

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.09.041

◇临床医学◇

## 慢性粒细胞白血病合并宫颈腺癌1例并文献复习

方慧子,陶千山,张家奎,李陈芑,李迎伟,阮燕洁,翟志敏

作者单位:安徽医科大学第二附属医院血液科、生物医疗研究中心、安徽医科大学  
血液病研究中心,安徽 合肥 230601

**摘要:**目的 探讨慢性粒细胞白血病(CML)合并第二实体瘤病人的治疗方案和时机的选择。方法 系统分析1例CML合并宫颈腺癌病人的临床资料,并查阅参考相关文献。结果 对该病人初诊时CML(慢性期)予以伊马替尼治疗、手术联合化疗治疗宫颈腺癌,手术前后停用伊马替尼,术后4个月CML进展为急性淋巴细胞白血病(简称:急淋变),予以达沙替尼50 mg,每天2次,治疗1个月,获得主要分子学反应。结论 (1)CML合并第二实体瘤治疗时应权衡利弊,优先治疗危险度更高的疾病;(2)CML合并第二实体瘤治疗过程中,重点监测血象及骨髓象,评估病情,当CML出现疾病进展时,及时应用第二代酪氨酸激酶抑制剂;(3)CML合并宫颈腺癌的发生机制、以及宫颈腺癌是否影响CML进展尚不明确,有待进一步研究阐明。

**关键词:**白血病,髓系,慢性,BCR-ABL阳性; 宫颈癌; 伊马替尼; 达沙替尼

## Coexistence of chronic myeloid leukemia and cervical adenocarcinoma: a rare case report and literature review

FANG Huizi, TAO Qianshan, ZHANG Jiakui, LI Chenpeng, LI Yingwei, RUAN Yanjie, ZHAI Zhimin

Author Affiliation: The Hematology Department and Bio-medical Research Center of Second Affiliated Hospital, Hematologic Diseases Research Center, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China

**Abstract: Objective** To explore the treatment solution and timing of chronic myeloid leukemia (CML) with secondary solid tumor. **Methods** Analyze clinical data of one case of CML with cervical adenocarcinoma, and review the relevant literatures. **Results** Treat chronic phase-chronic myeloid leukemia (CP-CML) with Imatinib, and treat cervical adenocarcinoma with the operation and chemotherapy. Stop Imatinib treatment before and after the operation. The progression from CP-CML to acute lymphoblastic leukemia occurred 4 months after operation, and we have treated the patient with Dasatinib 50 mg twice a day for one month, and later the patient obtained complete hematologic response. **Conclusion** (1) It is prior for coexistence of chronic myeloid leukemia and solid tumor to treat the disease of higher risk by weighing the pros and cons. (2) During treatment process, it is pivotal to monitor blood picture and bone marrow and assess the condition. When the CML disease progress, application of the second generation of tyrosine kinase inhibitors is necessary. (3) It remains unclear for the mechanism of coexistence of chronic myeloid leukemia and cervical adenocarcinoma and whether cervical adenocarcinoma can affect progression of CML, so we need further research to clarify them.

**Key words:** Leukemia, myelogenous, chronic, BCR-ABL positive; Cervical adenocarcinoma; Imatinib; Dasatinib

慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)为造血干细胞增殖性肿瘤,以9号染色体长臂上ABL原癌基因与22号染色体长臂的断裂点簇集区(breakpoint cluster region, BCR)易位(t(9;22)为特征,起病缓慢,可分为慢性期(chronic phase, CP)、加速期(accelerated phase, AP)以及急变期(blastic phase, BP)。目前分子靶向药物—酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)为CML首选治疗药物。宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤,治疗方案应根据临床分期、病人年龄、生育要求、全身情况等综合考虑,一般采用以手术和放疗为主、化疗为辅的综合治疗。

关于慢性粒细胞白血病合并宫颈癌的病例报道罕见,而两者合并时如何治疗更是经验甚少,目前无明确治疗原则和方案可遵循,在此将1例CML合并宫颈腺癌病人的诊治情况进行系统分析,并查阅相关文献对照讨论,旨在为CML合并第二实体瘤时的治疗方案和用药选择提供借鉴。

### 1 临床资料

**1.1 第一阶段诊断和治疗** 女,42岁,系“腹胀1周”首次在安徽医科大学第二附属医院血液科就诊(2015年12月23日),无发热、乏力、腹痛等其他不适。入院时体征:脾大(I线3 cm, II线5.6 cm),边缘光滑,质韧,无触痛,余无明显阳性体征。入院时

血常规示:白细胞(WBC)  $215.4 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞(NEUT)百分比 0.866, 嗜酸性粒细胞(E0)百分比 0.065, 嗜碱性粒细胞(BA)百分比 0.087, 血红蛋白(Hb) 96 g/L, 血小板(PLT)  $229 \times 10^9/L$ , 腹部B超提示脾大(肋下 36 mm)。骨髓细胞学慢粒骨髓象:原始细胞比例 2.5%, 粒系增生明显活跃, NAP积分偏低, 骨髓细胞染色体:46, XX, t(9;22)(q34;q11)。BCR-ABL融合基因:P210 阳性, P190 阴性, P230 阴性。外周血 BCR/ABL P210 基因定量检测转录本为 90%。诊断为 CML(CP, Sokal 0.59, Hasford 49.06, 低危组)。

确诊后立即予以羟基脲降低白细胞及水化、碱化等处理。10 d 后血常规示:WBC  $9.71 \times 10^9/L$ , NEUT  $6.50 \times 10^9/L$ , Hb 81 g/L, PLT  $169 \times 10^9/L$ , 开始予以伊马替尼(IM, 格列卫, 诺华制药公司, 批号 H20150112) 400 mg/d 靶向治疗。IM 治疗 4 d 后复查血常规示:WBC  $1.58 \times 10^9/L$ , NEUT  $0.60 \times 10^9/L$ , Hb 70 g/L, PLT  $207 \times 10^9/L$ , 病人出现 3/4 级白细胞及中性粒细胞减低, 无发热等感染症状, 停用 IM, 予以重组人粒细胞刺激因子治疗。两周后血象恢复, IM 减量为 300 mg/d。1 月后查血常规示:WBC  $4.08 \times 10^9/L$ , NEUT  $2.31 \times 10^9/L$ , Hb 110 g/L, PLT  $231 \times 10^9/L$ 。继续 IM 300 mg/d 治疗。

**1.2 第二阶段诊断和治疗** 病人在确诊 CML 及接受 IM 治疗后 3 个月, 因白带增多伴异味行阴道镜活检等检查, 诊断为宫颈恶性肿瘤(高-中分化黏液腺癌, pT2bN1MO, IB 期)。经妇科会诊后决定于全麻下行腹腔镜广泛子宫、双侧附件及盆腔淋巴结切除术(2016 年 3 月 7 日)。术前血常规示:WBC  $4.16 \times 10^9/L$ , NEUT  $2.57 \times 10^9/L$ , Hb 112 g/L, PLT  $111 \times 10^9/L$ , 停用 IM。术后一天复查血常规示:WBC  $4.91 \times 10^9/L$ , NEUT  $4.53 \times 10^9/L$ , Hb 77 g/L, PLT  $55 \times 10^9/L$ , 病人血小板明显降低, 并出现高热, 继续停用 IM。术后 1 个月予以紫杉醇+卡铂方案化疗。术后 2 个月腹腔镜 CT 示:腹膜后多发中小淋巴结;双侧髂血管旁可疑肿大淋巴结;双侧腹股沟区多发大小不等淋巴结。再次予以紫杉醇+卡铂方案化疗, 期间多次复查血常规示血小板 3/4 级减低, 予以升血小板胶囊、IL-11 等对症治疗, 建议病人口服达沙替尼治疗 CML, 复查骨穿检查排除 CML 进展, 但病人拒绝。

**1.3 第三阶段诊断和治疗** 病人在确诊 CML 7 个月、宫颈癌 4 个月(2016 年 7 月 18 日)因双下肢反复出现瘀点瘀斑 6 d 入院, 查血常规示:WBC  $36.23 \times 10^9/L$ , NEUT 百分比 0.152, LY 百分比 0.587, MO 百分比 0.223, Hb 106 g/L, PLT  $13 \times 10^9/L$ 。骨髓细胞学示:原始细胞约占有核细胞的 78%, 提示急性淋巴细胞

白血病。骨髓免疫分型:可测出一群异常细胞, 约占全部有核细胞的 70.0%, 免疫表型为 CD34+CD19+CD10+CyCD79a+CD22+CD20+CD38+CD71+CD45dimSSC+~+++, 提示 B-ALL 可能。骨髓染色体及融合基因与初诊时相同。骨髓 ABL1 激酶突变检测阴性。腹盆腔 CT 检查结果基本同前。确诊为急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL, CML 转化)。评估宫颈腺癌病情平稳。治疗上再次建议改用第二代 TKI, 病人因经济原因未采用, 予以 IM 600 mg/d+VCP 方案化疗。因病人血细胞明显减低, 停用 IM。后合并肺部感染, 暂停化疗, 并予以抗感染治疗, 感染控制后, 于 8 月 21 日加用达沙替尼(百时美施贵宝公司, 批号 H20110425) 50 mg, 每天 2 次治疗原发病。一月后复查骨髓细胞学示:骨髓有核细胞增生尚活跃, 粒红比值 = 4.42。骨髓 MRD 阴性。外周血 BCR/ABL P210 转录指数为 0.058%。

病人确诊 CML 后的治疗调整及疾病转归情况见表 1, IM 治疗及化疗期间病人白细胞、中性粒细胞及血小板变化见表 2。

表 1 病人确诊 CML 后的治疗调整及疾病转归情况

| 时间          | 治疗                   |
|-------------|----------------------|
| 2015 年 12 月 | 诊断 CML-CP, 口服 IM     |
| 2016 年 3 月  | 诊断宫颈腺癌, 手术治疗, 并停用 IM |
| 2016 年 4 月  | 卡铂+紫杉醇化疗             |
| 2016 年 5 月  | 卡铂+紫杉醇化疗             |
| 2016 年 7 月  | CML 急淋变, IM+VCP 方案化疗 |
| 2016 年 8 月  | 口服达沙替尼               |
| 2016 年 9 月  | CML 获得主要分子学反应        |

注: CML-CP 为慢性粒细胞白血病慢性期, IM 为伊马替尼, VCP 为长春新碱+ 环磷酰胺+ 泼尼松

表 2 IM 治疗及化疗期间病人白细胞、中性粒细胞及血小板变化

| 时间点                       | WBC<br>( $\times 10^9/L$ ) | NEUT<br>( $\times 10^9/L$ ) | PLT<br>( $\times 10^9/L$ ) |
|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| IM 治疗前                    | 9.71                       | 6.50                        | 169                        |
| IM 400 mg, 每天 1 次, 治疗 4 d | 1.58                       | 0.60                        | 207                        |
| IM 300 mg, 每天 1 次, 治疗 3 周 | 4.08                       | 2.31                        | 231                        |
| 术前 1 d (停用 IM)            | 4.16                       | 2.57                        | 111                        |
| 术后 1 d                    | 4.91                       | 4.53                        | 55                         |
| 术后化疗 1 程后                 | 3.06                       | 1.68                        | 20                         |
| 术后化疗 2 程后                 | 3.57                       | 2.14                        | 22                         |

注: IM 为伊马替尼, WBC 为白细胞, NEUT 为中性粒细胞百分比, PLT 为血小板

## 2 讨论

CML 是骨髓造血干细胞克隆性增殖形成的恶性肿瘤, 以 t(9;22) 染色体易位为特征, 根据 NCCN 指南(2015 年版) CML-CP 一线治疗方案为 IM 400 mg, 每天 1 次, 或尼洛替尼 300 mg, 每天 2 次, 或达沙

替尼 100 mg, 每天 1 次。治疗期间若未达到控制目标或出现疾病进展, 应更换 TKI 种类或增大剂量或行异基因造血干细胞移植术<sup>[1]</sup>。本病例中病人诊断为 CML-CP 后, 予以 IM 400 mg, 每天 1 次治疗, 但出现 3/4 级白细胞及中性粒细胞减少, 故减量为 300 mg, 每天 1 次治疗, 1 个月后达到完全血液学缓解 (complete hematologic response, CHR)。

宫颈癌是常见的妇科肿瘤之一, 其治疗方案应根据临床分期、病人年龄、生育要求、全身情况、医疗技术水平及设备条件等综合考虑, 一般采用以手术和放疗为主、化疗为辅的综合治疗方案。本病例中病人诊断为宫颈高-中分化黏液腺癌 (pT2bN1M0, IB 期), 具有术后复发高危因素-深肌层浸润及淋巴结转移, 根据相关指南<sup>[2]</sup>, 采用广泛子宫、双侧附件及盆腔淋巴结切除术后联合化疗治疗。

目前, 白血病合并实体瘤的相关报道罕见。据报道, CML 合并的实体瘤主要有皮肤鳞状细胞癌、胸膜间皮瘤、乳腺癌、肺癌、结肠癌、宫颈癌及膀胱癌等<sup>[3-10]</sup>, 而 CML 合并宫颈癌的报道仅有 1 例。CML 与第二实体瘤发生之间的关系尚不明确, 推测可能与病人体内多个异常癌基因的形成和相继激活, 以及免疫功能低下相关, 某些化疗药物如烷化剂等也可能是导致第二肿瘤发生的促进因素<sup>[5]</sup>。Lucia 等<sup>[11]</sup>的研究发现, 血小板衍生因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 家族在宫颈癌中高表达, 而 IM 能够阻断了 PDGFR 的磷酸化。在另一项肿瘤药敏实验<sup>[12]</sup>中, 用含 IM 在内的 8 种药物测试新分离的 16 例病人的宫颈癌原代细胞, 15 例标本中有 10 例标本 (66.6%) 对 IM 敏感, 仅次于紫杉醇 (93.8%)。该结果提示 IM 可能是治疗宫颈癌的有效选择。该病人确诊 CML 后仅短期口服羟基脲, 随后予以 IM 治疗 3 个月即出现妇科症状确诊为宫颈腺癌, 因此考虑宫颈癌发生与 CML 治疗用药无关, 但不排除 CML 进一步干扰机体抗肿瘤免疫机能, 促进宫颈癌发展。

CML 合并实体瘤如何选择和用药无依据可循, 只能根据病人的个体情况, 病情的轻重缓急, 权衡利弊、综合分析后决定。赵旻等<sup>[7]</sup>报道的 1 例 CML-CP 病人, 予以格列卫治疗两个月时诊断出宫颈癌, 当时查血常规为 WBC  $4.6 \times 10^9/L$ , NEUT 百分比为 0.066, Hb 115 g/L, PLT  $535 \times 10^9/L$ , 考虑能够耐受手术, 立即予以手术治疗, 术前 1 d 停用格列卫, 术后病人同样出现了血小板进行性降低 (最低至  $18 \times 10^9/L$ ), 但复查骨穿排除了 CML 急变, 随后予以对症支持治疗, 其长期预后如何未做相关报道。本研究中, 病人初诊 CML-CP 及 IM 治疗 3 个月后诊断宫颈腺癌, 具有深肌层浸

润及淋巴结转移两个术后复发高危因素, 此时病人 CML 获得 CHR, 宫颈癌是影响其长期生存的重要疾病, 故果断优先治疗宫颈癌。并且考虑到病人口服 IM 时骨髓抑制作用明显, 会影响宫颈癌的手术治疗及化疗, 故予以停用 IM, 为宫颈癌的治疗保驾护航。

本病例另一特点是 CML 短期内发生急淋变。在 TKI 问世之前, CML-CP 病人进展至加速期或者急变期的中位时间约 5 年, 而在接受 IM 治疗的前 2 年疾病进展的发生率极低<sup>[13]</sup>。CML 疾病进展机制尚未明确, 可能与以下因素相关: (1) 基因及染色体异常<sup>[13]</sup>, 主要包括额外的染色体、基因缺失、基因嵌入和 (或) 点突变<sup>[14-16]</sup>, 而常见的点突变有 P53、CDKN2A/B、RUNX1 以及 IKZF1<sup>[17-21]</sup>; (2) BCR/ABL 激酶区 TKI 耐药性突变: 当发生 BCR/ABL 激酶区 TKI 耐药性突变时, CML 细胞的激酶活性、底物的利用能力、增殖能力和集落形成能力增强, 可能导致 CML 的进展<sup>[22-23]</sup>; (3) 基因的不稳定性<sup>[24]</sup>。本病例中 CML 急淋变时复查骨髓染色体及融合基因与初诊时相同, 未检测到 BCR/ABL 激酶区发生突变, 因此疾病进展与遗传学及分子学异常无关。然而该病人 CML 急淋变发生于宫颈腺癌诊断与治疗 4 个月, 那么, 宫颈腺癌的发生与治疗与 CML 的进展是否相关呢? 有报道表明, 紫杉醇及铂类药物可导致治疗相关性白血病发生<sup>[25-26]</sup>, 但尚无相关研究表明两者可促进 CML 进展, 也无研究表明宫颈癌的发生与 CML 进展相关。因此, 该病人 CML 短期内迅速进展的原因仍需进一步探究。

如前所述, CML 在发生疾病进展时, 应更换 TKI 种类或增大剂量或行异基因造血干细胞移植术。达沙替尼为第二代 TKIs, 能够与 ABL 激酶结构域的活性及非活性构象结合, 抑制未突变的 BCR-ABL 的活性是 IM 的 325 倍<sup>[27]</sup>, 还可有效抑制除 T315I 突变外的 IM 不耐受的野生型和 BCR-ABL 突变细胞株的增殖和活性<sup>[28]</sup>。Talpa 等<sup>[29]</sup>的临床试验中, CML-AP、CML-BP 以及 Ph+ 急性淋巴细胞白血病病人口服达沙替尼 1 个月, CHR 率为 70%, 主要遗传学缓解率为 25%, 其中, 82% 病人在随访中 (中位随访时间为 5 个月) 治疗反应得以维持。达沙替尼主要的非血液学毒性为胃肠道不适及肺部损伤, 如胸腔积液<sup>[30]</sup>。而对于进展期病人, 3~4 级血液学不良反应常见, 可高达 80% 左右, 但是可通过中断治疗、药物减量及相关支持治疗控制<sup>[31]</sup>。本病例中病人确诊 B-ALL (CML 转化) 时, 复查腹盆腔 CT 示宫颈癌病情平稳, 而 BP-CML 生存期短, 预后差, 故此时应以 BP-CML 治疗为主。考虑到病人合并宫颈癌, 而环磷酰胺亦对宫颈癌有一定

的姑息作用,故选用IM+VCP方案化疗。后病人口服达沙替尼治疗1个月达到主要分子学缓解,而无明显不良反应,疗效尚可,且可耐受。

综上所述,对该例病人我们根据病情变化,对进展快、可能危险度更高的恶性肿瘤果断予以优先治疗,并在用药时尽可能两者兼顾,避免冲突,获得了较为满意的效果。当病人在CML-CP期发现宫颈癌时,为确保能够及时、顺利地宫颈癌进行合理治疗,手术前后和放化疗期间短暫停用TM,当确认病人转为ALL之后,又紧急调整用药,以控制B-ALL为主要目标,最终两者都得到了及时控制。

### 参考文献

- [1] NCCN clinical practice Guidelines in Oncology: chronice lymphoid leukemia 2015 [EB/OL]. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/l\\_guidelines.asp#cml](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/l_guidelines.asp#cml).
- [2] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行)[J].慢性病学杂志,2013,5(6):401-410.
- [3] 邓德权,施治中,胡文星,等.慢性粒细胞白血病伴皮肤鳞癌1例[J].中国麻风皮肤病杂志,2010,26(2):137-137.
- [4] 王冬梅,姚新杰,张清泉,等.慢性粒细胞白血病经基脉治疗5年后合并皮肤鳞癌1例[J].实用医学杂志,2013,29(24):4115-4115.
- [5] 姚宁,邓东红,程鹏.慢性粒细胞白血病并发胸膜间皮瘤1例并文献复习[J].广西医学,2007,29(1):80-82.
- [6] 太善姬,刘艳奎,崔桂顺,等.慢性粒细胞白血病继发肺癌1例[J].中国综合临床,2004,20(1):60.
- [7] 赵旸,祝洪澜,王建六.宫颈癌合并慢性粒细胞白血病[J].中国妇产科临床杂志,2005,6(3):225-227.
- [8] 谢熠,范自力,唐雪元,等.慢性粒细胞白血病继发结肠癌1例[J].实用预防医学,2005,12(2):457.
- [9] 肖志坚,钱林生,施均.慢性粒细胞白血病先后合并膀胱癌、结肠癌一例[J].中华血液学杂志,1999,20(2):112.
- [10] 黄克楠,殷培培,崔保栓,等.慢性粒细胞白血病合并乳腺癌1例[J].实用临床医学,2012,13(3):27-28.
- [11] TAJA-CHAYEB L, CHAVEZ-BLANCO A, MARTÍNEZ-TLAHUEL J, et al. Expression of platelet derived growth factor family members and the potential role of imatinib mesylate for cervical cancer[J]. Cancer Cell International, 2005, 6(1):1-11.
- [12] KUMMEL S, HEIDECHE H, BROCK B, et al. Imatinib--a possible therapeutic option for cervical carcinoma: results of a preclinical phase I study [J]. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch, 2008, 48(2):94-100.
- [13] PERROTTI D, JAMIESON C, GOLDMAN J, et al. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation [J]. Journal of Clinical Investigation, 2010, 120(7):2254-2264.
- [14] YAMAMOTO M, KAKIHANA K, KUROSU T, et al. Clonal evolution with inv(11)(p15q22) and NUP98/DDX10 fusion gene in imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2005, 157(2):104-108.
- [15] FABARIUS A, et al. Dynamics of cytogenetic aberrations in Philadelphia chromosome positive and negative hematopoiesis during dasatinib therapy of chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure[J]. Haematologica, 2007, 92(6):834-837.
- [16] ROCHE-LESTIENNE C, DELUCHE L, CORM S, et al. RUNX1 DNA-binding mutations and RUNX1-PRDM16 cryptic fusions in BCR-ABL+ leukemias are frequently associated with secondary trisomy 21 and may contribute to clonal evolution and imatinib resistance[J]. Blood, 2008, 111(7):3735-3741.
- [17] MULLIGHAN CG, WILLIAMS RT, DOWNING JR, et al. Failure of CDKN2A/B (INK4A/B-ARF)-mediated tumor suppression and resistance to targeted therapy in acute lymphoblastic leukemia induced by BCR-ABL[J]. Genes Dev, 2008, 22(11):1411-1415.
- [18] MULLIGHAN CG, MILLER CB, RADTKE I, et al. BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros[J]. Nature, 2008, 453(7191):110-114.
- [19] NAKAYAMA H, ISHIMARU F, AVITTAHL N, et al. Decreases in Ikaros activity correlate with blast crisis in patients with chronic myelogenous leukemia[J]. Cancer Res, 1999, 59(16):3931-3934.
- [20] SILL H, GOLDMAN JM, CROSS NC. Homozygous deletions of the p16 tumor-suppressor gene are associated with lymphoid transformation of chronic myeloid leukemia [J]. Blood, 1995, 85(8):2013-2016.
- [21] LANZA F, BI S. Role of p53 in leukemogenesis of chronic myeloid leukemia[J]. Stem Cells, 1995, 13(4):445-452.
- [22] LANGE T, ERNST T, GRUBER F X, et al. The quantitative level of T315I mutated BCR-ABL predicts for major molecular response to second-line nilotinib or dasatinib treatment in patients with chronic myeloid leukemia[J]. Haematologica, 2013, 98(5):714-717.
- [23] SWEET K, LING Z, PINILLAIBARZ J. Biomarkers for determining the prognosis in chronic myelogenous leukemia [J]. Journal of Hematology & Oncology, 2013, 6(1):1-9.
- [24] 王林,费嫦,冯文莉.慢性粒细胞白血病急变基因机制的研究进展[J].国际检验医学杂志,2015,35(19):2864-2866.
- [25] TRAVIS LB, HOLOWATY EJ, BERGFELDT K, et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer [J]. New England Journal of Medicine, 1999, 340(5):351-357.
- [26] YEASMIN S, NAKAYAMA K, ISHIBASHI M, et al. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia following paclitaxel- and carboplatin-based chemotherapy in an ovarian cancer patient: a case report and literature review [J]. International Journal of Gynecological Cancer, 2008, 18(6):1371-1376.
- [27] MÜLLER M C, CORTES J E, KIM D W, et al. Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations [J]. Blood, 2009, 114(24):4944-4953.
- [28] O'HARE T, WALTERS D K, STOFFREGEN E P, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants [J]. Cancer Research, 2005, 65(11):4500-4505.
- [29] TALPAZ M, SHAH NP, KANTARJIAN H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias [J]. New England Journal of Medicine, 2006, 354(24):2531-2541.
- [30] CHEN R, CHEN B. The role of dasatinib in the management of chronic myeloid leukemia [J]. Drug Design Development & Therapy, 2015, 9(11):731-734.
- [31] 黄晓军,胡建达,李建勇,等.达沙替尼对中国慢性髓性白血病伊马替尼耐药或不耐受患者疗效及安全性研究[J].中华血液学杂志,2012,33(11):889-895.

(收稿日期:2016-12-05,修回日期:2017-03-13)