



新阳光  
信息手册  
— CML

# 慢性粒细胞白血病 PCR 监测手册



北京新阳光慈善基金会  
New Sunshine Charity Foundation

2014年12月

# 序言

亲爱的慢粒病友：

大家好！

我们知道，在靶向药物的帮助下，慢粒已经成为一种可以管理的慢性病。那么，我们怎样知道我们的治疗效果怎么样？我们依据什么来指导我们今后的治疗？那就要靠严密的监测。很早以前，医生们需要通过在显微镜下数细胞的方式来告诉我们癌细胞有多少。随着科学技术的发展，现在我们已经将检验方法发展到了分子的级别，并且可以检出低至  $10^{-5}$  级（十万分之一）的癌细胞。这本手册我们就是要介绍目前精度最高也最常用的检验方法——采用实时定量聚合酶链式反应（Real-time Quantitative Polymerase Chain Reaction, RQ-PCR）方法来监测 bcr-abl 融合基因的水平，并且告诉大家如何看 PCR 检查报告、在不同的时期如何使用 PCR 结果指导治疗。

当然，我们所讲述的只是一些通用的常识和指南，您具体的治疗方案，还应当遵从您主治医生的意见。

# 目录

- ▶ 序言
- 2 ▶ 1. 慢粒分子学监测的意义和作用
- 3 ▶ 2. PCR 是什么?
- 4 ▶ 3. 慢粒疾病残留会有什么样的危害?
- 4 ▶ 4. PCR 检验, 需要什么样本?
- 5 ▶ 5. 每隔多久进行一次 PCR 检测合适?
- 5 ▶ 6. 我的 PCR 我了解——看懂数据
- 6 ▶ 7. 什么是国际标准化 (IS) 数值
- 7 ▶ 8. PCR 结果如何帮助我们评估疗效
- 8 ▶ 9. 什么可能影响到我的 PCR 检测结果?
- 9 ▶ 记录我的 PCR
- 10 ▶ PCR 国际标准化检验中心名单



## 1. 慢粒分子学监测的意义和作用

我们知道,慢性粒细胞白血病的发生是因为人的第9号染色体和第22号染色体发生了易位,这就是我们所说的“费城染色体(Ph染色体)。在发生易位的地方形成了一个被称为 bcr-abl 的融合基因。Ph染色体和 bcr-abl 融合基因是慢粒等费城染色体阳性白血病的标志。

随着分子靶向药物酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的问世,大大改善了慢粒患者的生存预期,帮助大多数慢粒患者获得了深层次的缓解。国际上的指南也将获得主要分子生物学缓解(MMR,即 bcr-abl 基因降至0.1%以下)作为慢粒治疗的重要目标。传统的血液学方法(如血象、骨髓象)和细胞遗传学方法(如染色体)的精度已经远远无法满足我们的需要了。我们必须将检查深入到分子学的水平,才能

更精确地衡量我们白血病负荷的水平，指导我们的治疗。目前，国际和国内的各大指南也均将 bcr-abl 融合基因的水平作为重要的疗效评估指标。所以，分子学监测成为慢粒治疗和管理的的重要组成部分。

## 2. PCR 是什么？

PCR 是一个生物化学名词，它是“聚合酶链式反应( Polymerase Chain Reaction )”的英文缩写。聚合酶链式反应是一种 DNA 片段扩增技术。在体外使用聚合酶促使合成特异的 DNA 片段，使标本中我们要检测的微量的 bcr-abl 融合基因片段大量复制，其数量被扩大上百万倍，从而可以很容易地检测到它的存在。这使得测量的精度大大增高。我们可以把 PCR 检测比作一个喇叭，能把很小的声音放大，这样我们就很容易听到。

PCR 由高温变性、低温退火及适温延伸等几步反应组成一个周期，循环进行，使目的 DNA 得以迅速扩增，具有特异性强、灵敏度高、操作简便、省时等特点。

目前采用 PCR 技术检测 bcr-abl 融合基因的精度可以达到  $10^{-5}$ （十万分之一）的水平，可以满足当前临床监测的需求。由于 PCR 检测操作简单、灵敏度高，检测结果易标准化，国际上已将定期进行 PCR 检测作为慢粒治疗的标准监测手段，有助于早期监测疾病缓解或进展。

作为患者，我们应该了解 PCR 检查的重要意义，要清楚知道



自己是否进行了 PCR 检查、何时应该进行 PCR 检查，并及时向主治管医生了解检查结果及其代表的意义。

### 3. 慢粒疾病残留会有什么样的危害？

我们知道，包括慢粒在内的癌症都是由很小的病变引起的，我们的免疫系统没能及时消灭这一小撮“叛变”的癌细胞，使它们生长成为危及我们生命安全的癌症。所以，即使是微小的疾病残留，我们也不能掉以轻心。它仍然有可能给患者带来严重的后果。微小的疾病残留若不加重重视，就可能像千里之堤溃于蚁穴一样，最终导致慢粒的复发或进一步恶化，增加治疗难度，严重威胁患者生命。所以即使获得了较深层次的缓解，我们仍然要重视微小残留病的监测。

### 4. PCR 检验，需要什么样本？

外周血或骨髓样本都可以进行 PCR 检验。外周血和骨髓的检测结果会有差别，特别是前期，医生可能会要求您使用骨髓标本或者两种方式并行，在获得较稳定的缓解时可以简单地使用外周血检测即可。

## 5. 每隔多久进行一次 PCR 检测合适？

一般来说，慢粒患者在染色体组型检查中取得染色体正常的检验结果后就应当开始进行 PCR 检验，这是因为 PCR 检验的敏感度更高。不同的医疗机构进行 PCR 检验也不一样。大部分是治疗开始之前检测一次，之后每 3 个月检测一次，根据每次检测结果调整治疗方案。疾病残留控制在  $\leq 0.1\%$  之后，可以每 6-12 个月检测一次。

## 6. 我的 PCR 我了解——看懂数据

以某医院 RQ-PCR 检测报告为例：

姓名：***	性别：*	年龄：**	取材：外周血
科室：***	住院号：***	床号：**	标本编号：***
送检医生：***	采集日期：***	接收日期：***	标本质量：良好①
临床诊断：CML			
检测项目		检测结果	
BCR-ABL (P210)融合基因实时定量②		阳性	
BCR-ABL (拷贝数)③		28	
ABL (拷贝数)④		27182	
BCR-ABL (拷贝数) / ABL (拷贝数)⑤		0.10%	
转换为国际标准值 (IS BCR-ABL/ABL)⑥		0.067%	

其中各项结果的意义如下：

(1) 对样本的来源和质量进行评价。



(2) P210 定量检测阴性, 是以 P210 拷贝数  $<25$  或  $\text{bcr-abl/abl}$  比值  $< 0.001$  作为标准。

(3) 检测出的实际数据。  $\text{bcr-abl}>0$  时结果为阳性,  $\text{bcr-abl}=0$  时结果为阴性。

(4) 对照基因的拷贝数。

(5)  $\text{bcr-abl}$  与对照基因的比值 ( $\text{bcr-abl/abl}$ ), 以百分率表示。

(6) 换算为国际标准化的  $\text{bcr-abl/abl}$  的比值, 以百分率表示。不同检测机构的转换系数不同。这是我们最需要关注的数值, 也是各大指南中用以衡量治疗效果的数值。

## 7. 什么是国际标准化 (IS) 数值

为了统一不同实验室获得的  $\text{bcr-abl}$  值, 国际上已经制定了一套标准, 即国际标准 (IS)。  $\text{bcr-abl}$  的国际标准定义为: 将标准基线表示为 100%, 10% 表示从标准基线降低 1 个对数级, 0.1% 表示从标准基线降低 3 个对数级, 相当于获得主要分子学反应 (MMR)。

慢粒患者定量 PCR 国际标准化 (IS) 不仅是测定慢粒患者残留疾病的常见标准, 而且适用于科学文献, 或者用于临床研究中作为治疗的终点。另外, 国际标准化可以准确测定慢粒的关键分子学治疗目标。最为关键的一点是, 国际标准化测定的是残留疾病的绝对数量值, 而不是与既往患者中存在的疾病的相对值, 因此可以准确评估患者的治疗反应。



## 8. PCR 结果如何帮助我们评估疗效

PCR 检测结果与临床治疗密切相关。PCR 检查可以帮助医生快速评价我们的疗效、预测我们的治疗结果以及在必要的时候调整我们的治疗方案。包括欧洲白血病网络 ELN 和美国复杂癌症网络 NCCN 在内的权威指南均推荐采用 PCR 方法来进行分子学疗效监测。

BCR-ABL 检测结果	临床意义
BCR-ABL > 1.0%	患者有部分甚至 100%Ph+ 骨髓细胞处于分裂中期，提示患者可能继续对治疗有反应，也有可能复发
BCR-ABL > 0.1%	提示患者未达到或已丧失 MMR
BCR-ABL ≤ 0.1%	患者获得 MMR
BCR-ABL 0	BCR-ABL 水平低于 PCR 检测的灵敏度，较基线值下降 4 log

在《中国慢性髓系白血病诊断与治疗指南 (2013 年版)》中，各个阶段时间点应达到的缓解情况及对应的融合基因水平（以慢粒慢性期伊马替尼的疗效标准为例）：

如果患者获得了最佳治疗反应，那就继续使用每日 400mg 伊马替尼。如果是次佳反应或者治疗失败，医生需要评估我们服药的依从性、药物间的相互作用以及分析 bcr-abl 基因是否发生了突变。对获得次佳反应的患者，根据评估情况继续每日 400mg 伊马替尼还是需要更换二代药，对治疗失败的患者则要依评估情况考虑更换二代药、骨髓移植或者参加新药临床试验。对于治疗不耐受的患者，则要考虑更换二代药、骨髓移植或者参加新药临床试验。



### CML-CP 伊马替尼疗效标准

治疗时间	最佳反应		次佳反应		失败
	细胞遗传学反应	分子学反应 (BCR-ABL <sup>15</sup> )	细胞遗传学反应	分子学反应 (BCR-ABL <sup>15</sup> )	细胞遗传学反应
3月	<ul style="list-style-type: none"> <li>达 CHR</li> <li>至少达 mCyR</li> </ul>	≤ 10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>达 CHR</li> <li>未达 mCyR</li> </ul>	> 10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>无 CyR</li> </ul>
6月	<ul style="list-style-type: none"> <li>至少达 PCyR</li> </ul>	≤ 10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>达 mCyR 但未达 PCyR</li> </ul>	> 10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>未达 mCyR</li> </ul>
12月	<ul style="list-style-type: none"> <li>至少达 CCyR</li> </ul>	≤ 1%		> 1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>未达 CCyR</li> </ul>
18月		<ul style="list-style-type: none"> <li>达 MMR</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>未达 MMR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>未达 CCyR</li> </ul>
任何时间	<ul style="list-style-type: none"> <li>疾病稳定或 MMR 改善</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>失去 MMR</li> <li>发生突变 (对 imatinib 低度不敏感)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>失去 CHR</li> <li>失去 CCyR</li> <li>发生突变 (对 imatinib 低度不敏感)</li> <li>CCA</li> </ul>

CHR: 完全血液学反应

PCyR: 部分细胞遗传学反应 (Ph+ 1-35%)

MMR: 主要分子学反应 (BCR-ABL<sup>15</sup> ≤ 1%)

mCyR: 次要细胞遗传学反应 (Ph+ 36-65%)

CCyR: 完全细胞遗传学反应 (Ph+ 0%)

## 9. 什么可能影响到我的 PCR 检测结果?

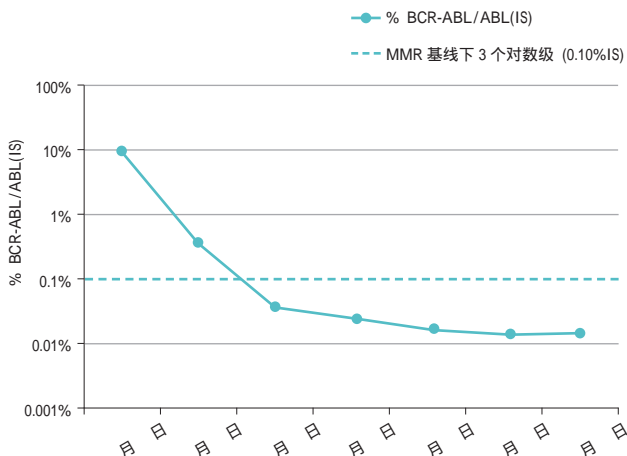
由于 PCR 检测是高敏感度的检查, 而且不是所有的实验室都采用同样的测量标准, 因此两个不同的实验室所进行的 PCR 检查所取得的结果可能不是一样的。为了让所有的实验室采取同样的测量标准, 结果具有可比性, 国际上已经制定了一套标准, 即国际标准 (IS, 见本书第 7 节)。当 PCR 检查结果和之前的检查结果有所不同的时候, 我们也应该查看这两次的检查是否由相同的实验室进行检验以及该实验室所采取的测量标准是否是国际标准。

患者有没有遵从医生的指示按时服药，也是会影响 PCR 检查结果的重要因素之一。没有每天服用药物的患者，检查结果有可能显示其 PCR 值较高；在治疗初期没有及时服用药物的患者，也较不容易取得深度的疾病缓解。

为了更轻松简便地监测慢粒治疗效果，应选择定期 PCR 检测！

## 记录我的 PCR

您可以在这里用圆点记录您每次 PCR 检查的结果，并将它们连成曲线，来掌握您的融合基因水平变化的趋势。



上图为例示意图。后页为您准备了空白监测表，请标记自己的 PCR 结果并画成曲线。



## PCR 国际标准化检验中心名单

以下是已经通过标准化认证的中心名单：

- 北京大学人民医院
- 中国医学科学院血液学研究所血液病医院
- 第二军医大学附属长海医院
- 苏州大学附属第一医院
- 福建医科大学附属协和医院
- 华中科技大学同济医学院附属协和医院
- 华中科技大学同济医学院附属同济医院
- 广东省人民医院
- 四川大学华西医院
- 中国医科大学附属第一医院
- 吉林大学附属第一医院
- 中国人民解放军总医院
- 南方医科大学南方医院
- 哈尔滨血液病肿瘤研究所（哈尔滨市第一医院）
- 山东大学齐鲁医院
- 浙江大学医学院附属第一医院

商业实验室：

- 北京海思特临床检验所有限公司
- 武汉康圣达医学检验所有限公司

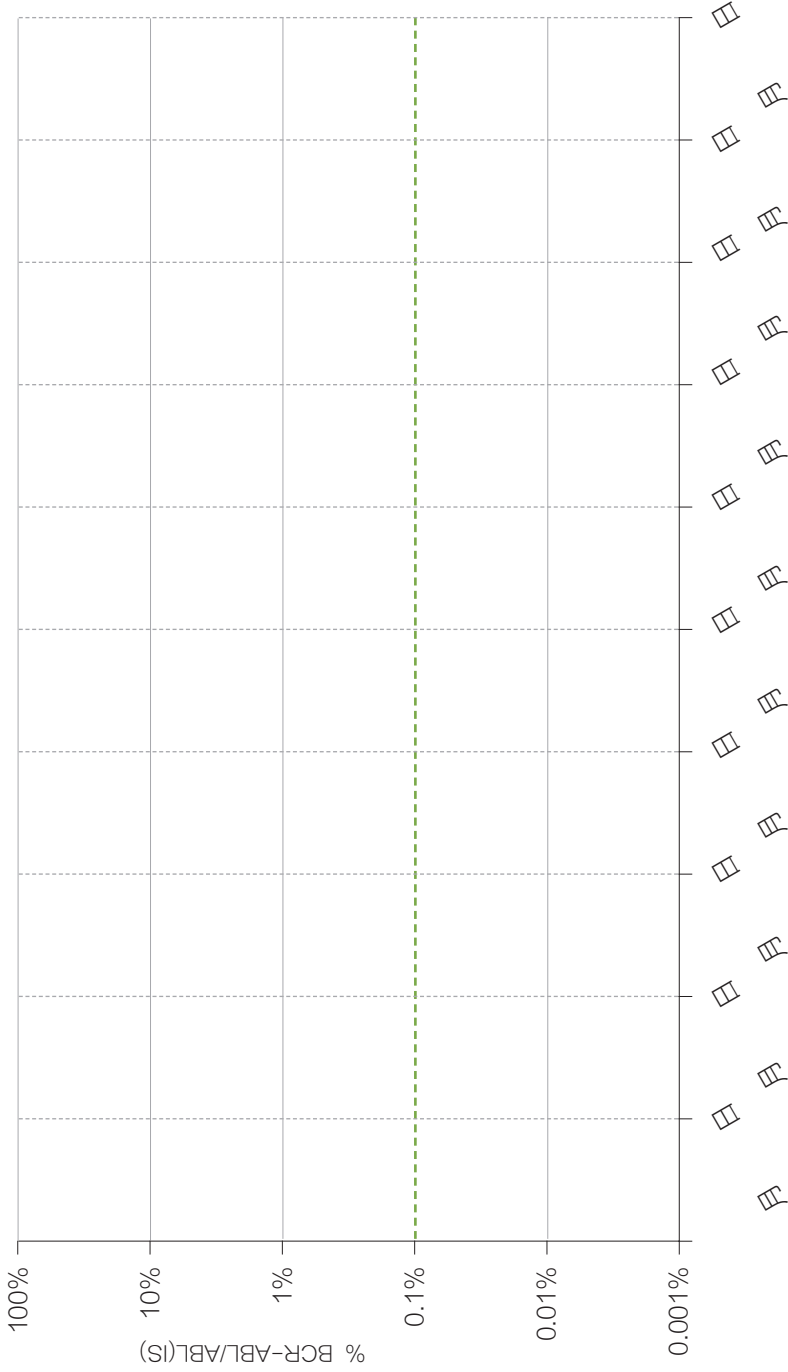
### 【声明】

本手册仅供参考，不可作为疗程依据或取代主治医生之专业建议。

### 【参考文献】

1. 汤静燕. 儿童肿瘤诊断治疗学.【M】- 北京：人民军医出版社，2011：217~223
2. 秦亚涛，主鹤鸣. 分子监测手册.【M】- 北京：人民卫生出版社，2013：1~42

# 我的 PCR 监测表





新阳光  
信息手册 — CMI