

## • 论 著 •

## 慢性髓性白血病伴附加染色体异常疗效及预后的相关性分析\*

闫利, 安福润, 杨冬冬, 翟志敏<sup>△</sup>

(安徽医科大学第二附属医院血液内科, 安徽 合肥 230601)

**[摘要]** 目的 探讨初诊时伴附加染色体异常(ACAs)的慢性髓性白血病(CML)慢性期(CML-CP)患者与疾病的诊疗、进展及预后的相关性。方法 回顾性分析 2016 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日该院收治的 92 例初诊 CML-CP 患者的临床资料, 分析其临床及遗传学特征, 采用 Kaplan-Meier 法分析伴或不伴 ACAs 的 CML-CP 患者生存分布的差异, 探讨 CML-CP 伴 ACAs 患者与疾病诊疗及预后的相关性。结果 92 例 CML-CP 患者初诊骨髓象中均检出 BCR-ABL1 融合基因(阳性率为 100%), 其中单纯 t(9;22) 患者 82 例(89.13%), ACAs 患者 10 例(10.87%)。CML-CP 患者生存时间 78.49~87.64 个月, 中位 83.06 个月。与单纯 t(9;22) 患者比较, ACAs 患者发病年龄、总生存期均更低, 且具有更高的感染风险, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。伴 ACAs 是 CML-CP 患者预后不良的独立危险因素。结论 ACAs 可能是导致 CML 疾病进展和预后不良的因素之一。

**[关键词]** 慢性髓性白血病; 附加染色体异常; 治疗结果; 预后; 相关性研究

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.17.002

中图法分类号: R733.72

文章编号: 1009-5519(2024)17-2888-05

文献标识码: A

### Correlation analysis of therapeutic effect and prognosis of chronic myeloid leukemia with additional chromosomal abnormalities\*

YAN Li, AN Furun, YANG Dongdong, ZHAI Zhimin<sup>△</sup>

(Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the correlation between the diagnosis, treatment, progression and prognosis of chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase (CML-CP) patients with additional chromosomal abnormalities (ACAs) at the initial diagnosis. **Methods** The clinical data of 92 patients with newly diagnosed CML-CP admitted to the hospital from January 1, 2016 to December 31, 2022 were retrospectively analyzed. The clinical and genetic characteristics were analyzed. Kaplan Meier method was used to analyze the differences in survival distribution of CML-CP patients with or without ACAs, and to explore the correlation between CML-CP patients with ACAs and disease diagnosis, treatment, and prognosis. **Results** BCR-ABL1 fusion gene was detected in the initial bone marrow images of 92 CML-CP patients (100% positive rate), with 82 cases (89.13%) in the pure t(9;22) group and 10 cases (10.87%) in the ACAs group. The survival time of CML-CP patients was 78.49–87.64 months, with a median of 83.06 months. Compared with simple t(9;22), the onset age and overall survival time of ACAs patients were lower, and they had a higher risk of infection, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). ACAs were independent risk factors for poor prognosis in CML-CP patients. **Conclusion** ACAs may be one of the factors leading to the progression and poor prognosis of CML.

**[Key words]** Chronic myeloid leukemia; Additional chromosomal abnormalities; Treatment outcome; Prognosis; Correlational study

慢性髓性白血病(CML)是一种多能造血干细胞异常增殖形成的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。约 95% 的 CML 患者具有费城(Ph)染色体异常, Ph+ 染色体是由 22q11 号染色体上的断点簇区(BCR)与 9q34 号染色体上的 Abelson 原癌基因(ABL)相互易位而形成的<sup>[2-3]</sup>, 表现为 t(9;22)(q34;q11) 易位, 形成 BCR-ABL1 融合基

因, 编码具有酪氨酸激酶活性的融合蛋白<sup>[4]</sup>, 导致 CML 的发生。酪氨酸激酶抑制剂原研甲磺酸伊马替尼(TKI)能通过取代 BCR-ABL 融合蛋白中的腺苷三磷酸而阻断 ABL 酪氨酸激酶的持续磷酸化, 从而具有抑制 Ph+ 白血病细胞克隆增殖和抗凋亡的作用<sup>[5]</sup>, 使 CML 获得细胞遗传学和分子生物学反应的

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81670179); 安徽省科技重大专项基金项目(201903a07020030)。

作者简介: 闫利(1998—), 硕士研究生, 主要从事血液病研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: zzzm889@163.com。

比率明显增高<sup>[6]</sup>;伊马替尼是第 1 个被研制并投入临床试验的 TKI<sup>[7]</sup>。此外,5%~10%的 CML 慢性期(CML-CP)患者在分裂间期的白血病细胞中检测出非 Ph+克隆性染色体异常,称之为附加染色体异常(ACAs)<sup>[8-9]</sup>。本研究探讨了初诊时伴 ACAs 的 CML-CP 患者与疾病的诊疗、进展及预后的相关性,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

**1.1.1 研究对象** 回顾性分析 2016 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日本院收治的 132 例住院确诊并首选接受 TKI 治疗的 CML-CP 患者的临床资料,排除不典型 CML 1 例,确诊年龄不足 16 岁 16 例,初诊即为进展期 5 例,随访时间不足 3 个月或大量数据丢失或因经济问题不规律随访 18 例,故共纳入 CML-CP 患者 92 例。

**1.1.2 纳入标准** (1)经细胞形态学、细胞遗传学、分子生物学检查诊断为 CML-CP 患者,诊断及分期标准均参照《慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南(2020 年版)》<sup>[1]</sup>; (2)确诊后即接受标准剂量 TKI 治疗,治疗至少超过 3 个月; (3)无严重肝、肾功能损害; (4)无严重感染、难以控制的心血管、消化系统、神经系统、内分泌等疾病; (5)无血液系统以外需治疗的恶性肿瘤; (6)对本研究治疗方案知情并签署知情同意书。

**1.1.3 排除标准** (1)初诊时即为加速期或急变期; (2)妊娠期妇女; (3)缺少治疗期间规律检测的血液学、遗传学、分子生物学等资料。

### 1.2 方法

**1.2.1 实验室检测** 采集血涂片及骨髓标本,由本院血液实验室进行细胞遗传学、分子生物学等检测。

**1.2.1.1 血液学检测** 确诊后每 1~2 周复查 1 次,达到完全血液学缓解(CHR)后每 3 个月复查 1 次。

**1.2.1.2 细胞遗传学检测** 采集患者骨髓标本进行短期培养,通过秋水仙碱预处理、低渗、固定、制片等操作,应用 G 显带技术进行显带,经吉姆萨染色,在显微镜下分析中期分裂象,参照《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2016)》的有关规定,分析染色体核型,并进行拍照、描述。初诊时及治疗后每 3 个月检测 1 次,直至达到完全细胞遗传学缓解(CCyR),随后每 12 个月复查 1 次。

**1.2.1.3 分子生物学检测** 采用实时定量聚合酶链反应检测骨髓及外周血 BCR-ABL1 融合基因转录水平,以 ABL1 为内参基因,拷贝数大于 32 000。确诊至获得主要分子生物学缓解(MMR)期间每 3 个月检测 1 次,此后每 12 个月复查 1 次。

**1.2.2 疗效判定** 根据《慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南(2020 年版)》推荐,治疗反应符合一线 TKI 治疗 CML-CP 患者治疗反应的定义及评估标准<sup>[1,10-11]</sup>,定期评估患者 TKI 治疗耐受性是血液科医生日常工作的重要参考。计算从确诊之日至事件发

生的时间,以月为单位。

### 1.2.3 观察指标

**1.2.3.1 临床特征** 通过查询住院及门诊病历的方式收集患者的临床资料,包括初诊时性别、年龄、危险度分层(Sokal 积分),初诊时临床表现(包括脾脏大小,贫血程度,出血部位,淋巴结肿大部位、大小及数量,是否有感染及感染部位,是否合并基础疾病等),以及随访时脾脏大小等。

**1.2.3.2 实验室指标** 包括外周血的血细胞计数及分类、骨髓及外周血的原始细胞比例、骨髓染色体核型、Ph+白血病细胞比例、BCR-ABL1 转录水平等。

**1.2.3.3 疗效评估** 治疗后达到 CHR、CCyR、MMR 时间,以及总生存期、无进展生存期等。

**1.2.4 随访** 临床随访采用医院病案室查询方法。92 例患者获随访,最后随访时间为 2024 年 1 月。随访时间 3~95 个月,中位 39.0 个月。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,计数资料以率或构成比表示,采用  $\chi^2$  检验;符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用独立样本  $t$  检验;不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,采用非参数秩和检验;应用 Kaplan-Meier 法进行患者生存分析,并采用 Log-Rank 检验比较不同组患者生存时间的差异;在单因素分析的基础上采用 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析,归纳 CML 患者预后不良的危险因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床特征** 92 例患者中男 51 例(55.43%);年龄 16~76 岁,中位 47.5 岁;初诊时均可见 BCR-ABL 融合基因(阳性率为 100%);初诊染色体核型分析可见 Ph+患者 86 例(93.48%);单纯 t(9;22)患者 82 例[89.13%,单纯 t(9;22)组];ACAs 患者 10 例(10.87%,ACAs 组)。

**2.2 2 组患者一般资料比较** 2 患者年龄、性别、Sokal 积分、外周血白细胞、血红蛋白、血小板计数、嗜碱粒细胞比例、中性粒细胞比例比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );2 组患者临床表现除 ACAs 组患者具有更高的感染风险(多为呼吸道及软组织感染),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )外,其余临床表现比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。ACAs 组患者外周血原始细胞比例、骨髓原始细胞比例均明显高于单纯 t(9;22)组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.3 染色体核型分布** ACAs 组患者核型包括除典型 Ph+外的所有其他染色体数目及结构改变,如变异易位、隐匿易位、复杂易位等。其中变异易位 4 例,涉及第 4、7、12、17 条染色体;伴 ACAs 6 例,包括 +8、+Ph、-Y、-21、-7、-22、der(1)、add(3)、add(7)、+marker 等。在 TKI 治疗过程中出现新的 ACAs 4 例,包括 +8、+9、-Y、del(13)、+der(22)、+marker 等,其中涉及 3 种及以上 ACAs 2 例,属复杂核型。

表 1 2 组患者一般资料比较

项目	单纯 t(9;22) 组 (n=82)	ACAs 组 (n=10)	t/χ <sup>2</sup> /Z	P
年龄(̄x±s, 岁)	45.78±15.08	38.90±23.26	1.277	0.205
性别[n(%)]			0.963	0.326
男	44(53.65)	7(70.00)		
女	38(46.34)	3(30.00)		
Sokal 积分(̄x±s, 分)	0.87±0.25	1.04±0.35	-1.553	0.127
脾大[n(%)]			0.045	0.833
有	52(63.41)	6(60.00)		
无	30(36.59)	4(40.00)		
出血[n(%)]			3.343	0.067
有	4(4.88)	2(20.00)		
无	78(96.12)	8(80.00)		
感染[n(%)]			7.330	0.007
有	17(20.73)	6(60.00)		
无	65(79.27)	4(40.00)		
基础疾病[n(%)]			0.194	0.659
有	47(54.32)	5(50.00)		
无	35(42.68)	5(50.00)		
白细胞[M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), ×10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup> ]	148.42(85.74, 224.84)	225.47(33.98, 464.80)	-0.627	0.531
血红蛋白(̄x±s, g/L)	105.12±20.09	98.60±27.49	0.929	0.355
血小板计数(̄x±s, ×10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup> )	428.96±269.98	559.10±238.75	-1.455	0.149
中性粒细胞比例(̄x±s, %)	81.44±7.72	78.73±12.81	0.837	0.405
嗜碱粒细胞比例(̄x±s, %)	4.95±2.84	3.18±1.27	1.230	0.224
原始细胞[M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), %]				
外周血	0.00(0.00, 1.00)	1.00(1.00, 4.00)	-2.297	0.022
骨髓	1.50(0.50, 2.50)	3.50(2.00, 5.50)	-2.497	0.013

**2.4 ACAs 与疗效及预后的相关性** 92 例患者首选治疗均为伊马替尼 400 mg, 在治疗过程中 48 例 (52.17%) 患者调整伊马替尼剂量或调整为二线 TKI, 其中 ACAs 组 6 例, 单纯 t(9;22) 组 42 例, 2 组比较, 差异无统计学意义 (χ<sup>2</sup> = 0.275, P = 0.600); 92 例患者生存时间 80.7~91.7 个月, 中位 86.2 个月; 至随访截止时, ACAs 组患者中死亡 1 例, 失访 2 例; 单纯 t(9;22) 组患者中死亡 1 例, 失访 5 例; 83 例患者生存时间 78.49~87.64 个月, 中位 83.06 个月。单纯 t(9;22) 组患者生存率为 92.68% (76/82), 总生存期 83.36~93.49 个月, 中位 88.42 个月; ACAs 组患者生存率为 70.00% (7/10), 总生存期 29.11~63.09 个月, 中位 46.10 个月。2 组患者总生存期比较, 差异有统计学意义 (χ<sup>2</sup> = 5.903, P = 0.015)。2 组患者总生存期生存分布曲线见图 1。2 组患者治疗后达到 CHR、CCyR、MMR 时间比较, 差异均无统计学意义 (P > 0.05)。见表 2。伴 ACAs 是 CML-CP 患者预后指标总生存期的独立危险因素 (优势比 = 0.105, 95% 可信区间 0.014~0.810, P = 0.031); 年龄、性别、临床表现、血常规、骨髓原始细胞比例、BCR-ABL1 融合基因转录水平等与患者预后均无关 (P > 0.05)。见

表 3。

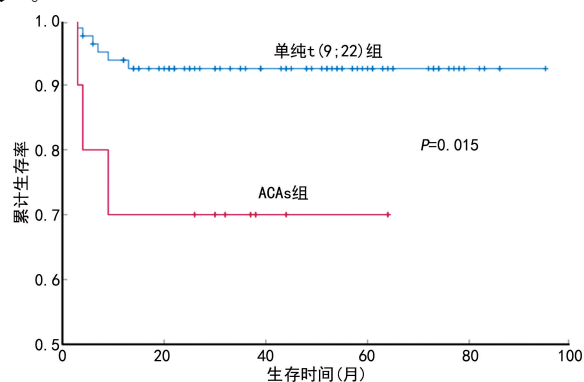


图 1 2 组患者总生存期生存分布曲线

表 2 2 组患者治疗后达到 CHR、CCyR、MMR 时间比较 [M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>), 月]

项目	单纯 t(9;22) 组 (n=82)	ACAs 组 (n=10)	Z	P
CHR	3.00(2.79, 3.21)	4.00(3.19, 4.81)	1.631	0.202
CCyR	17.84(12.56, 23.12)	35.67(15.75, 55.59)	1.952	0.162
MMR	23.49(18.17, 28.81)	42.54(23.75, 30.81)	2.777	0.096

表 3 影响预后的多因素分析

变量	偏回归系数	标准误	$\chi^2$	P	优势比	95%可信区间
性别	0.509	0.759	0.450	0.503	1.663	0.376~7.359
ACAs	-2.250	1.041	4.675	0.031	0.105	0.014~0.810
年龄	0.019	0.026	0.526	0.468	1.019	0.969~1.071
感染	-0.379	0.817	0.215	0.643	0.685	0.138~3.397
白细胞	-2.036	1.405	2.099	0.147	0.131	0.008~2.050
骨髓原始细胞	0.359	0.409	0.767	0.381	1.432	0.642~3.194
BCR-ABL1 融合基因	-0.016	0.012	1.888	0.169	0.984	0.961~1.007

### 3 讨论

CML 是发生在多功能造血干细胞的恶性克隆性骨髓增殖性肿瘤,Ph 染色体及其形成的 BCR-ABL1 融合基因为 CML 的特征性生物学标志<sup>[1]</sup>。本研究 92 例患者骨髓标本中均可见 BCR-ABL1 融合基因(阳性率为 100%),Ph+ 患者出现比例为 93.48%,与相关研究结果相符<sup>[10-11]</sup>。在核型分析过程中可见多种 Ph 染色体之外的核型,即为 ACAs。ACAs 出现的可能原因主要有 2 个方面:(1)CML-CP 患者接受的治疗方案可能导致疾病进展时出现 ACAs<sup>[12]</sup>,ACAs 的出现既是疾病耐药的原因<sup>[13]</sup>,也是疾病耐药的结果<sup>[8]</sup>。本研究单纯 t(9;22) 组患者接受 TKI 治疗后出现新的 ACAs 4 例,其中进展为加速期/急变期 3 例,包括 +8、+9、-Y、del(13)、+der(22)、+marker 等;涉及多种 ACAs 2 例。(2)Ph+ 细胞在化疗、活性氧、放疗和其他触发因素下 DNA 单链和双链断裂的倾向增加<sup>[14-15]</sup>,其产物介导的易出错 DNA 修复机制导致 ACAs 的发生<sup>[8,16]</sup>。

多数研究根据不同 ACAs 出现的频率是否超过 10%,将其分为主要路径和次要路径<sup>[8]</sup>,主要路径包括双 Ph、+8、i(17q)、+19 等,次要路径包括性染色体的缺失及 7 号或 17 号染色体的缺失等<sup>[17-19]</sup>。由于本研究纳入的伴 ACAs 患者数较少,无法计算不同 ACAs 的发生频率,尚需进一步观察研究。

有研究表明,5%~10% 的 CML-CP 患者出现 ACAs<sup>[20-21]</sup>。本研究 92 例患者骨髓标本进行细胞遗传学分析发现,10.87% 的患者伴 ACAs,与相关研究结果大致相符<sup>[9,22-23]</sup>。欧洲白血病网和世界卫生组织均认为 TKI 治疗期间 ACAs 的演变是疾病进展的诊断标准<sup>[24-25]</sup>,在治疗过程中出现新发的 ACAs 意味着进展为加速期/急变期的风险更高<sup>[26]</sup>。本研究中,单纯 t(9;22) 组在治疗过程中出现新发的 ACAs 患者共有 4 例,其中 3 例出现进展,为加速期/急变期,其中 2 例涉及多种 ACAs,复杂程度较高,进展较快;此外,有 1 例无新发核型易位的患者进展为加速期,可佐证上述研究。部分文献表明,在 CML 患者的诊疗过程中,ACAs 的类型及出现时机,均会影响疾病的疗效和预后<sup>[19,27-28]</sup>。本研究中,初诊时伴 ACAs 的 CML 患者在接受 TKI 治疗后,总生存期明显低于单纯 t(9;22)

组,与相关研究结果<sup>[28-29]</sup>相符。但 2 组患者经治疗达到 CHR、CCyR、MMR 标准的时间没有统计学差异,可能与样本量不足相关。随着病情进展,ACAs 出现的频率在加速期、急变期患者中可分别达到 30% 和 50%~80%<sup>[15,22]</sup>。随着疾病进展,ACAs 的发生率不断增高,提示 ACAs 在疾病预后中的作用机制可能更加复杂<sup>[17]</sup>。本研究通过多因素分析可得,伴 ACAs 是 CML 患者预后不良的独立危险因素之一。

本研究结果显示,初诊 CML-CP 出现 ACAs 的比例为 10.87%,与目前文献报道的比例基本相符。ACAs 是 CML 患者预后不良和疾病进展的原因之一,其类型及出现时间与患者病情诊治、进展及预后密切相关<sup>[22,30]</sup>。因此,在初诊病例中发现伴 ACAs 的 CML 患者应适当缩短复查时间、增加复查频率,以便观察疾病进展并及时调整治疗方案。

综上所述,ACAs 与 CML 患者的病程进展具有非常密切的联系,染色体核型的复杂程度与 CML 的诊断、疗效及预后密切相关。初诊时伴 ACAs 可能导致 CML-CP 患者出现病情进展加快,预后较差,且染色体复杂程度越高提示预后可能越差。但由于本研究 ACAs 组患者数相对较少(仅 10 例),故其与典型易位 CML 患者诊治、预后的差异仍需进一步观察研究。

### 参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会. 慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南(2020 年版)[J]. 中华血液学杂志,2020,41(5):353-364.
- [2] BENNOUR A, SAAD A, SENNANA H L A. Chronic myeloid leukemia: Relevance of cytogenetic and molecular assays[J]. Crit Rev Oncol Hematol,2016,97:263-274.
- [3] OSMAN A E G, DEININGER M W. Chronic myeloid leukemia: Modern therapies, current challenges and future directions[J]. Blood Rev, 2021,49:100825.
- [4] BARTRAM C R, DE K A, HAGEMEIJER A, et al. Translocation of c-abl oncogene correlates with the presence of a philadelphia chromosome



- in chronic myelocytic leukaemia [J]. *Nature*, 1983, 306(5940):277-280.
- [5] HEHLMANN R. Chronic myeloid leukemia in 2020 [J]. *Hemasphere*, 2020, 4(5):e468.
- [6] KANTARJIAN H M, HUGHES T P, LARSON R A, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis [J]. *Leukemia*, 2021, 35(2):440-453.
- [7] CORTES J, PAVLOVSKY C, SAUSSELE S. Chronic myeloid leukaemia [J]. *Lancet*, 2021, 398(10314):1914-1926.
- [8] SENAPATI J, SASAKI K. Chromosomal instability in chronic myeloid leukemia: Mechanistic insights and effects [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(10):2533.
- [9] ANSARI S N, VERMA M. Control of Ph<sup>+</sup> and additional chromosomal abnormalities in chronic myeloid leukemia by tyrosine kinase inhibitors [J]. *Med Oncol*, 2023, 40(8):237.
- [10] DEININGER M W, SHAH N P, ALTMAN J K, et al. Chronic myeloid leukemia, version 2. 2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(10):1385-1415.
- [11] SHIMODA K Z A, TAKAHASHI N, KIRITO K, et al. JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: I. leukemia-4. chronic myeloid leukemia (CML)/myeloproliferative neoplasms (MPN) [J]. *Int J Hematol*, 2020, 112(3):268-291.
- [12] PATEL A B, O'HARE T, DEININGER M W. Mechanisms of resistance to ABL kinase inhibition in chronic myeloid leukemia and the development of next Generation ABL kinase inhibitors [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2017, 31(4):589-612.
- [13] BACCARANI M, DEININGER M W, ROSTI G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 [J]. *Blood*, 2013, 122(6):872-884.
- [14] POPP H D, KOHL V, NAUMANN N, et al. DNA damage and DNA damage response in chronic myeloid leukemia [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4):1177.
- [15] IEZZA M, CORTESI S, OTTAVIANI E, et al. Prognosis in chronic myeloid leukemia: Baseline factors, dynamic risk assessment and novel insights [J]. *Cells*, 2023, 12(13):1703.
- [16] PERROTTI D, JAMIESON C, GOLDMAN J, et al. Chronic myeloid leukemia: Mechanisms of blastic transformation [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(7):2254-2264.
- [17] SITI MARIAM I, NORHIDAYAH R, ZULAIKHA A B, et al. Differential prognostic impact of stratified additional chromosome abnormalities on disease progression among malaysian chronic myeloid leukemia patients undergoing treatment with imatinib mesylate [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:720845.
- [18] KIM T D, TÜRKMEN S, SCHWARZ M, et al. Impact of additional chromosomal aberrations and BCR-ABL kinase domain mutations on the response to nilotinib in philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2010, 95(4):582-588.
- [19] WANG W, CORTES J E, TANG G L, et al. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy [J]. *Blood*, 2016, 127(22):2742-2750.
- [20] 岳延华, 何雪峰, 潘金兰, 等. 附加染色体异常对慢性髓系白血病慢性期患者酪氨酸激酶抑制剂疗效的影响 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(5):1275-1280.
- [21] RICHEBOURG S, ECLACHE V, PEROT C, et al. Mechanisms of genesis of variant translocation in chronic myeloid leukemia are not correlated with ABL1 or BCR deletion status or response to imatinib therapy [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2008, 182(2):95-102.
- [22] ALHURAIJI 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 [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(1):84-90.
- [23] FABARIUS A, LEITNER A, HOCHHAUS A, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: Long-term observation of 1 151 patients from the randomized CML Study IV [J]. *Blood*, 2011, 118(26):6760-6768.
- [24] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-2405.