服药物。
- 皮疹：局部或全身性类固醇激素，减少剂量、中断或停药。

¹完整处方信息和血液或生化异常监测请参考包装说明书，见：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>。

²尽管促红细胞生成素很有效，但美国医疗保险和医疗补助服务中心 (CMS) 以及美国食品药品监督管理局 (FDA) 指南均不支持促红细胞生成剂 (ESA) 用于骨髓恶性肿瘤。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**达沙替尼毒性的管理¹****剂量调整：****血液学毒性**

- 慢性期 ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ 或血小板 $< 50 \times 10^9/L$ ：暂停达沙替尼直至 ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 且血小板 $\geq 50 \times 10^9/L$ ，如果在 ≤ 7 天之内恢复，则以起始剂量重新开始达沙替尼给药。如果血小板 $< 25 \times 10^9/L$ 或 ANC 再次 $< 0.5 \times 10^9/L$ 持续 > 7 天，则暂停药物直至 ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 且血小板 $\geq 50 \times 10^9/L$ ，然后在第二次发作后，以降低剂量 80 mg 每天一次重新开始达沙替尼给药。对于第三次发作，应进一步降低剂量至 50 mg 每天一次（新诊断患者）或停用达沙替尼（既往对包括伊马替尼在内的治疗耐药或不能耐受的患者）。
- 加速期和急变期，ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ 和/或血小板 $< 10 \times 10^9/L$ ：患者可能存在疾病相关性血细胞减少症。如果血细胞减少症与疾病无关，则暂停达沙替尼直至 ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 且血小板 $\geq 20 \times 10^9/L$ ，然后以原起始剂量重新开始给药。如果复发，暂停达沙替尼直至 ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 且血小板 $\geq 20 \times 10^9/L$ ，并以降低剂量 100 mg 每天一次（第二次）或 80 mg 每天一次（第三次）重新开始达沙替尼给药。
- 对于持续性中性粒细胞减少症和血小板减少症患者，生长因子可以与达沙替尼联合使用。
- 3-4 级贫血：² 检查网织红细胞计数、铁蛋白、铁饱和度、B12、叶酸并纠正营养不足（如果存在）。如果患者有症状，应予输血支持。

非血液学毒性

- 如果达沙替尼治疗期间发生严重非血液学不良反应，则必须暂停治疗，直至事件解决或改善。此后，可根据事件的初始严重程度，以降低剂量适当重新开始治疗。

罕见但严重的毒性

- 肺动脉高压 (PAH)：达沙替尼可导致 PAH，可在开始治疗后任何时间发生，包括治疗一年以上。停用达沙替尼后 PAH 可逆。在开始达沙替尼治疗之前和治疗期间，应评估患者是否存在潜在心肺疾病的体征和症状。如果确认 PAH，则应永久停用达沙替尼。

具体干预措施

- 液体潴留事件（即腹水、水肿、胸膜和心包积液）：利尿剂，最佳支持治疗。
- 胸膜/心包积液：利尿剂，中断给药。如果患者有明显症状，则考虑短期使用类固醇（泼尼松 20-50 mg/d x 3-4 天，可减量至 20 mg/d x 3-4 天）；解决后降低一个剂量水平。
- 胃肠道不适：随餐并用一大杯水冲服药物。
- 皮疹：局部或全身性类固醇激素，减少剂量、中断或停药。

¹完整处方信息和血液或生化异常监测请参考包装说明书，见：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>。

²尽管促红细胞生成素有效，但 CMS 和 FDA 指南并不支持 ESA 用于骨髓恶性肿瘤。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**伊马替尼毒性的管理^{Y1,3}****剂量调整：****血液学毒性**

- 慢性期 ANC $< 1.0 \times 10^9/L$ 和/或血小板 $< 50 \times 10^9/L$ ：暂停伊马替尼，直至 ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 且血小板 $\geq 75 \times 10^9/L$ ，然后以 400 mg 起始剂量重新开始伊马替尼给药。如果 ANC 再次 $< 1.0 \times 10^9/L$ 和/或血小板 $< 50 \times 10^9/L$ ，则暂停药物，直至 ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 且血小板 $\geq 75 \times 10^9/L$ ，然后以降低剂量 300 mg 重新开始伊马替尼给药。
- 加速期和急变期，ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ 和/或血小板 $< 10 \times 10^9/L$ ：患者可能存在疾病相关性血细胞减少症。如果血细胞减少症与疾病无关，则将剂量减少至 400 mg。如果血细胞减少症持续 2 周，则将剂量进一步降低至 300 mg。如果血细胞减少症持续 4 周，则停用伊马替尼，直至 ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 且血小板计数 $\geq 20 \times 10^9/L$ ，然后以 300 mg 剂量重新开始治疗。
- 对于持续性中性粒细胞减少症患者，生长因子可以与伊马替尼联合使用。⁴
- 3-4 级贫血：² 检查网织红细胞计数、铁蛋白、铁饱和度、B12、叶酸并纠正营养不足（如果存在）。如果患者有症状，应予输血支持。

非血液学毒性

- 胆红素 $> 3 \times IULN$ 或肝转氨酶 $> 5 \times IULN$ ：暂停伊马替尼，直至胆红素 $< 1.5 \times IULN$ 且转氨酶水平 $< 2.5 \times IULN$ 。减少每日剂量（400-300 mg，600-400 mg 或 800-600 mg）重新开始伊马替尼给药。
- 严重肝毒性或严重液体潴留：暂停伊马替尼直至事件解决。根据事件严重程度，可以适当重新开始治疗。
- 中度肾功能不全（肌酐清除率 [CrCl] = 20-39 mL/min）患者接受的剂量为建议起始剂量减少 50%，如耐受则可加大后续剂量。对于轻度肾功能不全（CrCl = 40-59 mL/min）患者，不建议剂量大于 600 mg。对于中度肾功能不全患者，不建议剂量大于 400 mg。严重肾功能不全的患者应慎用伊马替尼。

具体干预措施

- 液体潴留（即胸腔积液、心包积液、浮肿、腹水）：利尿剂、支持治疗、减少剂量、中断或停药。考虑超声心动图检查左心室射血分数 (LVEF)。
- 胃肠道不适：随餐并用一大杯水冲服药物。
- 肌肉痉挛：补钙，汤力水。
- 皮疹：局部或全身性类固醇激素，减少剂量、中断或停药。

¹完整处方信息和血液或生化异常监测请参考包装说明书，见：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>。

²尽管促红细胞生成素有效，但 CMS 和 FDA 指南并不支持 ESA 用于骨髓恶性肿瘤。

³许多毒性为自限性；考虑后续重新递增剂量。

⁴Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Granulocyte-colony-stimulating factor (filgrastim) may overcome imatinib-induced neutropenia in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia. Cancer 2004;100(12):2592-2597.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



尼洛替尼毒性的管理¹

- 尼洛替尼可延长 QT 间期。尼洛替尼给药之前应定期监测低钾血症或低镁血症，如有则予以纠正。应行心电图 (ECG) 检查，以在基线、治疗开始后 7 天、此后定期以及任何剂量调整后监测 QTc。
- 据报道有接受尼洛替尼治疗的患者突然死亡。
- 避免同时使用已知会延长 QT 间期的药物和强效 CYP3A4 抑制剂。
- 患者在服药前 2 小时和服药后 1 小时应避免进食。

QT 间期延长

- ECG 检查 Qtc > 480 毫秒的：暂停给药。如果血清钾和镁水平低于正常值下限，则予以补充，使其达到正常范围。核查伴随用药。如果 QTcF < 450 毫秒且在基线上下 20 毫秒内，则在 2 周内以原剂量重新开始给药。如果 2 周后 QTcF 在 450 至 480 毫秒之间，则减少剂量 (400 mg 每天一次) 重新开始给药。降低剂量后，如果 QTcF 恢复至 > 480 毫秒，应停用尼洛替尼。任何调整剂量后，应在 7 天行 ECG 检查以监测 QTc。

剂量调整：

血液学毒性

- 慢性期或加速期，ANC < 1.0 x 10⁹/L 和/或血小板 < 50 x 10⁹/L：暂停尼洛替尼并监测血细胞计数。如果 ANC > 1.0 x 10⁹/L 且血小板 > 50 x 10⁹/L，则在 2 周内以原剂量重新开始治疗。如果血细胞计数持续降低超过 2 周，则剂量减少至 400 mg 每天一次。
- 对于持续性中性粒细胞减少症和血小板减少症患者，生长因子可以与尼洛替尼联合使用。
- 3-4 级贫血：² 检查网织红细胞计数、铁蛋白、铁饱和度、B12、叶酸并纠正营养不足 (如果存在)。如果患者有症状，应予输血支持。

非血液学毒性

- 血清脂肪酶、淀粉酶、胆红素或肝转氨酶升高 ≥3 级：暂停尼洛替尼并监测血清水平。如果血清水平恢复至 ≤ 1 级，则以 400 mg 每天一次剂量重新开始服用尼洛替尼。

肝功能不全：

- 考虑替代疗法。有关与肝功能不全相关的剂量调整，请参阅处方信息。

葡萄糖：

- 开始治疗之前评估葡萄糖水平，并根据临床指征监测治疗。

罕见但严重的毒性

- 周围动脉闭塞性疾病 (PAOD)：尼洛替尼与包括 PAOD 在内的血管不良事件风险增加有关，有心血管危险因素或有 PAOD 病史的患者应慎用。开始尼洛替尼治疗之前和治疗期间，应评估患者的 PAOD 病史和血管危险因素。如果确认 PAOD，则应永久停用尼洛替尼。

具体干预措施

- 皮疹：局部或全身性类固醇激素，减少剂量、中断或停药。

¹完整处方信息和血液或生化异常监测请参考包装说明书，见：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>。

²尽管促红细胞生成素有效，但 CMS 和 FDA 指南并不支持 ESA 用于骨髓恶性肿瘤。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

奥马西他辛毒性的管理¹

剂量调整:

血液学毒性

- 在诱导和初始维持周期期间应每周行全血细胞计数 (CBC) 检查。初始维持周期后，每 2 周一次或有临床指征时监测 CBC。ANC < 0.5 x 10⁹/L 或血小板计数 < 50 x 10⁹/L: 推迟下一周期，直至 ANC ≥ 1.0 x 10⁹/L 且血小板计数 ≥ 50 x 10⁹/L，并将下一周期给药天数缩短 2 天。

非血液学毒性

- 3 或 4 级高血糖症: 经常监测血糖水平，尤其是糖尿病患者或有糖尿病危险因素的患者。在血糖控制稳定之前，避免奥马西他辛用于控制不佳的糖尿病 (DM) 患者。
- 对症治疗其他有临床意义的非血液学毒性。中断和/或延迟奥马西他辛给药，直至毒性解决。

¹完整处方信息和血液或生化异常监测请参考包装说明书，见: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.

注: 所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

帕那替尼毒性的管理¹

- **血管闭塞：**帕那替尼治疗患者动脉和静脉血栓形成和闭塞的发生率很高，包括致命的心肌梗塞和卒中。监测血栓栓塞和血管闭塞的证据。发生血管闭塞时，立即中断或停止帕那替尼。
- **曾有帕那替尼治疗患者发生心力衰竭。**监测心脏功能。新发或心力衰竭恶化者，中断或停用帕那替尼。
- **肝毒性：**曾有帕那替尼治疗患者发生肝脏毒性、肝功能衰竭和死亡。监测治疗之前和治疗期间的肝功能。如果怀疑肝毒性，则中断帕那替尼给药。
- **心血管风险：**开始帕那替尼给药之前，确定并控制动脉粥样硬化的传统危险因素（例如 DM、高血压、高脂血症、吸烟、使用雌激素）。存在心血管危险因素的患者应转诊心脏病专家。如无禁忌症，考虑使用小剂量阿司匹林。
- **帕那替尼还与导致剂量改变（给药延迟或剂量减少）的 ≥ 3 级皮疹和胰腺炎相关。**

剂量

- 建议帕那替尼初始剂量为 45 mg 每天一次。但是，对于存在危险因素的患者，初始起始剂量 30 mg 可能更安全有效。一项随机临床试验正在对帕那替尼初始剂量低于 45 mg 的安全性和有效性进行评估。

剂量调整：

血液学毒性

- **ANC < 1.0 x 10⁹/L 或血小板 < 50 x 10⁹/L**
 - ▶ 初次发生：暂停帕那替尼直至 ANC ≥ 1.5 x 10⁹/L 且血小板 ≥ 75 x 10⁹/L，以 45 mg 初始剂量重新开始服药。
 - ▶ 第二次发生：暂停帕那替尼，直至 ANC ≥ 1.5 x 10⁹/L 且血小板 ≥ 75 x 10⁹/L，以 30 mg 重新开始给药。
 - ▶ 第三次发生：暂停帕那替尼，直至 ANC ≥ 1.5 x 10⁹/L 且血小板 ≥ 75 x 10⁹/L，以 15 mg 重新开始给药。
- 对于持续性中性粒细胞减少症和血小板减少症患者，生长因子可以与帕那替尼联合使用。
- **3-4 级贫血：² 检查网织红细胞计数、铁蛋白、铁饱和度、B12、叶酸并纠正营养不良（如果存在）。如果患者有症状，应予输血支持。**

非血液学毒性

- **肝脏转氨酶 > 3 x ULN (≥ 2 级)：**监测肝功能。暂停药物，直至血清水平 < 3 x IULN。恢复后以较低剂量重新开始给药（如果患者原剂量 45 mg，则降为 30 mg；如果患者原剂量 30 mg，则降为 15 mg）。如果患者原剂量为 15 mg，则停用帕那替尼。
- **AST 或 ALT ≥ 3 x ULN 且胆红素 > 2 x ULN、碱性磷酸酶 < 2 x ULN：**停用帕那替尼。

- **1 或 2 级血清脂肪酶升高（无症状）：**考虑中断给药或减少剂量。血清脂肪酶升高，3 或 4 级 (> 2 x IULN)（无症状）或无症状影像学胰腺炎：暂停药物直至血清水平 < 1.5 x ULN。恢复后以较低剂量重新开始给药（如果患者原剂量 45 mg，则降为 30 mg；如果患者原剂量 30 mg，则降为 15 mg）。如果患者原剂量为 15 mg，则停用帕那替尼。
- **胰腺炎（有症状），3 级：**暂停药物，直至血清脂肪酶水平 ≤ 1 级。恢复后以较低剂量重新开始给药（如果患者原剂量 45 mg，则降为 30 mg；如果患者原剂量 30 mg，则降为 15 mg）。如果患者原剂量为 15 mg，则停用帕那替尼。
- **4 级：**停用帕那替尼。

罕见但严重的毒性

- **出血：**临床试验中报道了出血事件。脑和胃肠道出血是最常见的严重出血事件。严重出血者中断给药。
- **心律失常：**告知患者应报告提示心率改变的体征和症状（晕厥、头晕、胸痛或心悸）。
- **肿瘤溶解综合征：**晚期 CML 患者开始使用帕那替尼进行治疗之前，应确保充足的水分并纠正高尿酸水平。

具体干预措施

- **发生液体潴留事件（即浮肿、腹水、胸膜和心包积液）时，**根据临床指征，通过中断给药、减少剂量或停用帕那替尼来控制。
- **高血压：**监测并处理血压升高。
- **皮疹：**局部或全身性类固醇激素，减少剂量、中断或停药。

¹完整处方信息和血液或生化异常监测请参考包装说明书，见：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>。

²尽管促红细胞生成素有效，但 CMS 和 FDA 指南并不支持 ESA 用于骨髓恶性肿瘤。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**最常用的药物和补品与 TKI 的药物相互作用^{1,2}**

药物与 TKI 的相互作用并不罕见。每次访视时均需详细记录用药史（包括草药补品），这一点始终很重要。

药品类别/药物	TKI 水平变化				
	博舒替尼	达沙替尼	伊马替尼	尼洛替尼	帕那替尼
质子泵抑制剂 (PPI) • 兰索拉唑 • 雷贝拉唑 • 埃索美拉唑 • 奥美拉唑 • 泮托拉唑	暴露量减少	暴露量减少	无重要相互作用	暴露量减少	暴露量略减少；监测
组胺 2 受体拮抗剂 (H2RAs) • 法莫替丁 • 雷尼替丁 • 尼扎替丁	暴露量减少；避免；如果绝对必要，考虑在服用博舒替尼后 ≥ 2 小时服用 H2RA，每天一次	暴露量减少；避免；如果绝对必要，考虑在服用达沙替尼后 ≥ 2 小时服用 H2RA，每天一次	无重要相互作用	暴露量减少 避免；如果绝对必要，考虑服用尼洛替尼 ≥ 2 小时后或 ≥ 10 小时前服用 H2RA，每天一次	无重要相互作用
抗酸剂	伴随用药时暴露量减少；服用博舒替尼之前至少 2 小时或之后至少 2 小时使用抗酸剂	伴随用药时暴露量减少；服用达沙替尼之前至少 2 小时或之后至少 2 小时使用抗酸剂	无重要相互作用	伴随用药时暴露量减少；服用尼洛替尼之前至少 2 小时或之后至少 2 小时使用抗酸剂	无重要相互作用
抗抑郁药 • 氟西汀 • 安非他酮 • 西酞普兰	暴露量略有增加；监测 QTc	暴露量略有增加；监测 QTc	暴露量略有增加；监测 QTc	因存在累积 QTc 延长风险，应避免使用（如果可能）	暴露量略有增加；监测
心血管药物 • 胺碘酮 • 地尔硫卓 • 维拉帕米	增加暴露量和心律失常风险；强烈考虑其他心脏药物或调整 TKI 剂量	增加暴露量和心律失常风险；强烈考虑其他心脏药物或调整 TKI 剂量	暴露量增加；强烈考虑其他心脏药物或调整 TKI 剂量	增加暴露量和心律失常风险；避免	暴露量增加；强烈考虑其他心脏药物或调整 TKI 剂量

[接下页](#)

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
 临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**最常用的药物和补品与 TKI 的药物相互作用^{1,2}**

药物与 TKI 的相互作用并不罕见。每次访视时均需详细记录用药史（包括草药补品），这一点始终很重要。

药品类别/药物	TKI 水平变化				
	博舒替尼	达沙替尼	伊马替尼	尼洛替尼	帕那替尼
抗感染药 • 唑类抗真菌药 ▶ 氟康唑 ≥ 200 mg ▶ 伏立康唑 ▶ 伊曲康唑 ▶ 泊沙康唑 ▶ 艾沙康唑 • 克拉霉素 • 泰利霉素 • 利托那韦	暴露量增加；强烈考虑其他抗感染药物或调整 TKI 剂量	暴露量增加；强烈考虑其他抗感染药物或调整 TKI 剂量	暴露量增加；强烈考虑其他抗感染药物或调整 TKI 剂量	暴露量增加；强烈考虑其他抗感染药物或调整 TKI 剂量	暴露量增加；强烈考虑其他抗感染药物或调整 TKI 剂量
抗感染药 • 氟喹诺酮类 ▶ 左氧氟沙星 ▶ 莫西沙星 ▶ 环丙沙星	QTc 监测	QTc 监测	无重要相互作用	禁忌	无重要相互作用
草药补品^{3,4} • 姜黄素（姜黄） • 银杏叶 • 绿茶提取物	暴露量增加；强烈考虑停用补品	暴露量增加；强烈考虑停用补品	暴露量增加；强烈考虑停用补品	暴露量增加；强烈考虑停用补品	暴露量增加；强烈考虑停用补品
草药补品^{3,4} • 圣约翰草	暴露量减少；避免	暴露量减少；避免	暴露量减少；避免	暴露量减少；避免	暴露量减少；避免

¹ 完整处方信息和药物相互作用请参考包装说明书，见：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>。

² van Leeuwen RW, van Gelder T, Mathijssen RH, et al. Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. Lancet Oncol 2014;15:e315-e326.

³ Zhang W, Lim LY. Effects of spice constituents on P-glycoprotein-mediated transport and CYP3A4-mediated metabolism in vitro. Drug Metab Dispos 2008;36:1283-1290.

⁴ Scott GN, Elmer GW. Update on natural product–drug interactions. Am J Health Syst Pharm 2002;59:339-347.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

NCCN 对证据和共识的分类

1 类	基于高水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
2A 类	基于低水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
2B 类	基于低水平证据，NCCN 基本认为此项治疗合理。
3 类	基于任何水平证据，NCCN 对此项治疗是否合理存在重大分歧。

所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

NCCN 优先使用分类

首选干预方法	若合适、可负担，则基于疗效、安全性和证据更优的干预方法。
推荐的其他干预方法	其他干预方法可能疗效较低、毒性更多，或依据的数据不太成熟；或者具有相似疗效，但费用明显较高。
某些情况下有助于诊断的检查	其他干预方法可能会用于选定的患者人群（根据推荐类型定义）。

所有建议均视为合理。



本讨论进行了更新以符合新近更新的算法。最近一次更新日期为 2018 年 8 月 1 日。

讨论

概述.....	MS-2
文献检索标准和指南更新方法.....	MS-2
诊断和检查 (CML-1).....	MS-2
附加评估.....	MS-3
CML 慢性期的管理	MS-4
CML 晚期的管理	MS-12
妊娠期间的 CML 管理.....	MS-14
CML 儿童的特殊注意事项.....	MS-15
参考文献.....	MS-28

讨论结果
尚在更新



概述

慢性粒细胞白血病 (CML) 占成人白血病的 15%。CML 发病中位年龄为 67 岁；但所有年龄段均可发生 (SEER 统计数据)。2019 年，美国预计将有 8,990 人确诊患有 CML，并将有 1,140 人死于该病。¹

CML 定义为骨髓增生性肿瘤 (MPN) 患者存在费城染色体 (Ph)。Ph 由 9 号和 22 号染色体相互易位 [t (9;22)] 产生 *BCR-ABL1* 融合基因所致；该融合基因的产物是一种具有酪氨酸激酶活性失调的蛋白质 (p210)，在 CML 的发病机制中发挥关键作用。² Ph 阳性急性淋巴细胞白血病 (ALL) 通常还会产生另一种融合蛋白 p190。仅 1% 的 CML 患者可检出 p190。³

CML 分为三个不同阶段 (慢性期、加速期和急变期)，通常在慢性期诊断。CML 慢性期 (CP-CML) 如不加治疗，最终将在 3 至 5 年内发展为晚期。⁴ 基因表达谱分析表明，CML 加速期 (AP-CML) 与 CML 急变期 (BP-CML) 之间的基因表达特征密切相关。大部分基因变化发生在 CP-CML 向 AP-CML 进展期间。⁵ CML 粒细胞巨噬细胞祖细胞中 β -连环蛋白信号通路激活 (增强了这些细胞的自我更新活性和白血病潜能) 也可能是进展为 BP-CML 的关键病理生物学事件。⁶

NCCN CML 指南对所有 CML 三个阶段 (慢性、加速或急变期) 的临床管理进行了讨论。对于所有 *BCR-ABL1* 阴性 MPN 患者，建议评估 NCCN MPN 指南中所述 CML 以外的疾病。

文献检索标准和指南更新方法

在更新此版本慢性髓细胞白血病 NCCN 指南®之前，使用以下搜索术语：慢性髓细胞白血病或慢性髓性白血病，对 PubMed 数据库进行电子检索，获取了前一指南更新之后发表的慢性髓系白血病的关键文献。之所以选择 PubMed 数据库，是因为它一直都是应用最广泛的医学文献资源，而且仅索引同行评审的生物医学文献。⁷

通过选择以英文发表的人体研究缩小检索结果范围。结果被限制为以下文章类型：临床试验，II 期；临床试验，III 期；临床试验，IV 期；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统性回顾；以及验证研究。

PubMed 检索获得 213 条引文，并检查其潜在的相关性。来自在本指南更新期间被专家组选作审阅的核心 PubMed 文献，以及视作与本指南相关的其他来源文献数据，均已纳入本版本的“讨论”章节。对于缺乏高水平证据的内容，其推荐基于专家组对低水平证据和专家意见的审核。

《NCCN 指南》编写和更新的全部详情请浏览 www.NCCN.org。

诊断和检查 (CML-1)

初步评估应包括病史和体检，包括脾脏触诊、全血细胞计数 (CBC) 及分类、化学特征和肝炎全套。建议进行骨髓穿刺和活检以进行形态学和细胞遗传学评估，行定量逆转录酶聚合酶链反应 (RT-PCR) 以确定基线是否存在可量化的 *BCR-ABL1* mRNA 转录本，从而确诊 CML。

应在初始检查时行骨髓细胞遗传学检查，以检测 Ph 阳性细胞 (ACA/Ph⁺) 中的其他染色体异常，也称为克隆性细胞遗传进化。⁸ 如果无法进行骨髓评估，则可以使用 *BCR* 和 *ABL1* 基因双探针，对外周血标本进行荧光原位杂交 (FISH)，以确认 CML 诊断。使用外周血进行间期 FISH，但其背景水平为 1%-5%，具体取决于检测时使用的特定探针。⁹ 高中期 FISH 更为敏感，一次最多可以分析 500 个分裂中期，但仅适用于骨髓中的分裂细胞。¹⁰ 双融合 FISH 假阳性率较低，并且可以检测 Ph 染色体的所有不同基因异位。¹¹

应在初始检查时进行定量 RT-PCR (qPCR) 以确定基线时是否存在可量化的 *BCR-ABL1* mRNA 转录本。通常使用外周血进行的 qPCR 是最灵敏的 *BCR-ABL1* mRNA 测定方法，它可以在 $\geq 100,000$ 个正常细胞背景下检出一个 CML 细胞。qPCR 结果可以有多种表达方式，例如 *BCR-ABL1* 转录



本数量与对照基因转录本数量之比。¹² 已提议通过三种对照基因 (*BCR*、*ABL1* 或 *GUSB*) 之一和较标准基线灵敏度降低至少 4 个对数的 qPCR 分析, 采用国际量表 (IS), 使不同实验室的 qPCR 分子学监测标准化。¹³ 近年来, IS 已成为表示 qPCR 值的黄金标准。有关使用 IS 进行 qPCR 监测的更多详细信息见 MS-9。

大约 30% 正常个体外周血也可检出极低水平 *BCR-ABL1* 转录本 (在 10⁸ 个外周血白细胞中有 1-10 个), 且健康个体 *BCR-ABL1* 转录本的发生率随年龄增长而增加。^{14,15} 不建议使用酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 治疗, 因为这些人患 CML 的风险极低。

克隆性细胞遗传进化

ACA/Ph⁺ 的预后意义与特定染色体异常以及加速期的其他特征有关。¹⁶⁻²⁰ 诊断时存在“主要通路”ACA/Ph⁺ (8 三体、17q 等臂染色体、第二 Ph 和 19 三体) 可能会对生存和疾病进展为加速期或急变期产生不利的预后影响。²¹⁻²³ 但是, 在最近的一项分析中, 对前瞻性研究中接受 TKI 治疗的 CP-CML (有或无 ACA) 患者结果进行了评估, 结果表明诊断时存在 ACA/Ph⁺ 与预后不良无关。²⁴ 应仔细观察诊断时存在 ACA/Ph⁺ 的患者以了解治疗失败的证据。

伊马替尼治疗过程中, 也有一小部分患者报告了 Ph 阴性细胞的克隆性细胞遗传进化。²⁵⁻³⁰ 最常见的异常包括 8 三体和 Y 染色体缺失。先前的工作表明, Ph 阴性 CML 伴克隆进化的总体预后良好, 取决于对伊马替尼治疗的反应。²⁹ 然而, 最近, 接受各种 TKI 治疗的 CP-CML 患者存在染色体异常 (除 Y 染色体丢失外) 与存活率下降有关, 表明需要进行更密切随访, 直到获得确切数据为止。³¹ 曾有 7 单体患者进展为骨髓增生异常综合症 (MDS) 和急性髓性白血病 (AML) 的报告。^{32,33}

附加评估

CML 慢性期 (CML-1)

对于诊断为 CP-CML 的患者, 建议在开始 TKI 治疗之前使用 Sokal 或 Hasford (Euro) 评分系统确定风险评分。在评估 TKI 的临床试验中, 使用 Sokal 和 Euro 评分系统将患者分为三个风险组 (低危、中危和高危) (CML-A)^{34,35}。Sokal 评分基于患者年龄、脾脏大小、血小板计数和外周血中原始细胞百分数。³⁴ Euro 评分除了与 Sokal 评分中相同的临床变量之外, 还包括外周血嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞。³⁵

欧洲治疗和结果研究 (EUTOS) 评分仅基于血液嗜碱性粒细胞百分数和脾脏大小。EUTOS 评分的预测价值在 2060 例接受基于伊马替尼方案作为一线治疗研究的患者队列中得到了验证。³⁶ 在预测 18 个月实现完全细胞遗传学反应 (CCyR) 和 5 年无进展生存期 (PFS) 的可能性时, EUTOS 评分优于 Sokal 和 Euro 评分。但是, 其他研究者尚未在后续研究中确认 EUTOS 评分的预测价值, 因此需要进行其他研究以验证 EUTOS 评分。³⁷⁻³⁹

晚期 CML (CML-1)

如果考虑异基因造血干细胞移植 (HCT), 建议晚期 CML 患者进行流式细胞检查以确定细胞谱系、突变分析和人白细胞抗原 (HLA) 检测。向 AP-CML 和 BP-CML 逐步发展的过程中出现一系列临床特征 (发热、骨痛、脾脏大小)、细胞遗传学变化和原始细胞计数。

仅由克隆性细胞遗传进化定义的 AP-CML 较由克隆性细胞遗传进化伴其他进展特征定义的 AP-CML 预后好。^{21,40} 评估 TKI 疗效的临床试验中使用改良的 MD 安德森癌症中心 AP-CML 标准 (外周血或骨髓原始细胞 15% 且 < 30%, 外周血原始细胞和早幼粒细胞 ≥ 30% 或更多, 外周血或骨髓嗜碱性粒细胞 ≥ 20%, 血小板计数 ≤ 100 x 10⁹/L 且与治疗无关, 以及 Ph⁺ 细胞的克隆性细胞遗传学进化) (CML-B)。⁴¹ 修订的 2016 年 WHO AP-CML



诊断标准包括 TKI “临时” 反应标准以及血液学和细胞遗传学标准。⁴² 需要在前瞻性临床试验中对这些诊断标准进行验证。

国际骨髓移植注册机构 (IBMTR) 的标准将急变期定义为血液、骨髓或两者同时存在原始细胞 $\geq 30\%$ ，或存在髓外疾病 (CML-B)。⁴³ IBMTR 用于促成 TKI 批准的大多数临床试验，并与这些研究得出的预后系统完美一致。某些报告可能包含 WHO 诊断标准（外周血或骨髓中原始细胞 $\geq 20\%$ ，髓外原始细胞增生，以及骨髓活检可见原始细胞较大的局灶或集聚）。⁴²

CML 慢性期的管理

主要治疗 (CML-2)

新诊断 CP-CML 患者接受一线 TKI 治疗的 III 期随机临床研究的长期疗效数据汇总见 [表 1](#)。⁴⁴⁻⁴⁷ 综上所述，1) 所有 TKI 对新诊断的 CP-CML 都非常有效，其长期总生存率 (OS) 与年龄匹配的对照者相似。2) 与伊马替尼相比，第二代 TKI 更快实现细胞遗传学和分子学反应，较少进展为晚期 CML；3) 然而，在随机临床试验中，伊马替尼和第二代 TKI（达沙替尼、尼洛替尼和博舒替尼）的 OS 无差异。

特定患者的一线 TKI（博舒替尼、达沙替尼、伊马替尼或尼洛替尼）治疗选择应基于风险评分、TKI 毒性特征、患者年龄、对治疗的耐受性以及是否存在合并症。不再建议将异基因 HCT 作为 CP-CML 患者的一线治疗选择。

鉴于最近数据表明第二代 TKI 对新诊断 CP-CML 疗效优越，因此不建议将伊马替尼 800 mg 作为初始治疗。评估大剂量伊马替尼作为 CP-CML 一线治疗的随机 III 期研究数据表明，虽然伊马替尼 800 mg 治疗早期反应有所改善，但任何这些研究中，其疾病进展率均不低于伊马替尼 400 mg ([表 2](#))。⁴⁸⁻⁵⁰ 在所有研究中，伊马替尼 800 mg 因 3 级或 4 级不良事件导

致中断给药、减少剂量或停药的发生率更高。然而，实际上可以耐受较大剂量伊马替尼的患者，其缓解率较接受标准剂量伊马替尼治疗患者高。

在前瞻性研究中，对伊马替尼 800 mg 每天一次给药进行了评估，发现考虑到实际给药的剂量强度，因为毒性增加，剂量不得不降至每天约 600 mg。⁴⁸⁻⁵⁰ 此外，法国 SPIRIT 试验还报告，伊马替尼 600 mg 每天一次治疗患者的主要分子学反应 (MMR) 较 400 mg 每天一次治疗者高。⁵¹ 这些数据表明，伊马替尼 600 mg 每天一次可能比 400 mg 更接近最佳剂量。

选择一线治疗的临床注意事项

风险分层

伊马替尼（400 mg 每天一次）和第二代 TKI（达沙替尼 [100 mg 每天一次]、尼洛替尼 [300 mg 每天两次] 和博舒替尼 [400 mg 每天一次]）都是所有风险评分 CP-CML 患者一线 TKI 治疗的合适选择。⁴⁴⁻⁴⁷

中危或高危评分患者更多见疾病进展，而 CP-CML 患者接受 TKI 治疗的主要目标是防止疾病进展为 AP-CML 或 BP-CML。第二代 TKI 疾病进展的风险较伊马替尼低，因此是中危或高危 Sokal 或 Euro 评分的患者的首选。

在所有风险评分的 CP-CML 患者中，第二代 TKI 还可更快实现分子学反应，达到深层分子学反应率也更高 (MMR [$\leq 0.1\%$ BCR-ABL1 IS] 和 MR4.5 [$\leq 0.0032\%$ BCR-ABL1 IsS]) ([表 3](#))，可能有助于随后选择停止 TKI 治疗。⁴⁵⁻⁴⁷ 因此，对于较年轻患者，尤其是女性，第二代 TKI 可能比伊马替尼更受青睐，因为其可实现更深层、更快速的分子学反应，可能有利于最终因生育目的停止 TKI 治疗。伊马替尼可能是共病尤其是心血管疾病老年患者的首选。

毒性特征

所有 TKI 的耐受性均很好。由于博舒替尼、达沙替尼和尼洛替尼在前期治疗中疗效良好，因此其潜在毒性特征的差异可能会有助于选择这些 TKI 其

中任一种作为初始治疗。对于有肺部疾病史或被认为有发生胸腔积液风险的患者，尼洛替尼或博舒替尼可能是首选。有心律不齐、心脏病、胰腺炎或高血糖病史的患者可能首选达沙替尼或博舒替尼。

III 期随机研究中报告的 CP-CML 患者接受一线 TKI 治疗发生的不良事件讨论如下，汇总见表 4。TKI 治疗相关毒性的管理参见 CML-F。

伊马替尼

慢性疲劳（主要与肌肉骨骼疼痛和肌肉痉挛有关）是降低生活质量的主要因素。⁵² 已发现少数患者有低磷血症和骨矿物质密度降低，表明服用伊马替尼的患者应考虑监测骨骼健康。^{53,54} 据报告皮肤色素减退也是伊马替尼的副作用，停药或减少剂量后可逆。^{55,56}

达沙替尼

在 DASISION 研究中，达沙替尼 3/4 级血液学毒性（贫血、中性粒细胞减少症和血小板减少症）的发生率高于伊马替尼。伊马替尼更常发生非血液学不良事件，例如肌肉痉挛、周围水肿和低磷血症。达沙替尼和伊马替尼组分别有 16% 和 7% 的患者因药物相关不良事件停止治疗。达沙替尼还对血小板聚集有显著但可逆的抑制作用，这可能导致某些患者出血，尤其是伴有血小板减少症时。⁵⁷

达沙替尼胸腔积液 (28%) 较伊马替尼 (< 1%) 常见。⁴⁵ 达沙替尼 100 mg 每天一次治疗的胸腔积液发生率明显低于 70 mg 每天两次。⁵⁸ 既往有心脏病史、高血压的患者以及接受达沙替尼 70 mg 每天两次的患者，其发生胸腔积液的风险增加。对于存在胸腔积液风险的患者，必须进行严密监测并及时干预。

据报道，可逆性肺动脉高压是达沙替尼的一种罕见但严重的副作用。^{59,60} DASISION 研究中，达沙替尼治疗患者有 5% 报告肺动脉高压，而伊马替尼治疗患者仅不足 1% 报告。⁴⁵ 建议在开始使用达沙替尼之前和治疗期间

对潜在心肺疾病的体征和症状进行评估。如果确诊肺动脉高压，则必须永久停用达沙替尼。

对于 CP-CML 患者，达沙替尼的建议起始剂量为 100 mg 每天一次。来自少数患者的有限数据表明，达沙替尼较低剂量可能具有相似疗效。^{61,62} 标准剂量达沙替尼治疗中断并以小剂量达沙替尼 40 mg 每天两次重新开始给药，可使所有肺部并发症解决且无复发。⁶³ 但尚未在随机临床试验中确定最小有效剂量。对于达沙替尼 100 mg 每天一次临床显著不耐受的患者，应考虑重新开始达沙替尼 50 mg（特定患者给予 20 mg 并密切监测），以免出现严重不良事件（例如胸腔积液、骨髓抑制）并因此需要停用达沙替尼。

尼洛替尼

ENESTnd 研究中，伊马替尼治疗患者非血液学不良事件（如恶心、腹泻、呕吐、肌肉痉挛和任何程度的外周水肿）发生率更高。相反，尼洛替尼治疗患者皮疹和头痛发生率更高。伊马替尼组 3 级或 4 级中性粒细胞减少症更为常见，而两组血小板减少症和贫血相似。与伊马替尼相比，尼洛替尼更多发生电解质异常和脂肪酶、葡萄糖和胆红素升高。有胰腺炎病史的患者，其血清脂肪酶升高风险可能更高。尼洛替尼 300 mg 每天两次组和伊马替尼组导致停药的不良事件总发生率相当，分别为 12% 和 14%，而尼洛替尼 400 mg 每天两次组 (20%) 略高。

尼洛替尼标签上有黑框警告，提示存在 QT 间期延长的风险，据报道，曾有接受尼洛替尼的患者突发心源性死亡。可通过减少剂量控制 QT 间期延长。开始使用尼洛替尼治疗之前，应纠正电解质异常，并应定期监测电解质。应避免延长 QT 间期的药物。应在基线、尼洛替尼开始治疗后 7 天、此后定期并在进行任何剂量调整后行心电图 (ECG) 检查以监测 QT 间期。存在心血管危险因素的患者应转诊心脏病专家。



尼洛替尼与周围动脉闭塞性疾病 (PAOD) 的风险增加有关。⁶⁴⁻⁶⁶ 在开始尼洛替尼治疗之前和治疗期间应评估患者是否存在 PAOD 和血管危险因素。如果确认 PAOD, 则应永久停用尼洛替尼。

博舒替尼

BFORE 研究中, 博舒替尼组腹泻、丙氨酸转氨酶 (ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (AST) 升高更为常见, 而伊马替尼组肌肉痉挛和周围水肿更为常见。博舒替尼组 3/4 级血小板减少症较多, 伊马替尼组 3/4 级中性粒细胞减少症较多。两组 3/4 级贫血相似。博舒替尼组和伊马替尼组因药物相关性不良事件中中止治疗的患者分别为 14% 和 11%。ALT 升高 [5%] 和 AST 升高 [2%] 是导致博舒替尼组停药的最常见不良事件。但是, 研究期间无肝脏毒性相关的死亡病例。

TKI 疗法血液学毒性的管理

发生血细胞减少症 (贫血、中性粒细胞减少症和血小板减少症) 时, 应暂停 TKI 治疗并调整剂量。完整处方信息请参阅 www.fda.gov 包装说明, 以了解特定 TKI 治疗的建议剂量调整。

建议 3-4 级贫血患者进行网织红细胞计数、铁蛋白、铁饱和度、维生素 B12 和叶酸评估并纠正营养缺乏症 (如果存在)。有症状的患者应予红细胞输注。对于中性粒细胞减少症患者, 髓系生长因子可以与 TKI 联合使用。^{67,68} 促红细胞生成素 (ESA) 的使用不会影响生存或细胞遗传学反应率, 但与 CP-CML 患者血栓形成率较高相关。⁶⁹ 美国医疗保险和医疗补助服务中心 (CMS) 和 FDA 的最新指南均不支持 ESA 用于骨髓恶性肿瘤患者。

TKI 治疗反应的监测

TKI 治疗反应取决于血液学检查 (外周血计数正常)、细胞遗传学 (骨髓细胞遗传学显示 Ph 阳性细胞减少) 和分子学反应 (qPCR 显示 *BCR-ABL1*

嵌合 mRNA 减少)。血液学、细胞遗传学和分子学反应标准总结见 [CML-D](#)。

常规骨髓细胞遗传学是监测细胞遗传学反应的标准方法, 而临床试验反应分析通常是基于常规骨髓细胞遗传学检查。如果常规骨髓细胞遗传学显示无可分析的分裂中期, 则可通过 FISH 评估细胞遗传学反应, 但其假阳性率为 1% 至 10%。^{70,71} 尽管一些研究者报告分裂中期 FISH 可用于监测 CCyR, 但尚未根据 FISH 分析确定 TKI 治疗失败的终点。^{72,73} 专家组认为, 对 FISH 的研究尚不足以监测 TKI 治疗反应。因此, 如果常规细胞遗传学或 qPCR 可用, 一般不建议使用 FISH 监测反应。

qPCR 是唯一能够在患者达到 CCyR 后监测反应的工具, 因为 *BCR-ABL1* 转录本通常在实现 CCyR 之后仍可检出。qPCR 的主要优点是外周血和骨髓结果之间的相关性很强, 因此可以进行分子学监测而无需骨髓穿刺。^{74,75}

采用国际量表使分子学监测标准化

IS 中, 标准化基线 (定义为 IRIS 试验中治疗的 30 例患者的 *BCR-ABL1* 转录本平均表达) 设置为 100%。分子学反应表示以较 100% 的对数减少表示。例如, 减少 ≥ 3 个对数 ($\leq 0.1\%$ *BCR-ABL1* IS) 称为 MMR 或 MR3.0。^{13,76,77} 减少 2 个对数通常与 CCyR ($\leq 1\%$ *BCR-ABL1* IS) 相关。

qPCR 测定的灵敏度不仅取决于测定的性能, 还取决于给定样品的质量。因此, 应放弃认为术语“完全分子学反应”表示 *BCR-ABL1* 转录本无法检出 (qPCR 阴性), 因为它可能因样品质量不同而表示完全不同的反应水平。实验室可以使用各自的测定法, 但是应通过使用实验室特定的转换因子 (CF) 将该实验室中得到的 *BCR-ABL1* 转录本结果转换为 IS。^{13,78}

对 TKI 治疗反应的监测建议

qPCR (IS) 是监测 TKI 治疗反应的首选方法。建议将 qPCR 测定法的灵敏度从标准基线降低 ≥ 4.5 个对数, 以测量 *BCR-ABL1* 转录本 ([CML-C](#))。对



于因治疗期间持续血细胞减少症或无法解释的血细胞计数下降、骨髓抑制期延长并可能无法完全实现血液学反应 (CHR) 的患者, 需要行骨髓细胞遗传学检查以确认 TKI 治疗反应并排除其他病理因素, 例如 MDS 或除 Ph 以外还存在其他染色体异常。

对于所有开始 TKI 治疗的患者, 建议每 3 个月使用 qPCR (IS) 进行监测, 包括在 3、6 和 12 个月达到反应里程碑的患者 (3 和 6 个月时 $\leq 10\%$ *BCR-ABL1* IS, 12 个月时 $\leq 1\%$ *BCR-ABL1* IS, > 12 个月时 $\leq 0.1\%$ *BCR-ABL1* IS)。达到 CCyR ($\leq 1\%$ *BCR-ABL1* IS) 后, 建议每 3 个月进行一次分子学监测, 持续 2 年, 此后每 3 至 6 个月进行分子学监测。

通过 qPCR (IS) 进行频繁分子监测有助于在治疗期间早期识别对 TKI 治疗的不依从性。⁷⁹ 由于坚持 TKI 治疗可带来更好的临床效果, 因此, 如果对实现 CCyR 后患者是否坚持 TKI 治疗存在顾虑, 则必须进行频繁分子学监测。对于达到深层分子学反应 (MMR 及更好) 且坚持 TKI 治疗的患者, 尽管分子学监测最佳频率尚不清楚, 但可以降低监测频率。

细胞遗传学和分子学反应的预后意义

无论使用何种 TKI, 一线 TKI 治疗后的早期分子学反应 (3 和 6 个月时 $\leq 10\%$ *BCR-ABL1* IS) 已成为长期 PFS 和 OS 良好的有效预后指标 (表 5)。^{45,46,50,80} 一些报告表明, 3 个月时早期分子学反应的预后价值较高, 并支持基于 3 个月 *BCR-ABL1* 转录水平进行早期干预。^{81,82} 然而, 其他研究在 3 个月 *BCR-ABL1* 转录水平的预测价值方面得到了部分矛盾的结果。⁸³ 从实践的角度出发, 在临床环境中考虑这些数据点很重要。例如, 如果 *BCR-ABL1* 转录本水平略高于 10% 临界值 (3 个月时为 11%), 则在考虑对治疗策略进行重大变更之前, 应在 6 个月时重新评估。

最近有研究表明 *BCR-ABL1* 转录本的下降速率与长期反应相关。⁸⁴⁻⁸⁶ 对于伊马替尼治疗 3 个月后 *BCR-ABL1* IS $>10\%$ 的患者, *BCR-ABL1* 下降较快

(*BCR-ABL1* 减半时间 < 76 天) 患者的结局优于下降较慢的患者 (4 年 PFS 率分别为 92% 和 63%)。⁸⁴ 在德国 CML IV 研究中, 伊马替尼治疗 3 个月时 *BCR-ABL1* 转录本不能达到半对数下降与疾病进展风险较高相关。⁸⁵ D-First 研究的结果还表明, 对于接受达沙替尼治疗的患者, *BCR-ABL1* 减半时间 ≤ 14 天是预测 12 个月达到 MMR 及 18 个月达到深层分子学反应 (*BCR-ABL1* $< 0.01\%$ IS) 的显著预测指标。⁸⁶

一线 TKI 治疗后 12 个月内达到 CCyR ($\leq 1\%$ *BCR-ABL1* IS) 是长期生存的预后指标。^{87,88} IRIS 研究中, 6 个月时达到 CCyR 的患者, 其 6 年 PFS 估计为 97%, 而 6 个月时未达到细胞遗传学反应的患者则为 80%。⁸⁷ 对接接受伊马替尼或第二代 TKI 治疗的新诊断 CP-CML 患者进行了分析, 结果表明, 12 个月时达到 CCyR 的患者, 其 3 年 EFS 和 OS 率分别为 98% 和 99%, 而未达到 CCyR 者分别为 67% 和 94%。⁸⁸

已在几项研究中对一线伊马替尼治疗后 MMR ($\leq 0.1\%$ *BCR-ABL1* IS) 的预后意义进行了评估。^{74,89-93} 所有这些研究中, 均是在多个时间点针对不同的结果度量进行了分析, 但未能针对多个比较进行调整, 从而降低了结论的有效性。这些研究得出结论, 在预测长期 PFS 和 OS 方面, MMR 略优于 CCyR。但是, 随着随访时间延长, CCyR 成为 MMR 的更强指标。对于接受达沙替尼或尼洛替尼一线治疗后处于稳定 CCyR 的患者, 达到 MMR 也并非长期结局的重要预后指标。^{94,95} 这些结果表明, MMR 对已实现 CCyR 的患者可能并无预后意义, 实现 CCyR 但未达到 MMR 也不被视为治疗失败。然而, 12 个月时达到 MMR (0.1% *BCR-ABL1* IS) 者, 后续疾病进展的可能性极低, 实现深层分子学反应的可能性很高 (MR4.0; $\leq 0.01\%$ *BCR-ABL1* IS), 这可能有助于停用 TKI 治疗。对于 TKI 治疗 ≥ 3 年且 MMR 或 MR4.0 稳定 ≥ 12 个月的患者, 也已证明 TKI 降阶梯是可行的。⁹⁶



一线 TKI 治疗后的反应里程碑 (CML-3)

TKI 治疗目标是在一线 TKI 治疗后 12 个月内达到 CCyR ($\leq 1\%$ BCR-ABL1 IS)，并防止疾病进展为 AP-CML 或 BP-CML。该指南强调，在对治疗策略进行重大改变之前，必须在临床背景下解释是否达到了反应里程碑。

专家组将一线 TKI 治疗后 3 个月和 6 个月时 $\leq 10\%$ BCR-ABL1 IS 和 12 个月和 15 个月时 $\leq 1\%$ BCR-ABL1 IS 作为反应里程碑。达到这些反应里程碑的患者被视为患 TKI 敏感疾病，建议该组患者每 3 个月继续服用相同剂量 TKI 并通过 qPCR (IS) 评估 BCR-ABL1 转录本。

对于 3 个月时 $> 10\%$ BCR-ABL1 IS 且 12 个月时 $> 1\%$ BCR-ABL1 IS 的患者，应进行临床判断，考虑依从性问题（鉴于开始治疗时的药物毒性，这很常见）、BCR-ABL1 的下降速率（越快越好）以及 BCR-ABL1 值与截止值的差距。虽然如此，3 个月时未达到 $\leq 10\%$ BCR-ABL1 IS 或 12 个月时未达到 $\leq 1\%$ BCR-ABL1 IS 与疾病进展风险较高有关。3 个月时 $> 10\%$ BCR-ABL1 或 12 个月时 $> 1\%$ BCR-ABL1 的患者可以再继续服用相同剂量达沙替尼或尼洛替尼或博舒替尼 3 个月。应考虑异基因 HCT 的突变分析和评估。应考虑骨髓细胞遗传学评估 3 个月时的 MCyR 或 12 个月时的 CCyR。

≥ 6 个月时 $> 10\%$ BCR-ABL1 IS 的患者和 15 个月时 $> 1\%$ BCR-ABL1 IS 的患者被视为患 TKI 耐药性疾病。建议进行异基因 HCT 评估（即与移植专家进行讨论，其中可能包括 HLA 检测）。如下所述，应考虑其他治疗方案。

二线治疗

二线 TKI 治疗 CP-CML 的 II/III 期长期疗效数据汇总见 [表 6](#)。⁹⁷⁻¹⁰⁰

据报道，达沙替尼或尼洛替尼二线 TKI 治疗后的早期分子学反应（3 和 6 个月时 $\leq 10\%$ BCR-ABL1 IS）是 OS 和 PFS 的预后指标（[表 7](#)）。对于

二线和其后 TKI 治疗后 3、6 或 12 个月内未达到细胞遗传学或分子学反应的患者，如果认为符合条件，则应考虑采用替代疗法或异基因 HCT。

对伊马替尼反应不足患者的治疗

建议对伊马替尼 400 mg 每天一次耐药的患者改用其他 TKI。达沙替尼、尼洛替尼和博舒替尼对多种对伊马替尼耐药的 BCR-ABL1 激酶结构域突变（T315I 除外）均具有活性，是不能耐受伊马替尼的 CP-CML 或对伊马替尼耐药的 CP-CML 患者的有效治疗选择。⁹⁷⁻⁹⁹

已证实伊马替尼剂量逐渐增加至 800 mg/天 可以克服某些主要耐药性，对于以伊马替尼 400 mg/天剂量实现细胞遗传学反应但发生细胞遗传学复发的患者尤其有效，尽管反应持续时间通常较短。¹⁰¹⁻¹⁰⁴ 但是，血液学衰竭的患者或从未因伊马替尼 400 mg/天达到细胞遗传学缓解的患者不太可能受益。现已证实，对伊马替尼 400 mg 反应不足的患者，在改用尼洛替尼后，其细胞遗传学和分子学反应率高于伊马替尼剂量递增。^{105,106} TIDEL-II 研究中，伊马替尼 400 mg 治疗 3 个月后 $> 10\%$ BCR-ABL1 IS 且直接换用尼洛替尼的患者队列，其 12 个月（而非 24 个月时）MMR 和 CMR 发生率高于改用尼洛替尼之前接受伊马替尼剂量递增的患者队列。¹⁰⁵ 尽管已经证实伊马替尼剂量递增对非 MMR 的 CCyR 患者有益，但尚无随机研究表明改变治疗方法可以改善该组患者的 PFS 或 EFS。^{107,108}

对达沙替尼、尼洛替尼或博舒替尼反应不足患者的治疗

对达沙替尼、尼洛替尼或博舒替尼耐药的患者，可以考虑在二线治疗中改用其他 TKI（伊马替尼除外）。但是，无明确证据支持改用其他 TKI 治疗可改善该组患者的长期临床疗效。

对于携带 T315I 突变的患者以及对几种 TKI 无反应的疾病患者，可选择帕那替尼。¹⁰⁰ 评估博舒替尼或帕那替尼对经治 CP-CML 患者的 II/III 期研究的长期疗效数据汇总见 [表 6](#)。

PACE 试验中，分别有 31% 和 6% 的患者发生严重动脉闭塞事件（心血管、脑血管和外周血管）和静脉血栓栓塞事件。¹⁰⁰ 据报道，分别有 16%、13% 和 14% 的患者发生心血管闭塞、脑血管闭塞和周围动脉闭塞事件。帕那替尼标签上有黑框警告，提示血管闭塞、心力衰竭和肝毒性。在开始帕那替尼治疗之前，应确定并控制心血管危险因素（例如糖尿病、高血压、高血脂、吸烟、使用雌激素）。应监测患者有无高血压、动脉闭塞或血栓栓塞事件的证据以及心功能降低。对于血管闭塞和新发或恶化的心力衰竭，应立即中断或停止帕那替尼治疗。存在心血管危险因素的患者应转诊心脏病专家。

建议帕那替尼初始剂量为 45 mg 每天一次。帕那替尼剂量强度高与不良事件风险增加显著相关。¹⁰⁹ 因此，对不良事件进行治疗时，可能需要调整剂量。在一项 PACE 试验的事后分析中，评估了剂量调整和剂量强度对 CP-CML 患者预后的临床影响，较低剂量水平下观察到实质性反应，并且无论是否减少剂量，MCyR 和 MMR 的维持率都很高。¹⁰⁰ 因此，对于存在心血管危险因素的患者，初始剂量 30 mg 可能更为安全有效。正在一项随机临床试验中对帕那替尼初始剂量低于 45 mg 的安全性和有效性进行评估。

对于携带 T315I 突变的患者和对 ≥ 2 种 TKI 耐药的 CML 患者，奥马西他辛是一种选择。¹¹⁰⁻¹¹² CML 202 研究中，在 62 例携带 T315I 及 CP-CML 对之前 TKI 治疗耐药的评估患者中，分别有 23%、16% 和 17% 的患者达到 MCyR、CCyR 和 MMR，61% 的患者 T315I 克隆降至检测限以下。¹¹⁰ 中位随访约 19 个月，中位 PFS 为 8 个月，中位 OS 未达到。在 46 例对 ≥ 2 种 TKI 耐药的 CP-CML 患者队列中（CML 203 研究），分别有 22% 和 4% 达到 MCyR 和 CCyR。中位 PFS 和 OS 分别为 7 个月和 30 个月。¹¹¹ 奥马西他辛的毒性特征可接受，最常见的 3/4 级不良事件为血小板减少症（67%）、中性粒细胞减少症（47%）和贫血（37%）。¹¹²

选择二线治疗的临床注意事项

在开始二线 TKI 治疗之前，建议进行 BCR-ABL 激酶域突变分析（见下文），评估药物相互作用和对治疗的依从性。

药物相互作用

博舒替尼、达沙替尼、伊马替尼和尼洛替尼在肝脏中被细胞色素 P450 (CYP) 酶代谢。CYP3A4 或 CYP3A5 诱导剂可能会降低 TKIs 的治疗性血浆浓度，而 CYP3A4 抑制剂和被 CYP3A4 或 CYP3A5 酶代谢的药物可能会导致 TKIs 的血浆水平升高。¹¹³ 此外，伊马替尼也是 CYP2D6 和 CYP2C9 同工酶的弱抑制剂，尼洛替尼是 CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 和 UGT1A1 的竞争性抑制剂，可能会使被这些酶清除的药物的血浆浓度增加。

伴随使用被这些酶代谢的药物需要谨慎，应探索适当的替代方法以优化治疗效果。如果不能避免伴随用药，应考虑调整剂量。

不建议接受达沙替尼的患者伴随使用 H2 受体阻滞剂或质子泵抑制剂 (PPI)。如果无法避免使用，应在下一次达沙替尼服药前 12 小时给药。不建议接受博舒替尼的患者同时使用 PPI。应该考虑使用短效抗酸剂或 H2 阻滞剂，而非 PPI。

治疗依从性

治疗中断和不坚持治疗可能导致不良临床结果。¹¹⁴⁻¹¹⁶ ADAGIO 研究中，不坚持依马替尼治疗导致反应较差。次最佳反应患者漏服伊马替尼剂量（23%）远远多于最佳反应患者（7%）。¹¹⁴ 已确定对伊马替尼治疗的依从性是标准剂量伊马替尼治疗实现完全分子学反应 (CMR) 的唯一独立预测指标。¹¹⁵ 也已确定对伊马替尼治疗的依从性差是促进细胞遗传学复发和伊马替尼治疗失败的最重要因素。¹¹⁶ 依从性 ≤ 85% 的患者在 2 年时失去 CCyR 的可能性较依从性 > 85% 的患者高（分别为 27% 和 2%）。据报道，伊马替尼



治疗失败后接受达沙替尼和尼洛替尼治疗的患者对治疗的依从性也很差。^{117,118}

对患者进行治疗依从性教育并对患者依从性进行密切监测，对于实现最佳反应至关重要。在相当大一部分发生 TKI 诱导毒性的患者中，已观察到剂量反应远低于其确定最大耐受剂量。¹¹⁹ 有医学指征时短暂停药或减少剂量可能不会对疾病控制或其他结果产生负面影响。充分和适当管理副作用并安排适当随访检查以审查副作用，可能有助于改善患者对治疗的依从性。¹²⁰ 对于某些发生急性 3/4 级非血液学毒性的患者，或发生低级别、慢性和持续性不良事件且无法通过适当支持治疗措施控制的患者，因不耐受而改用其他 TKI 可能是有益的。¹²¹

对 TKI 治疗耐药

药物转运蛋白表达异常¹²²⁻¹²⁴和 TKI 与血浆蛋白的结合¹²⁵⁻¹²⁷可能通过改变细胞内和血浆 TKI 的浓度而导致原发性耐药。监测伊马替尼血浆水平可能有助于确定患者对治疗的依从性。但是，尚无数据支持基于血浆伊马替尼水平改变治疗会影响治疗效果。据报道，治疗前有机阳离子转运蛋白 1 (OCT1) 水平是对伊马替尼反应的最有力预测指标。¹²⁸ 另一方面，达沙替尼或尼洛替尼的细胞摄取似乎与 OCT1 表达无关，表明对于 hOCT1 表达低的患者，达沙替尼或尼洛替尼的治疗效果优于伊马替尼。¹²⁹⁻¹³²

BCR-ABL 激酶结构域突变分析

BCR-ABL1 激酶结构域点突变是对 TKI 治疗继发性耐药的常见机制，并与预后不良和疾病进展风险较高相关。¹³³⁻¹³⁸ 在 BCR-ABL1 激酶结构域突变中，T315I 突变导致对伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼和博舒替尼完全耐药。^{139,140}

F317L 和 V299L 突变对达沙替尼耐药，而 Y253H、E255K/V 和 F359V/C 突变对尼洛替尼耐药。¹⁴¹⁻¹⁴⁴ E255K/V、F359C/V、Y253H 和 T315I 突变最常与疾病进展和复发相关。¹⁴⁴ 已证明博舒替尼对达沙替尼 (F317L) 和尼

洛替尼 (Y253H、E255K/V 和 F359C/I/V) 耐药的 BCR-ABL1 突变患者具有活性。⁹⁹ T315I、G250E 和 V299L 突变对博舒替尼耐药。除 T315I 以外，帕纳替尼还对达沙替尼或尼洛替尼耐药的其他 BCR-ABL1 突变 (包括 E255V、Y253H 和 F359V) 具有活性。^{100,145} 基于 BCR-ABL 突变状态的 TKI 治疗反应率汇总见表 8。

对于一线或二线 TKI 治疗初始反应不足的患者，BCR-ABL 激酶结构域突变分析有助于选择后续 TKI 治疗。¹⁴⁶ 基于 BCR-ABL1 突变状态的治疗方案概述见 CML-5。BCR-ABL 突变分析仅对确定突变的患者后续 TKI 治疗选择提供了更多指导。对于无可确定突变的患者，应根据 TKI 的毒性特征、患者年龄、治疗耐受性以及是否存在合并症，选择后续 TKI 治疗。CP-CML 患者二线 TKI 治疗的不良事件汇总见表 9。

2 种 TKI (包括第二代 TKI) 治疗失败后使用其他第二代 TKI 与持久反应无关，但 CP-CML 患者偶尔如此。¹⁴⁷ 指南建议对以下患者进行 BCR-ABL1 突变分析：未达到反应里程碑的患者，具有任何反应丧失迹象 (血液学或细胞遗传学复发) 的患者，以及 BCR-ABL1 水平升高 1 个对数伴 MMR 丧失的患者。

BCR-ABL1 转录水平升高

BCR-ABL1 转录水平升高与测得 BCR-ABL1 激酶结构域突变和细胞遗传学复发的可能性增加有关。¹⁴⁸⁻¹⁵² 在 BCR-ABL1 转录水平非常低的患者中，与 BCR-ABL1 水平稳定或降低的患者相比，BCR-ABL1 水平升高 2 倍以上者出现 BCR-ABL1 突变的频率更高。¹⁴⁸ 据报道，BCR-ABL1 转录本连续升高较单次 ≥ 2 倍升高更为可靠。^{149,150} 在至少两次出现 BCR-ABL1 转录本升高 ≥ 0.5 个对数的 CCyR 患者中，疾病进展的最高风险与 MMR 丧失和 BCR-ABL1 转录本升高 1 个对数以上相关。¹⁵⁰

保证突变分析的 BCR-ABL1 转录本的精确性提高取决于 qPCR 分析的性能特征。¹⁵² 一些实验室主张 2- 至 3- 倍范围，^{92,151,152} 而另一些实验室则采取

更为保守的方法（5 - 10- 倍）。¹⁵⁰ 显然，必须遵循一些常识，因为绝对值的变化量取决于分子学反应水平。例如，在达到深层分子学反应 (MR4.5; $\leq 0.0032\%$ *BCR-ABL1* IS) 后发现任何 *BCR-ABL1* 就是 *BCR-ABL1* 转录本的无限增加。但是，*BCR-ABL1* 转录本从几乎无法检出变为 MR4.5 与达到 MMR 后 *BCR-ABL1* 转录本升高 5 倍明显不同。

目前，尚无针对 qPCR 检出 *BCR-ABL1* 水平升高后改变疗法的具体指南。仅在临床试验中基于 *BCR-ABL1* 水平升高而改变治疗方法。

停止 TKI 治疗 (CML-E)

在几项临床试验中对严格选择、已达到并维持深层分子学反应 (\geq MR4.0; $\leq 0.01\%$ *BCR-ABL1* IS) ≥ 2 年的患者终止 TKI 治疗（密切监测）的可行性进行了评估。TKI 停药试验的有限长期随访数据汇总见表 10。

伊马替尼停药 (STIM1) 研究首先对 100 例 CMR 至少 2 年 (*BCR-ABL1* 水平降低 5 个对数，且敏感性较标准基线降低 ≥ 4.5 个对数的 qPCR 未检出微小残留) 的患者停用伊马替尼后的无治疗缓解可能性 (TFR) 进行了评估。^{153,154} 伊马替尼停药后中位随访时间 77 个月，6 个月时无分子学复发生存率为 43%，60 个月时为 38%。¹⁵⁴ 评估伊马替尼停药的其他后续研究也报告了类似结果。¹⁵⁵⁻¹⁶⁰

最近的研究还证实了一线或二线 TKI 治疗 ≥ 2 年达到并维持 MR4.5 达 12 个月的 CP-CML 患者停用达沙替尼或尼洛替尼后 TFR 的可行性 (TFR 率从 44% 至 54% 不等; 表 10)。¹⁶⁰⁻¹⁶⁴ 尚未在临床研究中评估停用博舒替尼或帕那替尼后 TFR 的可行性。在 EURO-SKI 研究中，对任何一线 TKI 治疗 (伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼) 的合格患者停药后 TFR 进行了评估，一线 TKI 治疗的类型对无分子学复发生存率并无显著影响。¹⁶⁰ 因此可以合理假设，在达到并维持深层分子学反应 (MR4.0; $\leq 0.01\%$ *BCR-ABL1* IS) ≥ 2 年的患者中，停止治疗后 TFR 的可能性相似，与 TKI 无关。

RE-STIM 研究结果证明了第一次停药尝试失败后，第二次 TKI 停药的安全性。¹⁶⁵ 首次 TKI 停药尝试后的分子学复发率是与结果显著相关的唯一因素。第一次 TKI 停药后最初 3 个月内仍维持深层分子学反应的患者，其第二次 TKI 停药后 24 个月的 TFR 率较高 (72%，其他患者为 32%)。

在达到深层分子学反应后停止 TKI 治疗的患者中，大约 40% 至 60% 在停止治疗 6 个月内复发，某些病例早在停止 TKI 治疗后 1 个月内复发。复发后立即重新开始 TKI 治疗，可使几乎所有患者疾病均无法检出。¹⁵³⁻¹⁶⁴ 一些 TKI 停药研究中报告了 TFR 期间发生 TKI 停药综合征 (停止 TKI 治疗后肌肉骨骼疼痛和/或瘙痒加剧或新发)，^{159,162,163} KID 研究中，伊马替尼停药综合征的发生与分子学复发率较低有关。¹⁵⁹

在 STIM 研究中，分子学复发 (导致重新开始 TKI 治疗) 定义为 qPCR 检查 *BCR-ABL1* 转录本阳性，经两次连续评估 *BCR-ABL1* 转录本升高 1 个对数或某一次评估 MMR 丧失证实。^{153,154} A-STIM 研究结果表明，MMR 丧失 ($\leq 0.1\%$ *BCR-ABL1* IS) 可以作为重新开始治疗的实用标准。伊马替尼停药后 12 个月时丧失 MMR 的估计概率为 35%，24 个月时为 36%。¹⁵⁷ 几个因素可能有助于预测停止 TKI 治疗后的复发风险 (例如 Sokal 风险评分较高、女性、自然杀伤细胞计数较低、次优反应或对伊马替尼耐药、TKI 治疗疗程以及 TKI 停药前的深层分子学反应)。^{153,154,159-164,166} 但是，仅 TKI 治疗疗程和 TKI 停药前的深层分子学反应与 TFR 相关且高度一致。^{153,159,160} 在 EURO-SKI 研究中，伊马替尼治疗疗程 (≥ 6 年) 和深层分子学反应持续时间 (MR4.0 3 年) 与伊马替尼停药后 6 个月 MMR 维持率显著相关。¹⁶⁰

根据评估 TFR 可行性临床研究的可用证据，专家组成员认为，对于经过严格选择 (CP-CML 早期)、已达到并维持深层分子学反应 (\geq MR4.0) ≥ 2 年的患者，停止 TKI 治疗 (密切监测) 是可行的。评估 TKI 停药安全性和有效性的临床研究采用了严格的入选标准，其要求的分子学监测较 TKI 治



疗患者通常建议的频繁。能进行可靠 qPCR (IS) 检查且其检测灵敏度至少为 MR4.5 ($BCR-ABL1 \leq 0.0032\%$ IS)、并能在 2 周内提供检测结果,是停止 TKI 治疗后监测患者并确定其安全性的关键要求之一。

选择适合停止 TKI 治疗患者的标准概述见 CML-E。该指南强调,仅当满足列表包括的所有标准时,才应考虑在临床试验之外停止 TKI 治疗。专家组承认,在停止 TKI 治疗后,更频繁的分子学监测对于早期识别 MMR 丧失至关重要。不同研究中分子学监测的频率差异很大,且尚未确定对停止 TKI 治疗后 MMR 丧失患者进行分子学监测的最佳频率。专家组对 TFR 阶段进行分子学监测的建议概述见 CML-E。

CML 晚期的管理

伊马替尼可诱导 AP-CML 或 BP-CML 患者良好血液学和细胞遗传学反应率。¹⁶⁷⁻¹⁷¹ 已证实达沙替尼、^{172,173} 尼洛替尼、^{174,175} 博舒替尼¹⁷⁶ 和帕那替尼¹⁰⁰ 对伊马替尼耐药或不能耐受伊马替尼的 AP-CML 或 BP-CML 具有活性。II/III 期研究的长期随访数据汇总分别见表 11 和表 12, 这些研究对 TKI 治疗疾病进展为 AP-CML 和 BP-CML 进行了评估。

几项小型研究已证明伊马替尼联合基于地西他滨或阿糖胞苷的化疗对 AP-CML 和髓系 BP-CML 的疗效。¹⁷⁷⁻¹⁸⁰ Hyper-CVAD 联合伊马替尼或达沙替尼对淋系 BP-CML 的患者同样有效,尤其是在异基因 HCT 之后。^{181,182}

相当一部分接受 TKI 治疗的 AP-CML 或 BP-CML 患者达到 MCyR, 但因持续血细胞减少而无未能同时实现 CHR, 这反过来又与结果不良相关。¹⁸³ 已证实奥马西他辛对多种 TKI 耐药的 AP-CML 患者以及携带 T315I 突变的患者具有疗效。¹⁸⁴ 51 例 AP-CML 患者中位随访 16 个月后, 分别有 37%、29% 和 11% 的患者达到或维持主要血液学反应 (MaHR)、CHR 和次要细胞遗传学反应。¹⁸⁴ 有 T315I 突变史和基线时确认 T315I 突变的患者, 其 MaHR 率分别为 55% 和 58%。中位 PFS 和 OS 分别为 5 个月和 18 个月。

最常见的 3/4 级血液学不良事件为血小板减少症 (51%)、贫血 (39%)、中性粒细胞减少症 (20%) 和发热性中性粒细胞减少症 (14%)。

治疗注意事项 (CML-4)

TKI 治疗期间疾病进展为 AP-CML 或 BP-CML, 其预后较新发 AP-CML 或 BP-CML 差。建议所有 AP-CML 和 BP-CML 患者参与异基因 HCT 的临床试验和评估。对于疾病进展为 AP-CML 或 BP-CML 的患者, TKI 治疗选择基于先前的治疗和/或 BCR-ABL1 激酶结构域突变分析。

新发 AP-CML 的初始治疗通常可以与 CP-CML 同样, 使用单药 TKI, 随后进行异基因 HCT 评估。^{185,186} 但是, 在接受 TKI 治疗期间, 疾病由 CP-CML 进展为 AP-CML 的患者进展为 BP-CML 的几率很高, 可预测存活率很差。这些患者应考虑参与临床试验和/或行异基因 HCT。以其他 TKI (之前未用过) 治疗一个疗程作为疾病进展患者异基因 HCT 的过渡。对于 TKI 治疗期间疾病进展为 AP-CML 的患者, 奥马西他辛也是一种选择。¹⁸⁴

对于新发 BP-CML 和疾病进展为 BP-CML 的患者, 建议 TKI 联合化疗 (淋系 BP-CML 采用 ALL 型化疗, 髓系 BP-CML 采用 AML 型化疗) 或类固醇, 其后行异基因 HCT。

在 BP-CML 病例报告中已描述了中枢神经系统 (CNS) 受累。¹⁸⁷⁻¹⁹⁰ 对于淋系 BP-CML, 建议行腰穿及 CNS 预防。应根据 AML 或 ALL 的护理标准, 对已记录 CNS 受累的淋系 BP-CML 患者进行管理。据报道, 达沙替尼可透过血脑屏障, 可能是对 CNS 疾病患者而言最佳的 TKI 选择。¹⁹¹ 尚未确定对 CNS 受累患者的 TKI 最佳治疗。

异基因造血干细胞移植

异基因 HCT 有可能是 CML 患者的一种治愈性疗法。其他供体来源 (例如无关供体和脐带血) 的不断进步、对严格选择无关相合供体的更准确的 HLA 检测、以及降低强度预处理的使用已改善了异基因 HCT 预后。¹⁹²⁻¹⁹⁸



异基因 HCT 是以下患者的合适治疗选择：诊断时存在 BP-CML 的非常罕见患者、疾病对 TKI 耐药的患者、TKI 治疗期间进展为 AP-CML 或 BP-CML 的患者，以及对所有 TKI 不耐受的患者。¹⁹⁹⁻²⁰² 几项研究已经证实，之前的 TKI 治疗不会损害异基因 HCT 后的结局或使移植相关毒性增加。²⁰³⁻²⁰⁹

已确定疾病阶段、HLA 相合、供体和受体的年龄和性别以及从诊断到移植的时间是移植前的危险因素。²¹⁰ 已确定 HCT 合并症指数低是无复发死亡率较低和生存率改善的预后指标。²¹¹ 移植时的疾病阶段仍然是重要的预后因素，CP-CML 患者移植后的生存结果明显优于 AP-CML 或 BP-CML 患者。²¹²⁻²¹⁷ 因此，采用异基因 HCT 的可能性必须与对疾病的严密监测紧密相联，因为延迟移植的主要潜在缺陷是“错过”慢性期间隔。

异基因 HCT 后的反应监测 (CML-6)

患者在异基因 HCT 多年后仍有可能持续存在 *BCR-ABL1* 转录本。*BCR-ABL1* 阳性的预后意义受异基因 HCT 后的检测时间影响。异基因 HCT ≥ 18 个月后 qPCR 检测 *BCR-ABL1* 结果阳性者，其复发风险低于异基因 HCT 后 6 至 12 个月 qPCR 检测 *BCR-ABL1* 结果阳性者。²¹⁸⁻²²⁵ 异基因 HCT 后及早发现 *BCR-ABL1* 转录本可能有助于在完全复发之前识别可能需要替代疗法的患者。

移植后复发的管理 (CML-6)

对于大多数异基因 HCT 后复发的 CML 患者，供体淋巴细胞输注 (DLI) 可有效诱导持久的分子学缓解，尽管其对慢性期复发患者比对晚期复发患者更为有效。²²⁶⁻²³¹ 然而，DLI 与诸如移植抗宿主病 (GVHD)、感染易感性和免疫抑制等并发症相关。²²⁶ 随着检测 *BCR-ABL1* 转录本预测复发方法的改进、降低强度预处理方案的发展、去除 CD8+ 细胞的改良淋巴细胞递送方法以及递增细胞剂量方案的使用，DLI 相关的 GVHD 发生率逐渐下降。²³²⁻²³⁶

对于异基因 HCT 之后大多数慢性期和晚期 CML 复发患者，伊马替尼可诱导持久的细胞遗传学和分子学反应，慢性期复发患者的反应率高于晚期复发者。²³⁷⁻²⁴⁴ 关于达沙替尼和尼洛替尼用于移植后复发患者的数据非常有限。²⁴⁵⁻²⁴⁸ 还有数据表明，DLI 联合伊马替尼可能比单独使用任何一种方式能更有效诱导快速分子学缓解。²⁴⁹ 最近的回顾性研究表明，对于移植后复发患者，TKI 优于单独使用 DLI 或与 TKI 联合使用。^{250,251} 但尚未在随机试验中对这些观察结果进行证实。移植后 TKI 治疗对于预防高危患者异基因 HCT 后复发也有效。²⁵²⁻²⁵⁴

处于 CCyR (qPCR 阴性) 的患者应定期进行 qPCR 监测 (每 3 个月一次，共 2 年，然后每 3-6 个月一次)。鉴于曾发生过加速期或急变期患者的血液学复发风险高，对于异基因 HCT 后处于缓解期的该患者队列，应考虑移植后 TKI 治疗至少一年。²⁵²⁻²⁵⁴

对于非缓解期或细胞遗传学复发或分子学复发水平升高的患者，可以考虑 TKI ± DLI 或奥马西他辛。TKI 的选择取决于先前 TKI、所考虑 TKI 的副作用、是否存在合并症以及 *BCR-ABL1* 突变状态。在异基因 HCT 后复发的大多数患者中，可以检出 *BCR-ABL1* 激酶结构域中先前存在的突变，通常与对 TKI 耐药有关。²⁵⁵ 因此，在选择 TKI 治疗移植后复发之前，*BCR-ABL1* 突变分析至关重要。

对于之前伊马替尼治疗失败的 CML 患者，尚无数据支持移植后伊马替尼的使用，达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、帕那替尼或奥马西他辛可能是更合适的选择。但是，尚无数据支持移植后博舒替尼、帕那替尼或奥马西他辛的使用。很少有病例报告描述异基因 HCT 后 CML 的 CNS 复发。^{256,257} 达沙替尼也可能是异基因 HCT 后髓外复发的有效治疗方法。^{191,258,259} 强烈希望患者参与临床试验。



妊娠期间的 CML 管理

CML 发病中位年龄为 67 岁；但所有年龄段均可发生。EUTOS 基于人口登记的研究报告诊断时大约 37% 的患者处于生殖年龄。²⁶⁰ 临床护理团队应做好准备，解决与生育力和妊娠有关的问题，并为这些患者提供有关终止治疗的潜在风险和益处以及妊娠期间再次发生 CML 并可能重新开始 TKI 治疗的咨询服务。建议转诊至 CML 专业中心。

TKI 治疗与概念

TKI 治疗似乎至少会暂时影响某些男性激素，但似乎对男性生育力无有害作用。此外，接受 TKI 治疗的男性患者，其女性伴侣的流产或胎儿异常率无升高。²⁶¹⁻²⁶⁵

对于女性而言情况更为复杂，因为妊娠期间 TKI 治疗与流产率和胎儿异常率更高相关。关于 CML 孕妇在妊娠期间接受伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼治疗的有限病例报告证据表明，如果在尼洛替尼或达沙替尼治疗期间可能妊娠，则需要密切监测并立即考虑暂停 TKI 治疗。²⁶⁶⁻²⁶⁸ 在关于妊娠期间接受伊马替尼治疗的 180 名孕妇的妊娠结局报告中，50% 已知结局的孕妇正常，10% 已知结局的孕妇发生胎儿异常。²⁶⁶ 18 名自然流产。在另一份达沙替尼治疗期间怀孕和分娩结果的报告中，46 例女性接受达沙替尼治疗，15 例 (33%) 分娩正常婴儿。²⁶⁷ 据报道，分别有 18 例 (39%) 和 8 例 (17%) 女性发生人工流产或自然流产，5 例女性 (11%) 有妊娠异常。据报告 7 例胎儿异常。在接受达沙替尼治疗的男性所生的 33 名女性中，有 30 名 (91%) 分娩的婴儿出生时正常。尽管尚无妊娠期间接受博舒替尼和帕那替尼治疗患者的结局数据，但必须认为孕妇使用这些药物是不安全的。

仅在两个小系列中报告了非 CMR 女性因妊娠而停用 TKI 治疗。^{269,270} 在一个系列中，10 例女性在中位治疗 8 个月后因妊娠停用伊马替尼，9 例中有 5 例达到 CHR 的女性在停止治疗后失去了反应，6 例 Ph 阳性细胞增加。²⁶⁹ 恢复治疗后 18 个月，所有 9 例患者均达到 CHR，但仅 3 例实现

CCyR，且均未实现 MMR。另一个系列中，报告了 7 例女性因妊娠停用伊马替尼的结局，患者停药时非 CMR，其中 3 例 MMR。²⁷⁰ 所有 7 例女性均发生疾病进展。停用伊马替尼治疗时为 MMR 的 3 例女性在恢复服药后，重新获得同样反应，其余 4 例患者则未达到。

取决于年龄等其他因素，停止 TKI 治疗后数月内可能会发生自然妊娠。假设一名女性最早可以自然怀孕并自然分娩而无任何洗脱期的时间是停止 TKI 后 10 个月，如果其在妊娠时处于 CMR，则 PCR 转为阳性的可能性大约为 60%。如果其在妊娠时并非 CMR，则可能性更高。^{269,270}

计划妊娠

在尝试妊娠之前，应告知女性及其伴侣，关于妊娠期间如何最佳监测 CML，或者妊娠期间如果发生疾病进展应该如何最佳控制等方面并无任何指南。由于存在胎儿异常的风险，强烈反对进行积极 TKI 治疗期间怀孕。在开始 TKI 治疗之前，应与所有育龄患者讨论生育力保持问题。

对于男性的一般建议是，如果计划怀孕，则无需停止 TKI 治疗。但是经验有限。尽管尚无未接受治疗的 CML 男性精子质量数据，但也可以在开始 TKI 治疗之前储存精子。

女性由于妊娠期间有流产和胎儿异常的危险，应在自然受孕之前停止 TKI 治疗，患者在妊娠期间应停止治疗。²⁶⁶⁻²⁶⁸ 建议咨询高危产科医生。建议与患者的产科医生协调，转诊至体外受精 (IVF) 中心。在尝试自然怀孕或取卵之前应停用 TKI，但尚不清楚最佳停药时机。在停用 TKI 治疗导致疾病复发率升高的同时，选择以上 IVF 形式之一的女性还面临很多困境，其中主要是无法进入实施该手术的中心、与药物和手术相关的高昂费用（可能不在保险范围内）、胚胎/卵母细胞存储费用以及是否有代孕程序。一些女性可能需要一个以上 IVF 周期才能获得足够潜在有活力的胚胎用于植入。

此外，女性可能需要休家庭病假才能参加体外受精预约。同样重要的是要注意，并非所有国家都允许代孕。

分娩后可重新开始 TKI 治疗。如果在妊娠期间考虑使用 TKI 治疗，则在开始 TKI 治疗之前，必须仔细个体化评估继续 TKI 治疗对母亲的潜在益处和对胎儿的潜在风险与中断治疗导致最佳疾病反应丧失的风险。还应建议接受 TKI 治疗的女性避免母乳喂养，因为 TKI 会进入人乳。^{271,272}

妊娠期间的监测和治疗

有关妊娠期间治疗的大多数文献都包括病例报告。如果 *BCR-ABL1* 升高至 > 1.0% IS，建议每月一次行血液 qPCR 检查并开始治疗。白细胞去除术可用于白细胞 (WBC) 计数增多，尽管尚无数据建议应在白细胞计数达到多少时开始进行白细胞去除术。²⁷³⁻²⁷⁶ 血小板增多症患者可考虑使用小剂量阿司匹林或低分子量肝素。^{277,278}

妊娠期间使用了干扰素 α （剂量范围很广：3-6 百万单位隔天一次至 5-8 百万单位每天一次）和羟基脲。^{274,279-285} 妊娠期间开始治疗之前，尤其是在孕早期，应仔细评估孕产妇健康和胎儿风险方面的潜在风险和益处。

CML 儿童的特殊注意事项

CML 占有儿童白血病的不足 3%。通常儿童诊断的中位年龄为 11 至 12 岁，约 10% 为晚期。由于其稀有性，目前尚无针对儿童人群 CML 管理的循证医学建议。许多儿科肿瘤医生遵循为成人患者设计的治疗指南。但是，儿童和成人之间的临床表现和宿主因素不同，在治疗 CML 儿童患者时应考虑一些因素。²⁸⁶⁻²⁸⁸

TKI 的选择

伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼目前已获准用于治疗儿童 CML。²⁸⁹⁻²⁹⁴ 也已证明大剂量伊马替尼 (340 mg /m²) 对儿童有效且耐受性良好。²⁹⁵⁻²⁹⁷ 关于博舒替尼和帕那替尼对于儿童的安全性和有效性数据很少。

尚未确定儿科人群中用于风险评估或做出治疗决定的预防评分（例如 Sokal、Euro 和 EUTOS）的有效性。一项分析试图对 90 例儿童（中位年龄为 12 岁）队列中三种预后评分系统进行验证，评分方法之间高度不一致。²⁹⁸ 在接受伊马替尼治疗的儿童中，EUTOS 长期生存 (ELTS) 评分对 PFS 的区分度优于 Sokal 和 Euro 评分。²⁹⁹

长期副作用的监测

儿童的预期寿命远远长于成人，可能需要 TKI 治疗数十年。因此有可能发生成人所没有的长期副作用，例如生长迟缓、骨骼代谢变化、甲状腺异常以及对青春期和生育力的影响。³⁰⁰ 许多研究报道，TKI 治疗的 CML 儿童纵向生长受损，青春期前儿童中这种作用更为明显。³⁰¹⁻³⁰⁵

如果生长迟缓，应密切监测生长情况，并应检查 X 线骨龄。如果平片上显示骨矿物质密度降低或存在无诱因骨折，则应进行双能 X 线骨密度仪 (DEXA) 扫描。还需要进一步评估并转诊内分泌科医生。尚未在儿童人群中对停止 TKI 治疗进行评估，也不建议在临床试验环境之外进行。³⁰⁶

免疫接种

TKI 治疗患者免疫功能方面的数据很少，这可能会妨碍 CML 儿童的常规疫苗接种。³⁰⁷ 通常，对 TKI 治疗儿童进行灭活的死疫苗接种是安全的，但尚不清楚其反应是否与健康儿童相同。一项研究表明，与 B 细胞恶性肿瘤或 HCT 受体相比，成年 CML 患者中 H1N1 流感疫苗的血清转化率更高。³⁰⁸ 一般不建议在 TKI 治疗期间使用活疫苗，尽管一项研究表明，某些免疫缺陷儿童可以安全接种水痘疫苗。³⁰⁹ TKI 治疗儿童应避免每年接种减毒流感活疫苗（鼻喷剂），应使用灭活的死疫苗（流感疫苗）。对于达到较深层分子学反应的患者，停止 TKI 治疗数周后，可以考虑使用活疫苗。在美国，所有必需的活疫苗均在 4 至 6 岁时完成 (<http://www.cdc.gov/vaccines/>)。由于 CML 罕见于此年龄以下的儿童，因此很少有患者面临这个问题。

表 1: CP-CML 的一线 TKI 治疗: III 期研究的长期随访数据

试验	研究组	患者人数	中位随访	CCyR ^a	MMR ^b	疾病进展 n (%)	PFS ^c	OS ^c
IRIS ^{44,d}	伊马替尼 (400 mg 每天一次)	553	11 年	83%	—	38 (7%)	92%	83%
	α-干扰素加 小剂量阿糖胞苷	553		—	—	71 (13%)	—	79% ^e
DASISION ⁴⁵	达沙替尼 (100 mg 每天一次)	259	5 年	—	76% (<i>P</i> = .002)	12 (5%)	85%	91%
	伊马替尼 (400 mg 每天一次)	260		—	64%	19 (7%)	86%	90%
ENESTnd ⁴⁶	尼洛替尼 (300 mg 每天两次)	282	5 年	—	77% (与伊马替尼相比 <i>P</i> < .0001)	10 (4%)	92%	94%
	尼洛替尼 (400 mg 每天两次)	281		—	77% (与伊马替尼相比 <i>P</i> < .0001)	6 (2%)	96%	96%
	伊马替尼 (400 mg 每天一次)	283		—	60%	21 (7%)	91%	92%
BFORE ^{47,f}	博舒替尼 (400 mg 每天一次)	268	12 个月	77% (<i>P</i> = .0075)	47% (<i>P</i> = .02)	4 (2%)	—	—
	伊马替尼 (400 mg 每天一次)	268		66%	37%	6 (3%)	—	—

CCyR, 完全细胞遗传学反应; MMR, 主要分子学反应 ($\leq 0.1\%$ BCR-ABL1 IS); OS, 总生存率; PFS, 无进展生存率

a. DASISION 研究的主要终点: 12 个月时确认的 CCyR 率。

b. ENESTnd 和 BFORE 研究的主要终点: 12 个月时的 MMR ($\leq 0.1\%$ BCR-ABL1 IS) 率。

c. 伊马替尼组 IRIS 试验的长期主要终点。

d. 由于随机分入 α 干扰素加阿糖胞苷的患者交叉接受伊马替尼的发生率很高 (66%), 且交叉前疗程短 (< 1 年), 因此长期随访数据主要针对随机分配接受伊马替尼治疗的患者。

e. 数据包括交叉使用伊马替尼的 363 例患者的生存率。

f. 至少随访 12 个月后, 两个治疗组的生存率无差异。长期随访仍在进行中。

表 2: 大剂量伊马替尼作为 CP-CML 的一线治疗: III 期研究的长期随访数据

试验	研究组	患者人数	中位随访	MMR	MR4.5	PFS	OS
TOPS 研究 ^{48,a}	伊马替尼 (800 mg 每天一次)	319	42 个月	79%	—	96% 48 个月时	93% 48 个月时
	伊马替尼 (400 mg 每天一次)	157		76%	—	94% 48 个月时	94% 48 个月时
SWOG 研究 ^{49,b}	伊马替尼 (800 mg 每天一次)	73	12 个月	53%	19%	92% (4 年 PFS)	95% (4 年 OS)
	伊马替尼 (400 mg 每天一次)	72		36%	9%	80% (4 年 PFS)	90% (4 年 OS)
CML IV 研究 ^{50,c}	伊马替尼 (800 mg 每天一次)	420	10 年	89%	71%	77%	79%
	伊马替尼 (400 mg 每天一次)	400		92%	67%	80%	80%

MMR, 主要分子学反应 ($\leq 0.1\%$ *BCR-ABL1* IS); MR, 分子学反应;

MR4.5: *BCR-ABL1* 转录本较基线减少 ≥ 4.5 个对数; OS, 总生存率; PFS, 无进展生存率

a. 主要终点: 与 IRIS 研究中建立的标准基线相比, 12 个月时的 MMR 率 ($\leq 0.1\%$ *BCR-ABL1*) 相当于 *BCR-ABL1* 转录本减少了 3 个对数。

b. 主要终点: 12 个月时的 MR4.0 (与基线相比, *BCR-ABL1* 转录本减少 ≥ 4 个对数)。SWOG S0325 研究的第一阶段结果: 本研究不需要 12 个月后的随访。

c. 主要终点: MMR 对 12 个月生存率的影响。该研究有 5 个治疗组 (单独使用伊马替尼 400 mg 每天一次; 伊马替尼 800 mg 每天两次; 伊马替尼 400 mg 每天一次联合干扰素或阿糖胞苷; 干扰素失败后使用伊马替尼)。此表仅包含单独使用伊马替尼 400 mg 每天一次与伊马替尼 800 mg 每天两次的的数据。

**表 3: CP-CML 的一线 TKI 治疗: 根据风险评分的分子学反应率**

试验	研究组	低危 ^{a,b}		中危 ^{a,b}		高危 ^{a,b}	
		MMR	MR4.5	MMR	MR4.5	MMR	MR4.5
DASISION⁴⁵	达沙替尼 (100 mg 每天一次)	90%	55%	71%	43%	67%	31%
	伊马替尼 (400 mg 每天一次)	69%	44%	65%	28%	54%	30%
ENESTnd⁴⁶	尼洛替尼 (300 mg 每天两次)	—	53%	—	60%	—	45%
	尼洛替尼 (400 mg 每天两次)	—	62%	—	50%	—	42%
	伊马替尼 (400 mg 每天一次)	—	38%	—	33%	—	23%
BFORE⁴⁷	博舒替尼 (400 mg 每天一次)	58%	—	45%	—	34%	—
	伊马替尼 (400 mg 每天一次)	46%	—	39%	—	17%	—

MMR, 主要分子学反应 ($\leq 0.1\%$ *BCR-ABL1* IS); MR, 分子学反应; MR4.5: *BCR-ABL1* 转录本较基线下降 4.5 个对数;

a.DASISION 研究: 通过 Hasford (Euro) 风险评分对风险进行分层。

b.ENESTnd 和 BFORE 试验: 通过 Sokal 风险评分对风险进行分层。

**表 4. CP-CML 一线 TKI 治疗的不良事件**

毒性	DASISION ⁴⁵		ENESTnd ⁴⁶		BFORE ⁴⁷	
	达沙替尼 100 mg QD	伊马替尼 400 mg QD	尼洛替尼 300 mg BID	伊马替尼 400 mg QD	博舒替尼 400 mg QD	伊马替尼 400 mg QD
血液学毒性或生化异常（3/4 级）						
贫血	13%	9%	4%	6%	3%	5%
中性粒细胞减少症	29%	24%	12%	22%	7%	12%
血小板减少症	22%	14%	10%	9%	14%	6%
脂肪酶升高	NR	NR	9%	4%	13%	6%
葡萄糖升高	NR	NR	7%	<1%	2%	2%
磷酸盐降低	7%	28%	8%	10%	5%	17%
ALT 升高	NR	NR	4%	2%	23%	3%
AST 升高	NR	NR	NR	NR	12%	3%
非血液学毒性（任何等级）*						
皮疹	13%	18%	38%	19%	20%	13%
头痛	13%	11%	32%	23%	19%	13%
疲劳	9%	11%	23%	20%	19%	18%
肌肉痉挛	23%	41%	12%	34%	2%	26%
周围水肿	13%	37%	9%	20%	4%	14%
胸腔积液	28%	<1%	2%	1%	NR	NR
高血压	NR	NR	10%	4%	NR	NR
肺动脉高压	5%	<1%	0%	0%	NR	NR
腹泻	21%	22%	19%	46%	70%	34%
便秘	NR	NR	20%	8%	NR	NR
恶心	10%	24%	22%	41%	35%	39%
呕吐	5%	11%	15%	27%	18%	16%

ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 天冬氨酸氨基转移酶; BID, 每天两次; QD, 每天一次。*DASISION 研究的非血液学毒性（胸腔积液除外）来自 3 年随访数据。5 年随访未观察到新的不良事件。

表 5. 一线 TKI 治疗后的早期分子学反应（3 个月时 $\leq 10\%$ *BCR-ABL1* IS）和生存结果

试验	研究组	5 年无进展生存率 (PFS)		5 年总生存率 (OS)	
		<i>BCR-ABL1</i> $\leq 10\%$	<i>BCR-ABL1</i> $> 10\%$	<i>BCR-ABL1</i> $\leq 10\%$	<i>BCR-ABL1</i> $> 10\%$
DASISION⁴⁵	达沙替尼（100 mg 每天一次）	89%	72%	94%	81%
	伊马替尼（400 mg 每天一次）	93%	72%	95%	81%
ENESTnd⁴⁶	尼洛替尼（300 mg 每天两次）	95%	78%	98%	82%
	尼洛替尼（400 mg 每天两次）	96%	89%	96%	93%
	伊马替尼（400 mg 每天一次）	98%	79%	99%	79%
CML IV 研究⁸⁰	伊马替尼（400 mg 每天一次）	92%	87%	94%	87%

尚在更新

**表 6. CP-CML 的二线与后续 TKI 治疗：II/III 期研究的长期随访数据**

TKI	患者人数	中位随访	MCyR	CCyR	MMR	PFS	OS
达沙替尼 ^{97,a} (100 mg 每天一次)	伊马替尼-R (n = 124)	7 年	—	—	43%	39%	63%
	伊马替尼-I (n = 43)		—	—	55%	51%	70%
尼洛替尼 ^{98,b} (400 mg 每天两次)	伊马替尼-R (n = 226)	4 年	59%	45%	—	57%	78%
	伊马替尼-I (n = 95)						
博舒替尼 ^{99,b} (400 mg 每天一次)	伊马替尼和达沙替尼-R (n = 38)	4 年	39%	22%	—	—	67%
	伊马替尼和达沙替尼-I (n = 50)		42%	40%	—	—	80%
	伊马替尼和尼洛替尼-R (n = 26)		38%	31%	—	—	87%
帕那替尼 ^{100,c} (45 mg 每天一次)	达沙替尼或尼洛替尼 R 或 I (n = 203)	57 个月	56%	49%	35%	52% 5 年时	76% 5 年时
	T315I 突变 (n = 64)		72%	70%	58%	50% 5 年时	66% 5 年时

R = 耐药；I = 不耐受；CCyR，完全细胞遗传学反应；MCyR，主要细胞遗传学反应；
MMR，主要分子学反应 ($\leq 0.1\%$ *BCR-ABL1* IS)；OS，总生存率；PFS，无进展生存率

a. 主要终点：100 mg 每天一次与 70 mg 每天两次 6 个月时的 MCyR 率比较。

b. 主要终点：伊马替尼不耐受或伊马替尼耐药患者的 MCyR 率。

c. 主要终点：前 12 个月内任何时间的 MCyR。

表 7. 二线 TKI 治疗后的早期分子学反应 ($\leq 10\%$ *BCR-ABL1* IS) 和生存结果

TKI	中位随访	无进展生存率 (PFS)				整体生存率 (OS)			
		<i>BCR-ABL1</i> $\leq 10\%$		<i>BCR-ABL1</i> $> 10\%$		<i>BCR-ABL1</i> $\leq 10\%$		<i>BCR-ABL1</i> $> 10\%$	
		3 个月	6 个月	3 个月	6 个月	3 个月	6 个月	3 个月	6 个月
达沙替尼 ⁹⁷ (100 mg 每天一次)	7 年	56%	57%	21%	4%	72%	74%	56%	50%
尼洛替尼 ⁹⁸ (400 mg 每天两次)	4 年	67%	58%	42%	39%	81%	82%	71%	73%

仍在更新

**表 8. 基于 BCR-ABL1 突变状态的反应**

突变	主要细胞遗传学反应 (MCyR), n/N (%)			
	博舒替尼 ⁹⁹	达沙替尼 ¹⁴³	尼洛替尼 ¹⁴⁴	帕那替尼 ¹⁴⁵
E255K^a	NR	9/16 (56%)	3/7 (43%)	8/13 (62%)
E255V^a	NR	4/11 (36%)		1/4 (25%)
E459K	NR	NR	NR	3/7 (43%)
F317L^b	1/7 (14%)	2/14 (14%)	NR	13/29 (45%)
F359C^a	1/2 (50%)	3/5 (60%)	1/11 (9%)	1/7 (14%)
F359V^a	2/3 (67%)	17/27 (63%)		11/20 (55%)
F359I^a	2/2 (100%)	10/12 (83%)	NR	3/4 (75%)
G250E^c	0/5 (0%)	29/60 (48%)	3/5 (60%)	8/12 (67%)
H396R	NR	17/33 (52%)	NR	1/5 (20%)
L248V	NR	10/15 (67%)	NR	1/2 (50%)
M244V	2/3 (67%)	27/26 (59%)	NR	4/9 (56%)
M351T	NR	28/54 (52%)	NR	1/2 (50%)
Y253H^a	5/6 (83%)	15/23 (65%)	1/8 (13%)	1/2 (50%)
V299L^{b,c}	0/2 (0%)	NR	NR	3/8 (38%)

- a. 对尼洛替尼耐药的 BCR-ABL1 突变;
 b. 对达沙替尼耐药的 BCR-ABL1 突变;
 c. 对博舒替尼耐药的 BCR-ABL1 突变

**表 9. CP-CML 二线与后续 TKI 治疗的不良事件**

毒性（任何级别）	达沙替尼 ⁹⁷ (100 mg QD)	尼洛替尼 ⁹⁸ (300 mg BID)	博舒替尼 ⁹⁹ (400 mg QD)	帕那替尼 ¹⁰⁰ (45 mg QD)
皮疹	33%	31%	28%	47%
头痛	—	18%	27%	43%
疲劳	37%	21%	24%	30%
肌痛/关节痛	38%	11%	18%	24%/33%
胸腔积液	28%	—	17%	—
高血压	—	—	8%	37%
出血	26%	—	—	—
腹泻	42%	12%	83%	20%
便秘	—	13%	13%	41%
恶心	27%	25%	48%	29%
呕吐		13%	38%	19%
血肌酐升高	—	—	13%	—
脂肪酶升高	—	—	—	27%
ALT/AST 升高	—	—	15%	—

ALT，丙氨酸氨基转移酶；AST，天冬氨酸氨基转移酶；BID，每天两次；QD，每天一次。



表 10. TKI 停药试验的有限长期随访数据汇总

研究	停药前的治疗	患者人数	停药所需的 MR 深度和持续时间	触发恢复 TKI 治疗	中位随访	无治疗缓解 (TFR) 率
STIM1 ¹⁵⁴	伊马替尼 ± 干扰素	100	MR5.0 至少持续 2 年	MR5.0 丧失	77 个月	60 个月时 38%
TWISTER ¹⁵⁵	伊马替尼 ± 干扰素	40	MR4.5 至少持续 2 年	MR5.0 丧失	42 个月	24 个月时 47%
HOVON ¹⁵⁶	伊马替尼 + 阿糖胞苷	15	MR4.5 至少持续 2 年	MR4.5 丧失	36 个月	24 个月时 33%
A-STIM ¹⁵⁷	伊马替尼 ± 干扰素	80	MR5.0 至少持续 2 年	MMR 丧失	31 个月	36 个月时 61%
ISAV 研究 ¹⁵⁸	伊马替尼 (干扰素或羟基脲失败后)	108	CMR 至少持续 18 个月	MMR 丧失	36 个月	36 个月时 52%
KID 研究 ¹⁵⁹	伊马替尼 ± 干扰素	90	MR4.5 至少持续 2 年	MMR 丧失	27 个月	24 个月时 59%
Stop 2G-TKI ¹⁶¹	达沙替尼/尼洛替尼 (一线或二线)	60	MR4.5 至少持续 24 个月	MMR 丧失	47 个月	48 个月时 54%
ENESTFreedom ¹⁶²	尼洛替尼 (一线)	190	MR4.5 持续 12 个月	MMR 丧失	96 周	96 周时为 49%
ENESTop 研究 ¹⁶³	尼洛替尼 (二线)	126	MR4.5 持续 12 个月	MMR 丧失	96 周	96 周时为 53%
DADI ¹⁶⁴	达沙替尼 (二线)	63	MR4.0 至少持续 12 个月	MR4.0 丧失	44 个月	36 个月时 44%
EURO-SKI ¹⁶⁰	任何 TKI	758	MR4.0 持续至少一年	MMR 丧失	27 个月	24 个月时 50%

CMR, 完全分子学反应 (由当地实验室测定, qPCR 无法检出 BCR-ABL1; MMR, 主要分子学反应 ($\leq 0.1\%$ BCR-ABL1 IS);

MR, 分子学反应; MR4.0, $\leq 0.01\%$ BCR-ABL1 IS; MR4.5, $\leq 0.0032\%$ BCR-ABL1 IS 或 BCR-ABL1 降低 > 4.5 个对数, 敏感性降低 ≥ 4.5 个对数时 qPCR 检测不出微小残留病; MR5.0, BCR-ABL1 水平降低 5 个对数, 敏感性降低 ≥ 4.5 个对数时 qPCR 检测不出微小残留病;



表 11. 疾病进展为 AP-CML 的 TKI 治疗：II/III 期研究的长期随访数据

TKI	患者人数	中位随访	MCyR	CCyR	OS	PFS
达沙替尼 ^{172,a} (140 mg 每天一次)	伊马替尼-R (n = 117)	24 个月	36%	29%	63%	51%
	伊马替尼-I (n = 41)		46%	41%		
尼洛替尼 ^{174,b} (400 mg 每天两次)	伊马替尼-R (n = 109)	24 个月	30%	19%	70%	33%
	伊马替尼-I (n = 27)		41%	30%		
博舒替尼 ^{176,c} (500 mg 每天一次)	仅先前伊马替尼 (n = 49)	48 个月	48%	35%	66%	—
	伊马替尼后达沙替尼或尼洛替尼 (n = 30)		27%	23%	45%	—
帕那替尼 ^{100,d} (45 mg 每天一次)	达沙替尼或尼洛替尼 R 或 I (n = 65)	32 个月	45%	28%	48% 5 年时	19%
	T315I 突变 (n = 18)		67%	44%	52% 5 年时	29%

R = 耐药；I = 不耐受；CCyR，完全细胞遗传学反应；MCyR，主要细胞遗传学反应；OS，总生存率；PFS，无进展生存率

a. 主要终点：达沙替尼 140 mg 每天一次和 70 mg 每天两次组分别有 66% 和 68% 的患者达到主要血液学反应。

b. 主要终点：伊马替尼耐药患者和伊马替尼不耐受患者中，分别有 30% 和 37% 达到确认的完全血液学反应率。

c. 主要终点：48 周前确认的总体血液学反应。

d. 主要终点：前 6 个月内任何时间的主要血液学反应。

**表 12. 疾病进展为 BP-CML 的 TKI 治疗：II/III 期研究的长期随访数据**

TKI	患者人数	中位随访	MCyR	CCyR	OS
达沙替尼 ^{173,a} (140 mg 每天一次)	淋系急变期 (n = 33)	24 个月	50%	38%	21%
	髓系急变期 (n = 75)		25%	14%	24%
尼洛替尼 ^{175,b} (400 mg 每天两次)	淋系急变期 (n = 31)	24 个月	52%	32%	10%
	髓系急变期 (n = 105)		38%	30%	32%
博舒替尼 ^{176,c} (500 mg 每天一次)	仅先前伊马替尼 (n = 36)	48 个月	50%	37%	28%
	伊马替尼后达沙替尼或尼洛替尼 (n = 28)		21%	17%	17%
帕那替尼 ^{100,d} (45 mg 每天一次)	达沙替尼或尼洛替尼 R 或 I (n = 38)	6 个月	18%	16%	9% 3 年时
	T315I 突变 (n = 24)		29%	21%	

R = 耐药；I = 不耐受；CCyR，完全细胞遗传学反应；MCyR，主要细胞遗传学反应；OS，总生存率；

a. 主要终点：主要血液学反应

b. 终点：主要血液学反应持续时间，MCyR 和 OS。

c. 主要终点：48 周前确认的总体血液学反应。

d. 前 6 个月内任何时间的主要血液学反应。



参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019;69:7-34. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620402>.
2. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. The biology of chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1999;341:164-172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10403855>.
3. Verma D, Kantarjian HM, Jones D, et al. Chronic myeloid leukemia (CML) with P190 BCR-ABL: analysis of characteristics, outcomes, and prognostic significance. Blood 2009;114:2232-2235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19531657>.
4. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1999;340:1330-1340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10219069>.
5. Radich JP, Dai H, Mao M, et al. Gene expression changes associated with progression and response in chronic myeloid leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103:2794-2799. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16477019>.
6. Jamieson CHM, Ailles LE, Dylla SJ, et al. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. N Engl J Med 2004;351:657-667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15306667>.
7. U.S. National Library of Medicine Key MEDLINE® Indicators Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html.
8. Mitelman F. The cytogenetic scenario of chronic myeloid leukemia. Leuk Lymphoma 1993;11 Suppl 1:11-15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8251885>.
9. Douet-Guilbert N, Morel F, Le Charpentier T, et al. Interphase FISH for follow-up of Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia treatment. Anticancer Res 2004;24:2535-2539. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15330210>.
10. Seong DC, Kantarjian HM, Ro JY, et al. Hypermetaphase fluorescence in situ hybridization for quantitative monitoring of Philadelphia chromosome-positive cells in patients with chronic myelogenous leukemia during treatment. Blood 1995;86:2343-2349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7662980>.
11. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9558393>.
12. Kantarjian HM, Talpaz M, Cortes J, et al. Quantitative polymerase chain reaction monitoring of BCR-ABL during therapy with imatinib mesylate (STI571; gleevec) in chronic-phase chronic myelogenous leukemia. Clin Cancer Res 2003;9:160-166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12538464>.
13. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16522812>.
14. Biernaux C, Loos M, Sels A, et al. Detection of major bcr-abl gene expression at a very low level in blood cells of some healthy individuals. Blood 1995;86:3118-3122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7579406>.
15. Bose S, Deininger M, Gora-Tybor J, et al. The presence of typical and atypical BCR-ABL fusion genes in leukocytes of normal individuals: biologic significance and implications for the assessment of minimal residual disease. Blood 1998;92:3362-3367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9787174>.



16. Cortes JE, Talpaz M, Giles F, et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003;101:3794-3800. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12560227>.

17. 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. *Blood* 2004;103:451-455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14512312>.

18. Wang W, Cortes JE, Lin P, et al. Clinical and prognostic significance of 3q26.2 and other chromosome 3 abnormalities in CML in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2015;126:1699-1706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26243778>.

19. 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 Hematol Oncol* 2015;8:32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25888368>.

20. 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. *Blood* 2016;127:2742-2750. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27006386>.

21. Verma D, Kantarjian H, Shan J, et al. Survival outcomes for clonal evolution in chronic myeloid leukemia patients on second generation tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer* 2010;116:2673-2681. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20499401>.

22. Fabarius A, Kalmanti L, Dietz CT, et al. Impact of unbalanced minor route versus major route karyotypes at diagnosis on prognosis of CML. *Ann Hematol* 2015;94:2015-2024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26385387>.

23. 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. *Blood* 2011;118:6760-6768. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22039253>.

24. Alhurairi A, Kantarjian H, Boddu 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. *Am J Hematol* 2018;93:84-90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29027261>.

25. Bumm T, Muller C, Al-Ali H-K, 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. *Blood* 2003;101:1941-1949. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12411298>.

26. Feldman E, Najfeld V, Schuster M, et al. The emergence of Ph-, trisomy -8+ cells in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Exp Hematol* 2003;31:702-707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12901975>.

27. 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. *Cancer* 2003;98:1905-1911. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14584073>.

28. 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. *Leukemia* 2004;18:1340-1346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15190256>.

29. 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. *Cancer* 2007;110:1509-1519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17702093>.



30. 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. *Blood* 2007;110:2991-2995. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17625066>.

31. Issa GC, Kantarjian HM, Gonzalez GN, et al. Clonal chromosomal abnormalities appearing in Philadelphia chromosome - negative metaphases during CML treatment. *Blood* 2017;130:2084. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/130/19/2084.abstract>.

32. 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. *Intern Med* 2011;50:481-485. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21372464>.

33. Navarro JT, Feliu E, Grau J, et al. Monosomy 7 with severe myelodysplasia developing during imatinib treatment of Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: two cases with a different outcome. *Am J Hematol* 2007;82:849-851. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17563075>.

34. Sokal J, Cox E, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984;63:789-799. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6584184>.

35. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:850-858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9625174>.

36. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011;118:686-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21536864>.

37. Marin D, Ibrahim AR, Goldman JM. European Treatment and Outcome Study (EUTOS) score for chronic myeloid leukemia still requires more confirmation. *J Clin Oncol* 2011;29:3944-3945. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900102>.

38. Jabbour E, Cortes J, Nazha A, et al. EUTOS score is not predictive for survival and outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a single institution experience. *Blood* 2012;119:4524-4526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22431574>.

39. Yamamoto E, Fujisawa S, Hagihara M, et al. European Treatment and Outcome Study score does not predict imatinib treatment response and outcome in chronic myeloid leukemia patients. *Cancer Sci* 2014;105:105-109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24450386>.

40. O'Dwyer ME, Mauro MJ, Kurilik G, et al. The impact of clonal evolution on response to imatinib mesylate (STI571) in accelerated phase CML. *Blood* 2002;100:1628-1633. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12176881>.

41. Cortes JE, Talpaz M, O'Brien S, et al. Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: an evaluation of the World Health Organization proposal. *Cancer* 2006;106:1306-1315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16463391>.

42. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-2405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069254>.

43. Druker BJ. Chronic myelogenous leukemia In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Vol. 2 (ed 8): Lippincott, Williams and Wilkins; 2007:2267-2304.



44. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2017;376:917-927. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28273028>.
45. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naive chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2333-2340. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27217448>.
46. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016;30:1044-1054. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26837842>.
47. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:231-237. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29091516>.
48. Baccarani M, Druker BJ, Branford S, et al. Long-term response to imatinib is not affected by the initial dose in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: final update from the Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity (TOPS) study. *Int J Hematol* 2014;99:616-624. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24658916>.
49. Deininger MW, Kopecky KJ, Radich JP, et al. Imatinib 800 mg daily induces deeper molecular responses than imatinib 400 mg daily: results of SWOG S0325, an intergroup randomized PHASE II trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2014;164:223-232. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24383843>.
50. Hehlmann R, Lauseker M, Saussele S, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia* 2017;31:2398-2406. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28804124>.
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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21175313>.
52. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. Chronic fatigue is the most important factor limiting health-related quality of life of chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Leukemia* 2013;27:1511-1519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23417029>.
53. Berman E, Nicolaidis M, Maki RG, et al. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. *N Engl J Med* 2006;354:2006-2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16687713>.
54. Berman E, Girotra M, Cheng C, et al. Effect of long term imatinib on bone in adults with chronic myelogenous leukemia and gastrointestinal stromal tumors. *Leuk Res* 2013;37:790-794. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23473999>.
55. Tsao AS, Kantarjian H, Cortes J, et al. Imatinib mesylate causes hypopigmentation in the skin. *Cancer* 2003;98:2483-2487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14635084>.
56. Aleem A. Hypopigmentation of the skin due to imatinib mesylate in patients with chronic myeloid leukemia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2009;2:358-361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20118061>.
57. Quintas-Cardama A, Han X, Kantarjian H, Cortes J. Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009;114:261-263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414863>.



58. Porkka K, Khoury HJ, Paquette RL, et al. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion. *Cancer* 2010;116:377-386. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19924787>.
59. Montani D, Bergot E, Gunther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125:2128-2137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22451584>.
60. Orlandi EM, Rocca B, Pazzano AS, Ghio S. Reversible pulmonary arterial hypertension likely related to long-term, low-dose dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Leuk Res* 2012;36:e4-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21890201>.
61. Serpa M, Sanabani SS, Bendit I, et al. Efficacy and tolerability after unusually low doses of dasatinib in chronic myeloid leukemia patients intolerant to standard-dose dasatinib therapy. *Clin Med Insights Oncol* 2010;4:155-162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21234296>.
62. Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, et al. Early results of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2018;124:2740-2747. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29723397>.
63. Bergeron A, Rea D, Levy V, et al. Lung abnormalities after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia: a case series. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:814-818. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17600277>.
64. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Scherthaner G-H, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol* 2011;86:533-539. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21538470>.
65. Tefferi A, Letendre L. Nilotinib treatment-associated peripheral artery disease and sudden death: yet another reason to stick to imatinib as front-line therapy for chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol* 2011;86:610-611. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21630307>.
66. Giles FJ, Mauro MJ, Hong F, et al. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. *Leukemia* 2013;27:1310-1315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23459450>.
67. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Granulocyte-colony-stimulating factor (filgrastim) may overcome imatinib-induced neutropenia in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 2004;100:2592-2597. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197801>.
68. Quintas-Cardama A, De Souza Santos FP, Kantarjian H, et al. Dynamics and management of cytopenias associated with dasatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure. *Cancer* 2009;115:3935-3943. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19517473>.
69. Santos FP, Alvarado Y, Kantarjian H, et al. Long-term prognostic impact of the use of erythropoietic-stimulating agents in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. *Cancer* 2011;117:982-991. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20960502>.
70. Landstrom AP, Ketterling RP, Knudson RA, Tefferi A. Utility of peripheral blood dual color, double fusion fluorescent in situ hybridization for BCR/ABL fusion to assess cytogenetic remission status in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2055-2061. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071476>.



71. Muhlmann J, Thaler J, Hilbe W, et al. Fluorescence in situ hybridization (FISH) on peripheral blood smears for monitoring Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (CML) during interferon treatment: a new strategy for remission assessment. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;21:90-100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9491319>.

72. Testoni N, Marzocchi G, Luatti S, et al. Chronic myeloid leukemia: a prospective comparison of interphase fluorescence in situ hybridization and chromosome banding analysis for the definition of complete cytogenetic response: a study of the GIMEMA CML WP. *Blood* 2009;114:4939-4943. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19797518>.

73. Lima L, Bernal-Mizrachi L, Saxe D, et al. Peripheral blood monitoring of chronic myeloid leukemia during treatment with imatinib, second-line agents, and beyond. *Cancer* 2011;117:1245-1252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21381013>.

74. Hughes T, Hochhaus A, Branford S, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 2010;116:3758-3765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679528>.

75. Akard LP, Cortes JE, Albitar M, et al. Correlations between cytogenetic and molecular monitoring among patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: post hoc analyses of the rationale and insight for gleevec high-dose therapy study. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:1186-1192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24308645>.

76. Branford S, Cross NCP, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16990771>.

77. Cross NC. Standardisation of molecular monitoring for chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22:355-365. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19959086>.

78. Branford S, Fletcher L, Cross NC, et al. Desirable performance characteristics for BCR-ABL measurement on an international reporting scale to allow consistent interpretation of individual patient response and comparison of response rates between clinical trials. *Blood* 2008;112:3330-3338. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18684859>.

79. Guerin A, Chen L, Dea K, et al. Association between regular molecular monitoring and tyrosine kinase inhibitor therapy adherence in chronic myelogenous leukemia in the chronic phase. *Curr Med Res Opin* 2014;30:1345-1352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24640967>.

80. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446502>.

81. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067393>.

82. Neelakantan P, Gerrard G, Lucas C, et al. Combining BCR-ABL1 transcript levels at 3 and 6 months in chronic myeloid leukemia: implications for early intervention strategies. *Blood* 2013;121:2739-2742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23380743>.

83. Nazha A, Kantarjian H, Jain P, et al. Assessment at 6 months may be warranted for patients with chronic myeloid leukemia with no major cytogenetic response at 3 months. *Haematologica* 2013;98:1686-1688. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812943>.



84. Branford S, Yeung DT, Parker WT, et al. Prognosis for patients with CML and >10% BCR-ABL1 after 3 months of imatinib depends on the rate of BCR-ABL1 decline. *Blood* 2014;124:511-518. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859364>.

85. Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M, et al. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib. *Leukemia* 2014;28:1988-1992. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24798484>.

86. Iriyama N, Fujisawa S, Yoshida C, et al. Shorter halving time of BCR-ABL1 transcripts is a novel predictor for achievement of molecular responses in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia treated with dasatinib: Results of the D-first study of Kanto CML study group. *Am J Hematol* 2015;90:282-287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530131>.

87. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009;23:1054-1061. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282833>.

88. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, et al. The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2011;118:4541-4546. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21803854>.

89. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-2417. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17151364>.

90. Press RD, Galderisi C, Yang R, et al. A half-log increase in BCR-ABL RNA predicts a higher risk of relapse in patients with chronic myeloid leukemia with an imatinib-induced complete cytogenetic response. *Clin Cancer Res* 2007;13:6136-6143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947479>.

91. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:3358-3363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18519952>.

92. Marin D, Milojkovic D, Olavarria E, et al. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood* 2008;112:4437-4444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18716134>.

93. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- α in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:1634-1642. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422420>.

94. Jabbour E, Kantarjian HM, O'Brien S, et al. Front-line therapy with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia: what is the optimal response? *J Clin Oncol* 2011;29:4260-4265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21990394>.

95. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2014;123:494-500. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24311723>.

96. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e310-e316. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28566209>.

97. Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *Am J Hematol* 2016;91:869-874. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27192969>.



98. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia* 2013;27:107-112. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22763385>.

99. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol* 2016;91:1206-1214. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27531525>.

100. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome – positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood* 2018;132:393-404. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29567798>.

101. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, et al. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2003;101:473-475. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393385>.

102. Marin D, Goldman JM, Olavarria E, Apperley JF. Transient benefit only from increasing the imatinib dose in CML patients who do not achieve complete cytogenetic remissions on conventional doses. *Blood* 2003;102:2702-2704. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504074>.

103. Jabbour E, Kantarjian HM, Jones D, et al. Imatinib mesylate dose escalation is associated with durable responses in patients with chronic myeloid leukemia after cytogenetic failure on standard-dose imatinib therapy. *Blood* 2009;113:2154-2160. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19060245>.

104. Kantarjian HM, Larson RA, Guilhot F, et al. Efficacy of imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer* 2009;115:551-560. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117345>.

105. Yeung DT, Osborn MP, White DL, et al. TIDEL-II: first-line use of imatinib in CML with early switch to nilotinib for failure to achieve time-dependent molecular targets. *Blood* 2015;125:915-923. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25519749>.

106. Cortes JE, De Souza CA, Ayala M, et al. Switching to nilotinib versus imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase with suboptimal response to imatinib (LASOR): a randomised, open-label trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e581-e591. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27890073>.

107. Cervantes F, López-Garrido P, Montero MI, et al. Early intervention during imatinib therapy in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: a study of the Spanish PETHEMA group. *Haematologica* 2010;95:1317-1324. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20220063>.

108. Kantarjian H, Cortes J. Considerations in the management of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:1512-1516. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422414>.

109. Dorer DJ, Knickerbocker RK, Baccarani M, et al. Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: Multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. *Leuk Res* 2016;48:84-91. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27505637>.

110. Cortes J, Lipton JH, Rea D, et al. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate after TKI failure in patients with chronic-phase CML with T315I mutation. *Blood* 2012;120:2573-2580. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22896000>.

111. Cortes J, Digumarti R, Parikh PM, et al. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate for chronic-phase chronic myeloid leukemia patients resistant to or intolerant of tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2013;88:350-354. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23468307>.



112. Cortes JE, Nicolini FE, Wetzler M, et al. Subcutaneous omacetaxine mepesuccinate in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors including imatinib. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:584-591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23787123>.

113. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood* 2011;117:e75-87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20810928>.

114. Noens L, van Lierde M-A, De Bock R, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009;113:5401-5411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19349618>.

115. Marin D, Bazeos A, Mahon F-X, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010;28:2381-2388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385986>.

116. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood* 2011;117:3733-3736. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21346253>.

117. Wu EQ, Guerin A, Yu AP, et al. Retrospective real-world comparison of medical visits, costs, and adherence between nilotinib and dasatinib in chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin* 2010;26:2861-2869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21062136>.

118. Yood MU, Oliveria SA, Cziraky M, et al. Adherence to treatment with second-line therapies, dasatinib and nilotinib, in patients with chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin* 2012;28:213-219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22168217>.

119. Quintas-Cardama A, Cortes JE, Kantarjian H. Practical management of toxicities associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;8 Suppl 3:S82-88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19254885>.

120. Cornelison M, Jabbour EJ, Welch MA. Managing side effects of tyrosine kinase inhibitor therapy to optimize adherence in patients with chronic myeloid leukemia: the role of the midlevel practitioner. *J Support Oncol* 2012;10:14-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22244674>.

121. Cortes JE, Lipton JH, Miller CB, et al. Evaluating the Impact of a Switch to Nilotinib on Imatinib-Related Chronic Low-Grade Adverse Events in Patients With CML-CP: The ENRICH Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16:286-296. Available at:

122. Thomas J, Wang L, Clark RE, Pirmohamed M. Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance. *Blood* 2004;104:3739-3745. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15315971>.

123. Mahon FX, Hayette S, Lagarde V, et al. Evidence that resistance to nilotinib may be due to BCR-ABL, Pgp, or Src kinase overexpression. *Cancer Res* 2008;68:9809-9816. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047160>.

124. Hegedus C, Ozvegy-Laczka C, Apati A, et al. Interaction of nilotinib, dasatinib and bosutinib with ABCB1 and ABCG2: implications for altered anti-cancer effects and pharmacological properties. *Br J Pharmacol* 2009;158:1153-1164. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19785662>.

125. Picard S, Titier K, Etienne G, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;109:3496-3499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192396>.



126. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood* 2008;111:4022-4028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18256322>.

127. Bouchet S, Titier K, Moore N, et al. Therapeutic drug monitoring of imatinib in chronic myeloid leukemia: experience from 1216 patients at a centralized laboratory. *Fundam Clin Pharmacol* 2013;27:690-697. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23113675>.

128. White DL, Radich J, Soverini S, et al. Chronic phase chronic myeloid leukemia patients with low OCT-1 activity randomised to high-dose imatinib achieve better responses, and lower failure rates, than those randomized to standard-dose. *Haematologica* 2012;97:907-914. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22207690>.

129. Giannoudis A, Davies A, Lucas CM, et al. Effective dasatinib uptake may occur without human organic cation transporter 1 (hOCT1): implications for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008;112:3348-3354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18669873>.

130. Hiwase DK, Saunders V, Hewett D, et al. Dasatinib cellular uptake and efflux in chronic myeloid leukemia cells: therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 2008;14:3881-3888. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559609>.

131. Davies A, Jordanides NE, Giannoudis A, et al. Nilotinib concentration in cell lines and primary CD34(+) chronic myeloid leukemia cells is not mediated by active uptake or efflux by major drug transporters. *Leukemia* 2009;23:1999-2006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19710702>.

132. White DL, Saunders VA, Dang P, et al. OCT-1-mediated influx is a key determinant of the intracellular uptake of imatinib but not nilotinib (AMN107): reduced OCT-1 activity is the cause of low in vitro sensitivity to imatinib. *Blood* 2006;108:697-704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16597591>.

133. Branford S, Rudzki Z, Walsh S, et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood* 2003;102:276-283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12623848>.

134. Soverini S, Martinelli G, Rosti G, et al. ABL mutations in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients with up-front cytogenetic resistance to imatinib are associated with a greater likelihood of progression to blast crisis and shorter survival: a study by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4100-4109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867198>.

135. Nicolini FE, Corm S, Le QH, et al. Mutation status and clinical outcome of 89 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients: a retrospective analysis from the French intergroup of CML (Fi(phi)-LMC GROUP). *Leukemia* 2006;20:1061-1106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16642048>.

136. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res* 2006;12:7374-7379. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189410>.

137. Khorashad JS, de Lavallade H, Apperley JF, et al. Finding of kinase domain mutations in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia responding to imatinib may identify those at high risk of disease progression. *J Clin Oncol* 2008;26:4806-4813. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18645191>.

138. Soverini S, Gnani A, Colarossi S, et al. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2009;114:2168-2171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589924>.



139. Nicolini FE, Hayette S, Corm S, et al. Clinical outcome of 27 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients harboring a T315I BCR-ABL mutation. *Haematologica* 2007;92:1238-1241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17768119>.

140. Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, et al. Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation following failure of imatinib mesylate therapy. *Blood* 2008;112:53-55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18403620>.

141. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, et al. Resistance to dasatinib in Philadelphia-positive leukemia patients and the presence or the selection of mutations at residues 315 and 317 in the BCR-ABL kinase domain. *Haematologica* 2007;92:401-404. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17339191>.

142. Jabbour E, Kantarjian HM, Jones D, et al. Characteristics and outcome of chronic myeloid leukemia patients with F317L BCR-ABL kinase domain mutation after therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2008;112:4839-4842. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18818391>.

143. Muller MC, Cortes JE, Kim D-W, et al. Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations. *Blood* 2009;114:4944-4953. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19779040>.

144. Hughes T, Saglio G, Branford S, et al. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J Clin Oncol* 2009;27:4204-4210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652056>.

145. Deininger MW, Hodgson JG, Shah NP, et al. Compound mutations in BCR-ABL1 are not major drivers of primary or secondary resistance to ponatinib in CP-CML patients. *Blood* 2016;127:703-712. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26603839>.

146. Soverini S, Branford S, Nicolini FE, et al. Implications of BCR-ABL1 kinase domain-mediated resistance in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2014;38:10-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24131888>.

147. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19729517>.

148. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15256429>.

149. Wang L, Knight K, Lucas C, Clark R. The role of serial BCR-ABL transcript monitoring in predicting the emergence of BCR-ABL kinase mutations in imatinib-treated patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2006;91:235-239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16461309>.

150. Kantarjian HM, Shan J, Jones D, et al. Significance of increasing levels of minimal residual disease in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in complete cytogenetic response. *J Clin Oncol* 2009;27:3659-3663. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487383>.

151. Marin D, Khorashad JS, Foroni L, et al. Does a rise in the BCR-ABL1 transcript level identify chronic phase CML patients responding to imatinib who have a high risk of cytogenetic relapse? *Br J Haematol* 2009;145:373-375. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344397>.

152. Press RD, Willis SG, Laudadio J, et al. Determining the rise in BCR-ABL RNA that optimally predicts a kinase domain mutation in patients with chronic myeloid leukemia on imatinib. *Blood* 2009;114:2598-2605. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19625707>.



153. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010;1029-1035. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20965785>.

154. Etienne G, Guilhot J, Rea D, et al. Long-term follow-up of the french stop imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2017;35:298-305. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28095277>.

155. Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood* 2013;122:515-522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23704092>.

156. Thielen N, van der Holt B, Cornelissen JJ, et al. Imatinib discontinuation in chronic phase myeloid leukaemia patients in sustained complete molecular response: a randomised trial of the Dutch-Belgian Cooperative Trial for Haemato-Oncology (HOVON). *Eur J Cancer* 2013;49:3242-3246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23876833>.

157. Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol* 2014;32:424-430. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24323036>.

158. Mori S, Vagge E, le Coutre P, et al. Age and dPCR can predict relapse in CML patients who discontinued imatinib: the ISAV study. *Am J Hematol* 2015;90:910-914. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26178642>.

159. Lee SE, Choi SY, Song HY, et al. Imatinib withdrawal syndrome and longer duration of imatinib have a close association with a lower molecular relapse after treatment discontinuation: the KID study. *Haematologica* 2016;101:717-723. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26888022>.

160. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol* 2018;19:747-757. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29735299>.

161. Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood* 2017;129:846-854. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27932374>.

162. Ross DM, Masszi T, Gomez Casares MT, et al. Durable treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline nilotinib: 96-week update of the ENESTfreedom study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144:945-954. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29468438>.

163. Mahon FX, Boquimpani C, Kim DW, et al. Treatment-Free Remission After Second-Line Nilotinib Treatment in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Results From a Single-Group, Phase 2, Open-Label Study. *Ann Intern Med* 2018;168:461-470. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29459949>.

164. Okada M, Imagawa J, Tanaka H, et al. Final 3-year Results of the Dasatinib Discontinuation Trial in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Received Dasatinib as a Second-line Treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18:353-360 e351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29610029>.

165. Legros L, Nicolini FE, Etienne G, et al. Second tyrosine kinase inhibitor discontinuation attempt in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2017;123:4403-4410. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28743166>.



166. Ilander M, Olsson-Stromberg U, Schlums H, et al. Increased proportion of mature NK cells is associated with successful imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2017;31:1108-1116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27890936>.

167. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002;99:1928-1937. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11877262>.

168. Kantarjian HM, Cortes J, O'Brien S, et al. Imatinib mesylate (STI571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase. *Blood* 2002;99:3547-3553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11986206>.

169. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002;99:3530-3539. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11986204>.

170. Palandri F, Castagnetti F, Testoni N, et al. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up. *Haematologica* 2008;93:1792-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838477>.

171. Palandri F, Castagnetti F, Alimena G, et al. The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600 mg: the GIMEMA CML Working Party experience after a 7-year follow-up. *Haematologica* 2009;94:205-212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19144656>.

172. Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. *Blood* 2009;113:6322-6329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19369231>.

173. Saglio G, Hochhaus A, Goh YT, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: efficacy and tolerability of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily. *Cancer* 2010;116:3852-3861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564086>.

174. le Coutre PD, Giles FJ, Hochhaus A, et al. Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Leukemia* 2012;26:1189-1194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22076466>.

175. Giles FJ, Kantarjian HM, le Coutre PD, et al. Nilotinib is effective in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase. *Leukemia* 2012;26:959-962. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22157807>.

176. Gambacorti-Passerini C, Kantarjian HM, Kim DW, et al. Long-term efficacy and safety of bosutinib in patients with advanced leukemia following resistance/intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2015;90:755-768. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26040495>.

177. Oki Y, Kantarjian HM, Gharibyan V, et al. Phase II study of low-dose decitabine in combination with imatinib mesylate in patients with accelerated or myeloid blastic phase of chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 2007;109:899-906. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17236224>.

178. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. A pilot study of imatinib, low-dose cytarabine and idarubicin for patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast phase. *Leuk Lymphoma* 2007;48:283-289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17325887>.



179. Fruehauf S, Topaly J, Buss EC, et al. Imatinib combined with mitoxantrone/etoposide and cytarabine is an effective induction therapy for patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. *Cancer* 2007;109:1543-1549. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17340589>.

180. Deau B, Nicolini FE, Guilhot J, et al. The addition of daunorubicin to imatinib mesylate in combination with cytarabine improves the response rate and the survival of patients with myeloid blast crisis chronic myelogenous leukemia (AFR01 study). *Leuk Res* 2011;35:777-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145590>.

181. Benjamini O, Dumlao TL, Kantarjian H, et al. Phase II trial of hyper CVAD and dasatinib in patients with relapsed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or blast phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2014;89:282-287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24779033>.

182. Strati P, Kantarjian H, Thomas D, et al. HCVAD plus imatinib or dasatinib in lymphoid blastic phase chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2014;120:373-380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24151050>.

183. Fava C, Kantarjian HM, Jabbour E, et al. Failure to achieve a complete hematologic response at the time of a major cytogenetic response with second-generation tyrosine kinase inhibitors is associated with a poor prognosis among patients with chronic myeloid leukemia in accelerated or blast phase. *Blood* 2009;113:5058-5063. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282457>.

184. Khoury HJ, Cortes J, Baccharani M, et al. Omacetaxine mepesuccinate in patients with advanced chronic myeloid leukemia with resistance or intolerance to tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Lymphoma* 2015;56:120-127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24650054>.

185. Rea D, Etienne G, Nicolini F, et al. First-line imatinib mesylate in patients with newly diagnosed accelerated phase-chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2012;26:2254-2259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22460758>.

186. Ohanian M, Kantarjian HM, Quintas-Cardama A, et al. Tyrosine kinase inhibitors as initial therapy for patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14:155-162 e151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332214>.

187. Rajappa S, Uppin SG, Raghunadharao D, et al. Isolated central nervous system blast crisis in chronic myeloid leukemia. *Hematol Oncol* 2004;22:179-181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15995975>.

188. Kim HJ, Jung CW, Kim K, et al. Isolated blast crisis in CNS in a patient with chronic myelogenous leukemia maintaining major cytogenetic response after imatinib. *J Clin Oncol* 2006;24:4028-4029. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921058>.

189. Altintas A, Cil T, Kilinc I, et al. Central nervous system blastic crisis in chronic myeloid leukemia on imatinib mesylate therapy: a case report. *J Neurooncol* 2007;84:103-105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17318411>.

190. Aftimos P, Nasr F. Isolated CNS lymphoid blast crisis in a patient with imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia: case report and review of the literature. *Leuk Res* 2009;33:e178-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19446330>.

191. Porkka K, Koskenvesa P, Lundan T, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood* 2008;112:1005-1012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18477770>.



192. Hansen JA, Gooley TA, Martin PJ, et al. Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1998;338:962-968. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9521984>.

193. Davies SM, DeFor TE, McGlave PB, et al. Equivalent outcomes in patients with chronic myelogenous leukemia after early transplantation of phenotypically matched bone marrow from related or unrelated donors. *Am J Med* 2001;110:339-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11286947>.

194. Crawley C, Szydlo R, Lalancette M, et al. Outcomes of reduced-intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* 2005;106:2969-2976. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998838>.

195. Or R, Shapira MY, Resnick I, et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *Blood* 2003;101:441-445. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393604>.

196. Faber E, Koza V, Vitek A, et al. Reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia is associated with better overall survival but inferior disease-free survival when compared with myeloablative conditioning - a retrospective study of the Czech National Hematopoietic Stem Cell Transplantation Registry. *Neoplasma* 2007;54:443-446. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17688375>.

197. Kebriaei P, Detry MA, Giralt S, et al. Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning for patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;110:3456-3462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17652620>.

198. Warlick E, Ahn KW, Pedersen TL, et al. Reduced intensity conditioning is superior to nonmyeloablative conditioning for older chronic myelogenous leukemia patients undergoing hematopoietic cell transplant during the tyrosine kinase inhibitor era. *Blood* 2012;119:4083-4090. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22408257>.

199. Velez N, Cortes J, Champlin R, et al. Stem cell transplantation for patients with chronic myeloid leukemia resistant to tyrosine kinase inhibitors with BCR-ABL kinase domain mutation T315I. *Cancer* 2010;116:3631-3637. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564073>.

200. 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-ABL1 kinase domain mutations. *Blood* 2011;117:3641-3647. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21156844>.

201. Nicolini FE, Basak GW, Soverini S, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T315I BCR-ABL mutated leukemias. *Blood* 2011;118:5697-5700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21926354>.

202. Nair AP, Barnett MJ, Broady RC, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an effective salvage therapy for patients with chronic myeloid leukemia presenting with advanced disease or failing treatment with tyrosine kinase inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1437-1444. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25865648>.

203. Deininger M, Schlegel M, Greinix H, et al. The effect of prior exposure to imatinib on transplant-related mortality. *Haematologica* 2006;91:452-459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16585011>.

204. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17062727>.



205. Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H, et al. Novel tyrosine kinase inhibitor therapy before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia: no evidence for increased transplant-related toxicity. *Cancer* 2007;110:340-344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17559140>.

206. Shimoni A, Leiba M, Schleuning M, et al. Prior treatment with the tyrosine kinase inhibitors dasatinib and nilotinib allows stem cell transplantation (SCT) in a less advanced disease phase and does not increase SCT Toxicity in patients with chronic myelogenous leukemia and philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2009;23:190-194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18596746>.

207. Breccia M, Palandri F, Iori AP, et al. Second-generation tyrosine kinase inhibitors before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia resistant to imatinib. *Leuk Res* 2010;34:143-147. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19481800>.

208. Lee SE, Choi SY, Kim SH, et al. Prognostic factors for outcomes of allogeneic stem cell transplantation in chronic phase chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Hematology* 2014;19:63-72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23684143>.

209. Piekarska A, Gil L, Prejzner W, et al. Pretransplantation use of the second-generation tyrosine kinase inhibitors has no negative impact on the HCT outcome. *Ann Hematol* 2015;94:1891-1897. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26220759>.

210. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 1998;352:1087-1092. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9798583>.

211. Pavlu J, Kew AK, Taylor-Roberts B, et al. Optimizing patient selection for myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood* 2010;115:4018-4020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20304808>.

212. Horowitz MM, Rowlings PA, Passweg JR. Allogeneic bone marrow transplantation for CML: a report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplant* 1996;17 Suppl 3:S5-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8769690>.

213. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2006;91:513-521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16533723>.

214. Goldman JM, Majhail NS, Klein JP, et al. Relapse and late mortality in 5-year survivors of myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *J Clin Oncol* 2010;28:1888-1895. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20212247>.

215. 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 CML Study IV. *Blood* 2010;115:1880-1885. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19965667>.

216. Boehm A, Walcherberger B, Sperr WR, et al. Improved outcome in patients with chronic myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation over the past 25 years: A single center experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011 17:133-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20601032>.

217. Khoury HJ, Kukreja M, Goldman JM, et al. Prognostic factors for outcomes in allogeneic transplantation for CML in the imatinib era: a CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:810-816. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21986636>.



218. Delage R, Soiffer R, Dear K, Ritz J. Clinical significance of bcr-abl gene rearrangement detected by polymerase chain reaction after allogeneic bone marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1991;78:2759-2767. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1824268>.

219. Roth M, Antin J, Ash R, et al. Prognostic significance of Philadelphia chromosome-positive cells detected by the polymerase chain reaction after allogeneic bone marrow transplant for chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1992;79:276-282. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1728316>.

220. van Rhee F, Lin F, Cross NC, et al. Detection of residual leukaemia more than 10 years after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 1994;14:609-612. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7858536>.

221. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7727789>.

222. Costello RT, Kirk J, Gabert J. Value of PCR analysis for long term survivors after allogeneic bone marrow transplant for chronic myelogenous leukemia: a comparative study. *Leuk Lymphoma* 1996;20:239-243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8624462>.

223. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8722369>.

224. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11238091>.

225. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11535500>.

226. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* 1995;86:2041-2050. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7655033>.

227. Dazzi F, Szydlo RM, Cross NC, et al. Durability of responses following donor lymphocyte infusions for patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000;96:2712-2716. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11023502>.

228. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11965233>.

229. Michallet AS, Nicolini F, Furst S, et al. Outcome and long-term follow-up of alloreactive donor lymphocyte infusions given for relapse after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantations (HSCT). *Bone Marrow Transplant* 2005;35:601-608. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15756285>.

230. Weisser M, Tischer J, Schnittger S, et al. A comparison of donor lymphocyte infusions or imatinib mesylate for patients with chronic myelogenous leukemia who have relapsed after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006;91:663-666. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16627251>.

231. Chalandon Y, Passweg JR, Guglielmi C, et al. Early administration of donor lymphocyte infusions upon molecular relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia: a study by the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Haematologica* 2014;99:1492-1498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24997146>.



232. Dazzi F, Szydlo RM, Craddock C, et al. Comparison of single-dose and escalating-dose regimens of donor lymphocyte infusion for relapse after allografting for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000;95:67-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10607686>.

233. Shimoni A, Gajewski JA, Donato M, et al. Long-Term follow-up of recipients of CD8-depleted donor lymphocyte infusions for the treatment of chronic myelogenous leukemia relapsing after allogeneic progenitor cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7:568-575. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11760089>.

234. Gilleece MH, Dazzi F. Donor lymphocyte infusions for patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukaemia. *Leuk Lymphoma* 2003;44:23-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12691139>.

235. Posthuma EFM, Marijt EWF, Barge RMY, et al. Alpha-interferon with very-low-dose donor lymphocyte infusion for hematologic or cytogenetic relapse of chronic myeloid leukemia induces rapid and durable complete remissions and is associated with acceptable graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:204-212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993886>.

236. Simula MP, Markt S, Fozza C, et al. Response to donor lymphocyte infusions for chronic myeloid leukemia is dose-dependent: the importance of escalating the cell dose to maximize therapeutic efficacy. *Leukemia* 2007;21:943-948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17361226>.

237. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, et al. Imatinib mesylate therapy for relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2002;100:1590-1595. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12176876>.

238. Olavarria E, Ottmann OG, Deininger M, et al. Response to imatinib in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2003;17:1707-1712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12970768>.

239. Anderlini P, Sheth S, Hicks K, et al. Re: Imatinib mesylate administration in the first 100 days after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:883-884. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570257>.

240. DeAngelo DJ, Hochberg EP, Alyea EP, et al. Extended follow-up of patients treated with imatinib mesylate (gleevec) for chronic myelogenous leukemia relapse after allogeneic transplantation: durable cytogenetic remission and conversion to complete donor chimerism without graft-versus-host disease. *Clin Cancer Res* 2004;10:5065-5071. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15297408>.

241. Hess G, Bunjes D, Siegert W, et al. Sustained complete molecular remissions after treatment with imatinib-mesylate in patients with failure after allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia: results of a prospective phase II open-label multicenter study. *J Clin Oncol* 2005;23:7583-7593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16234522>.

242. Palandri F, Amabile M, Rosti G, et al. Imatinib therapy for chronic myeloid leukemia patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation: a molecular analysis. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:189-191. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17211436>.

243. Conchon M, Sanabani SS, Bendit I, et al. The use of imatinib mesylate as a lifesaving treatment of chronic myeloid leukemia relapse after bone marrow transplantation. *J Transplant* 2009;2009:357093-357093. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20107580>.

244. Wright MP, Shepherd JD, Barnett MJ, et al. Response to tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic myelogenous leukemia relapsing in chronic and advanced phase following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:639-646. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005967>.



245. Breccia M, Cannella L, Stefanizzi C, et al. Efficacy of dasatinib in a chronic myeloid leukemia patient with disease molecular relapse and chronic GVHD after haploidentical BMT: an immunomodulatory effect? Bone Marrow Transplant 2009;44:331-332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19219075>.

246. Klyuchnikov E, Schafhausen P, Kroger N, et al. Second-generation tyrosine kinase inhibitors in the post-transplant period in patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. Acta Haematol 2009;122:6-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602874>.

247. Reinwald M, Schleyer E, Kiewe P, et al. Efficacy and pharmacologic data of second-generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib in BCR-ABL-positive leukemia patients with central nervous system relapse after allogeneic stem cell transplantation. Biomed Res Int 2014;2014:637059. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25025064>.

248. Shimoni A, Volchek Y, Koren-Michowitz M, et al. Phase 1/2 study of nilotinib prophylaxis after allogeneic stem cell transplantation in patients with advanced chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2015;121:863-871. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25387866>.

249. Savani BN, Montero A, Kurlander R, et al. Imatinib synergizes with donor lymphocyte infusions to achieve rapid molecular remission of CML relapsing after allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2005;36:1009-1015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16205732>.

250. Shanavas M, Messner HA, Kamel-Reid S, et al. A comparison of long-term outcomes of donor lymphocyte infusions and tyrosine kinase inhibitors in patients with relapsed CML after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2014;14:87-92. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24252361>.

251. Zeidner JF, Zahurak M, Rosner GL, et al. The evolution of treatment strategies for patients with chronic myeloid leukemia relapsing after allogeneic bone marrow transplant: can tyrosine kinase inhibitors replace donor lymphocyte infusions? Leuk Lymphoma 2015;56:128-134. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24712979>.

252. Carpenter PA, Snyder DS, Flowers MED, et al. Prophylactic administration of imatinib after hematopoietic cell transplantation for high-risk Philadelphia chromosome-positive leukemia. Blood 2007;109:2791-2793. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17119111>.

253. Olavarria E, Siddique S, Griffiths MJ, et al. Posttransplantation imatinib as a strategy to postpone the requirement for immunotherapy in patients undergoing reduced-intensity allografts for chronic myeloid leukemia. Blood 2007;110:4614-4617. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881635>.

254. DeFilipp Z, Langston AA, Chen Z, et al. Does post-transplant maintenance therapy with tyrosine kinase inhibitors improve outcomes of patients with high-risk Philadelphia chromosome-positive leukemia? Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2016;16:466-471 e461. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27297665>.

255. Egan DN, Beppu L, Radich JP. Patients with Philadelphia-positive leukemia with BCR-ABL kinase mutations before allogeneic transplantation predominantly relapse with the same mutation. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:184-189. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25300870>.

256. Oshima K, Kanda Y, Yamashita T, et al. Central nervous system relapse of leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2008;14:1100-1107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18804039>.

257. Fuchs M, Reinhofer M, Ragoeschke-Schumm A, et al. Isolated central nervous system relapse of chronic myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. BMC Blood Disord 2012;12:9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22871019>.



258. Ocheni S, Iwanski GB, Schafhausen P, et al. Characterisation of extramedullary relapse in patients with chronic myeloid leukemia in advanced disease after allogeneic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2009;50:551-558. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19373652>.

259. Nishimoto M, Nakamae H, Koh KR, et al. Dasatinib maintenance therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for an isolated central nervous system blast crisis in chronic myelogenous leukemia. *Acta Haematol* 2013;130:111-114. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23548721>.

260. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia* 2015;29:1336-1343. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25783795>.

261. Ramasamy K, Hayden J, Lim Z, et al. Successful pregnancies involving men with chronic myeloid leukaemia on imatinib therapy. *Br J Haematol* 2007;137:374-375. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17408403>.

262. Breccia M, Cannella L, Montefusco E, et al. Male patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib involved in healthy pregnancies: report of five cases. *Leuk Res* 2008;32:519-520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17804066>.

263. Oweini H, Otrock ZK, Mahfouz RAR, Bazarbachi A. Successful pregnancy involving a man with chronic myeloid leukemia on dasatinib. *Arch Gynecol Obstet* 2010. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20473616>.

264. Ghalaut VS, Prakash G, Bansal P, et al. Effect of imatinib on male reproductive hormones in BCR-ABL positive CML patients: A preliminary report. *J Oncol Pharm Pract* 2014;20:243-248. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23966360>.

265. Alizadeh H, Jaafar H, Rajnics P, et al. Outcome of pregnancy in chronic myeloid leukaemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: short report from a single centre. *Leuk Res* 2015;39:47-51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25455655>.

266. Pye SM, Cortes J, Ault P, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood* 2008;111:5505-5508. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18322153>.

267. Cortes JE, Abruzzese E, Chelysheva E, et al. The impact of dasatinib on pregnancy outcomes. *Am J Hematol* 2015;90:1111-1115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26348106>.

268. Barkoulas T, Hall PD. Experience with dasatinib and nilotinib use in pregnancy. *J Oncol Pharm Pract* 2018;24:121-128. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29284357>.

269. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446320>.

270. Kuwabara A, Babb A, Ibrahim A, et al. Poor outcome after reintroduction of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia who interrupt therapy on account of pregnancy without having achieved an optimal response. *Blood* 2010;116:1014-1016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20705771>.

271. Russell MA, Carpenter MW, Akhtar MS, et al. Imatinib mesylate and metabolite concentrations in maternal blood, umbilical cord blood, placenta and breast milk. *J Perinatol* 2007;27:241-243. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17377606>.

272. Ali R, Ozkalemkas F, Kimya Y, et al. Imatinib use during pregnancy and breast feeding: a case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:169-175. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19083009>.



273. Ali R, Ozkalemkas F, Ozkocaman V, et al. Successful pregnancy and delivery in a patient with chronic myelogenous leukemia (CML), and management of CML with leukapheresis during pregnancy: a case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:215-217. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15121759>.

274. Koh LP, Kanagalingam D. Pregnancies in patients with chronic myeloid leukemia in the era of imatinib. *Int J Hematol* 2006;84:459-462. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189230>.

275. Palani R, Milojkovic D, Apperley JF. Managing pregnancy in chronic myeloid leukaemia. *Ann Hematol* 2015;94 Suppl 2:S167-176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25814083>.

276. Staley EM, Simmons SC, Feldman AZ, et al. Management of chronic myeloid leukemia in the setting of pregnancy: when is leukocytapheresis appropriate? A case report and review of the literature. *Transfusion* 2018;58:456-460. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29230832>.

277. James AH, Brancazio LR, Price T. Aspirin and reproductive outcomes. *Obstet Gynecol Surv* 2008;63:49-57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18081940>.

278. Deruelle P, Coulon C. The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy--how safe are they? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:573-577. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18007136>.

279. Haggstrom J, Adriansson M, Hybbinette T, et al. Two cases of CML treated with alpha-interferon during second and third trimester of pregnancy with analysis of the drug in the new-born immediately postpartum. *Eur J Haematol* 1996;57:101-102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8698119>.

280. Kuroiwa M, Gondo H, Ashida K, et al. Interferon-alpha therapy for chronic myelogenous leukemia during pregnancy. *Am J Hematol* 1998;59:101-102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9723590>.

281. Lipton JH, Derzko CM, Curtis J. Alpha-interferon and pregnancy in a patient with CML. *Hematol Oncol* 1996;14:119-122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9119356>.

282. Baykal C, Zengin N, Coskun F, et al. Use of hydroxyurea and alpha-interferon in chronic myeloid leukemia during pregnancy: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21:89-90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10726630>.

283. Thauvin-Robinet C, Maingueneau C, Robert E, et al. Exposure to hydroxyurea during pregnancy: a case series. *Leukemia* 2001;15:1309-1311. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11480579>.

284. Fadilah SA, Ahmad-Zailani H, Soon-Keng C, Norlaila M. Successful treatment of chronic myeloid leukemia during pregnancy with hydroxyurea. *Leukemia* 2002;16:1202-1203. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12040456>.

285. Al Bahar S, Pandita R, Nath SV. Pregnancy in chronic myeloid leukemia patients treated with alpha interferon. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85:281-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15145269>.

286. de la Fuente J, Baruchel A, Biondi A, et al. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *Br J Haematol* 2014;167:33-47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24976289>.

287. Hijiya N, Millot F, Suttorp M. Chronic myeloid leukemia in children: clinical findings, management, and unanswered questions. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:107-119. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25435115>.

288. Hijiya N, Schultz KR, Metzler M, et al. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood* 2016;127:392-399. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26511135>.



289. Champagne MA, Capdeville R, Krailo M, et al. Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: results from a Children's Oncology Group phase 1 study. *Blood* 2004;104:2655-2660. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15231574>.

290. Millot F, Baruchel A, Guilhot J, et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the French national phase IV trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2827-2832. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670449>.

291. Zwaan CM, Rizzari C, Mechinaud F, et al. Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia: results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the Innovative Therapies for Children with Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2013;31:2460-2468. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715577>.

292. Millot F, Guilhot J, Baruchel A, et al. Impact of early molecular response in children with chronic myeloid leukemia treated in the French Glivec phase 4 study. *Blood* 2014;124:2408-2410. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25170123>.

293. Nickel RS, Daves M, Keller F. Treatment of an adolescent with chronic myeloid leukemia and the T315I mutation with ponatinib. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:2050-2051. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25939962>.

294. Gore L, Kearns PR, de Martino ML, et al. Dasatinib in Pediatric Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Results From a Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1330-1338. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29498925>.

295. Millot F, Guilhot J, Nelken B, et al. Imatinib mesylate is effective in children with chronic myelogenous leukemia in late chronic and advanced phase and in relapse after stem cell transplantation. *Leukemia* 2006;20:187-192. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16341042>.

296. Champagne MA, Fu CH, Chang M, et al. Higher dose imatinib for children with de novo chronic phase chronic myelogenous leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:56-62. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21465636>.

297. Giona F, Putti MC, Micalizzi C, et al. Long-term results of high-dose imatinib in children and adolescents with chronic myeloid leukaemia in chronic phase: the Italian experience. *Br J Haematol* 2015;170:398-407. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891192>.

298. Gurrea Salas D, Glauche I, Tauer JT, et al. Can prognostic scoring systems for chronic myeloid leukemia as established in adults be applied to pediatric patients? *Ann Hematol* 2015;94:1363-1371. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25894600>.

299. Millot F, Guilhot J, Suttorp M, et al. Prognostic discrimination based on the EUTOS long-term survival score within the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in children and adolescents. *Haematologica* 2017;102:1704-1708. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28838993>.

300. Samis J, Lee P, Zimmerman D, et al. Recognizing endocrinopathies associated with tyrosine kinase inhibitor therapy in children with chronic myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:1332-1338. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27100618>.

301. Suttorp M, Millot F. Treatment of pediatric chronic myeloid leukemia in the year 2010: use of tyrosine kinase inhibitors and stem-cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:368-376. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239821>.

302. Shima H, Tokuyama M, Tanizawa A, et al. Distinct impact of imatinib on growth at prepubertal and pubertal ages of children with chronic myeloid leukemia. *J Pediatr* 2011;159:676-681. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21592517>.



303. Bansal D, Shava U, Varma N, et al. Imatinib has adverse effect on growth in children with chronic myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:481-484. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22052850>.

304. Rastogi MV, Stork L, Druker B, et al. Imatinib mesylate causes growth deceleration in pediatric patients with chronic myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:840-845. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22378641>.

305. Narayanan KR, Bansal D, Walia R, et al. Growth failure in children with chronic myeloid leukemia receiving imatinib is due to disruption of GH/IGF-1 axis. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1148-1153. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23322583>.

306. Millot F, Claviez A, Leverger G, et al. Imatinib cessation in children and adolescents with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:355-357. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24106110>.

307. de Lavallade H, Khoder A, Hart M, et al. Tyrosine kinase inhibitors impair B-cell immune responses in CML through off-target inhibition of kinases important for cell signaling. *Blood* 2013;122:227-238. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23719297>.

308. de Lavallade H, Garland P, Sekine T, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica* 2011;96:307-314. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20971824>.

309. Luthy KE, Tiedeman ME, Beckstrand RL, Mills DA. Safety of live-virus vaccines for children with immune deficiency. *J Am Acad Nurse Pract* 2006;18:494-503. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16999715>.

讨论结果
尚在更新