

140 例慢性髓系白血病患者治疗概况及用药依从性分析*

潘成云,李艳菊,李梦醒,何玲,张燕,曹淑云,王燕,章亚明,王季石[△]
(贵州医科大学附属医院血液科,贵阳 550001)

[摘要] **目的** 研究慢性髓系白血病(CML)患者的治疗概况及用药依从性。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月至 2017 年 12 月就诊于该院的 140 例 CML 患者的临床资料及随访结果。**结果** 最终纳入患者 138 例,其中慢性期 135 例(97.8%),加速期 3 例(2.2%)。39 例(28.3%)患者(非 TKI 组)接受羟基脲或羟基脲联合干扰素治疗,99 例(71.7%)患者(TKI 组)接受酪氨酸激酶抑制剂。TKI 组与非 TKI 组相比,两组治疗过程中疾病进展发生率差异有统计学意义($P=0.001$)。TKI 组具有更高的血液学缓解(CHR)、完全细胞遗传学缓解(CCyR)及主要分子学缓解(MMR)率($P<0.05$),并具有更高的无事件生存(EFS)率($P=0.001$)和无疾病生存(DFS)率($P=0.021$)。用药依从情况显示,完全按医嘱治疗患者 109 例(79%),治疗过程中出现自行停药或减低药量 29 例(21%),依从性良好患者较依从性不佳患者具有更高的 CCyR 及 MMR 率($P<0.01$),并有更高的 EFS 率($P=0.001$)及 DFS 率($P=0.002$)。**结论** TKI 治疗 CML 的疗效优于非 TKI 传统治疗方案;提高患者的用药依从性、促进规范治疗是改善 CML 临床疗效、获得长期生存的重要因素。

[关键词] 白血病,髓系,慢性,BCR-ABL 阳性;治疗;临床疗效;依从性

[中图分类号] R733.72 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)12-2014-04

Analysis of treatment situation and medication compliance among 140 patients with chronic myeloid leukemia*

PAN Chengyun, LI Yanju, LI Mengxing, HE Ling, ZHANG Yan, CAO Shuyun,

WANG Yan, ZHANG Yaming, WANG Jishi[△]

(Department of Hematology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550001, China)

[Abstract] **Objective** To analysis the treatment situation and medication compliance of patients with chronic myeloid leukemia(CML). **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data and following-up results of 140 patients with CML admitted to the hospital from January 2014 to December 2017. **Results** A total of 138 patients were included, including 135 cases in chronic phase (97.8%) and 3 cases in accelerated phase (2.2%). 39 patients(28.3%) received hydroxyurea or hydroxyurea in combination with interferon(the non-TKI group), and 99 patients (71.7%) received tyrosine kinase inhibitor (the TKI group). There was a statistically significant difference in the incidence of disease progression between the TKI group and the non-TKI group ($P=0.001$). The TKI group had higher hematologic remission (CHR), complete cytogenetic remission (CCyR) rate and major molecular remission (MMR) rate ($P<0.05$), and higher event-free survival (EFS, $P=0.001$) and disease-free survival (DFS) rates ($P=0.021$). According to the medication adherence, 109 patients (79%) were treated according to the doctor's advice, and 29 cases (21%) discontinued or reduced medication dose on their own. The patients with good adherence had higher CCyR and MMR rate ($P<0.01$) and higher EFS rate ($P=0.001$) and DFS rate ($P=0.002$) than the poor adherence group. **Conclusion** The efficacy of TKI in the treatment of CML is superior to non-TKI traditional treatment. To improve the patient adherence and promote standard treatment are the important factors to improve the clinical efficacy and long-term survival of CML.

[Key words] leukemia, myelogenous, chronic, BCR-ABL positive; treatment; clinical efficacy; adherence

慢性髓系白血病(CML)是一种起源于造血干细胞的恶性克隆性疾病,90%~95%的患者存在费城染色体 t(9;22)(q34;q11)产生 BCR/ABL 融合基因,该融合基因使酪氨酸激酶活性异常增强,大量底物磷酸

化,并激活下游信号通路,导致细胞增殖失控,凋亡受阻。CML 临床上分为慢性期、加速期和急变期。以伊马替尼为代表的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)在临床上的广泛应用,使绝大多数 CML 慢性期患者实现长期

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81470006)。 作者简介:潘成云(1991—),住院医师,硕士,主要从事造血系统肿瘤方面的研究。

[△] 通信作者, E-mail: wangjishi9646@163.com。

生存,可明显改善生存质量,但仍有部分患者不能从目前的治疗中获益^[1]。本研究通过收集本院住院及门诊 CML 患者的资料,回顾性分析其治疗概况及用药依从情况,旨在为改进治疗模式、提高治疗疗效提供临床依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经患者知情同意后,收集 2014 年 1 月至 2017 年 12 月就诊于本院血液科的 140 例 CML 患者的资料。应用间接荧光原位杂交(FISH)或 RT-PCR 技术检测患者 BCR-ABL 融合基因均为阳性。CML 患者的诊断、分期及治疗疗效评价参照《血液病诊断及疗效标准》^[2]。

1.2 方法

1.2.1 治疗反应 完全血液学缓解(CHR):外周白细胞(WBC) $<10 \times 10^9/L$,血小板(PLT) $<450 \times 10^9/L$,白细胞分类正常,无原幼粒细胞,无髓外白血病浸润;上述条件持续 4 周以上。完全细胞遗传学缓解(CCyR):费城染色体阳性细胞为 0。主要分子学缓解(MMR):BCR/ABL 融合基因比值较基线下降大于或等于 3 个对数级。完全分子学缓解(CMR):RT-PCR 检测 BCR/ABL 融合基因为阴性。

1.2.2 疗效分析及依从性 总生存(OS)时间指自接受治疗开始,至患者死亡或随访终止。无事件生存(EFS)时间指自接受治疗开始,至疾病进展为加速期或急变期,发生血液学复发或细胞遗传学复发,任何原因导致的 TKI 停药、死亡或随访终止等事件发生日期为止;无病生存(DFS)时间指从治疗获得完全缓解到疾病复发或死亡或最后 1 次随访。服药依从性:患者完全按医嘱治疗为依从性良好;治疗过程中发生自行停药或减低药量为依从性不佳。通过门诊随访与电话随访方式对患者进行调研。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行统计学

分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。生存分析应用 Kaplan-Meier 法,两组之间比较应用 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 确诊 CML 患者 140 例,1 例因个人原因未接受任何治疗,1 例确诊后因发生肿瘤溶解、多器官功能衰竭而死亡。最终纳入患者 138 例,初诊时慢性期 135 例(97.8%),加速期 3 例(2.2%)。其中男 85 例(61.6%),女 53 例(38.4%),中位年龄 44(11~87)岁,中位随访时间 32(3.0~185.0)个月,见表 1。

2.2 治疗概况 随访的 138 例患者,39 例(28.3%)接受羟基脲或羟基脲联合干扰素治疗(非 TKI 组),99 例(71.7%)接受 TKI(TKI 组)。TKI 组患者中,10 例(10.1%)在接受 TKI 之前曾接受过非 TKI 治疗,中位时间 9.7(0.5~48.0)个月。TKI 组与非 TKI 组相比,性别、年龄、脾大程度、骨髓原始细胞、WBC、血红蛋白(HB)、PLT、EUTOS 评分差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。两组方案治疗过程中,分别有 26 例(26.3%)和 22 例(56.4%)患者出现疾病进展,差异有统计学意义($\chi^2 = 10.676, P = 0.001$)。

治疗过程中发生疾病进展的 48 例患者,19 例(39.6%)进展为加速期,29 例(60.4%)转为急变期,其中急性髓系白血病变 19 例(65.5%),急性淋巴细胞白血病变 10 例(34.5%)。加速期患者接受 TKI、TKI 加量或更换 TKI 治疗。急变期患者中,7 例(24.1%)放弃治疗,2 例(6.9%)接受单药 TKI 治疗,20 例(69.0%)接受 TKI 联合化疗,其中 7 例进行异基因造血干细胞移植。所有接受治疗的急变期患者(22 例)随访至截止日期时,9 例(40.9%)因多器官功能衰竭、颅内出血等严重并发症

表 1 CML 患者临床资料

| 项目 | TKI 组(n=99) | 非 TKI 组(n=39) | χ^2/t | P |
|--|---------------|---------------|------------|--------------------|
| 性别[n(%)] | | | 0.145 | 0.704 |
| 男 | 60(60.6) | 25(64.1) | | |
| 女 | 39(39.4) | 14(35.9) | | |
| 年龄[M(P ₂₅ , P ₇₅), 岁] | 42(31, 51) | 44(35, 53) | -0.674 | 0.501 |
| 脾大肋下长度[M(P ₂₅ , P ₇₅), cm] | 7(0, 14) | 7.5(0, 12) | -0.360 | 0.720 |
| 骨髓原始细胞[M(P ₂₅ , P ₇₅), %] | 1.2(0, 1) | 1.0(0, 0) | 1.528 | 0.130 |
| WBC[M(P ₂₅ , P ₇₅), $\times 10^9/L$] | 205(97, 293) | 209(134, 255) | -0.140 | 0.889 |
| HB[M(P ₂₅ , P ₇₅), $\times 10^9/L$] | 101(88, 118) | 96(78, 107) | 1.131 | 0.260 |
| PLT[M(P ₂₅ , P ₇₅), $\times 10^9/L$] | 366(220, 469) | 467(286, 529) | -1.655 | 0.100 |
| EUTOS 评分[n(%)] | | | | 1.000 ^a |
| 低 | 87(87.9) | 35(89.7) | | |
| 高 | 12(12.1) | 4(10.3) | | |

^a: Fisher 确切概率法

而死亡,13 例(59.1%)生存。生存的患者中,疾病缓解为 5 例(38.5%),未缓解 7 例(53.8%),缓解后复发 1 例(7.7%)。进一步分析进展期患者 ABL 激酶区点突变情况,48 例患者中,13 例(27.1%)点突变阳性,包括 F317V/I/C/L 1 例,Y253H 1 例,H396R 1 例,E255K/V 5 例,T315I 5 例。

2.3 疗效评价 接受随访的 138 例患者,治疗总的 CHR 率为 87.0%,CCyR、MMR 及 CMR 率分别为 60.9%、53.6%、41.3%,CMR 均为 TKI 组患者。TKI 组与非 TKI 组相比,CHR 率分别为 90.9%和 76.9%($\chi^2 = 4.825, P = 0.028$)。两组累计总的 CCyR 率分别为 74.7%和 25.6%,MMR 率分别为 69.7%和 12.8%,差异有统计学意义($\chi^2 = 28.326, P < 0.01$)。进一步比较两组的长期生存,3 年的 OS 率分别为 93.0%和 87.2%($P = 0.321$),累计 EFS 率分别为 54.8%和 23.9%($P = 0.001$);累计 DFS 率分别为 68.2%和 36.7%($P = 0.021$),见图 1~3。

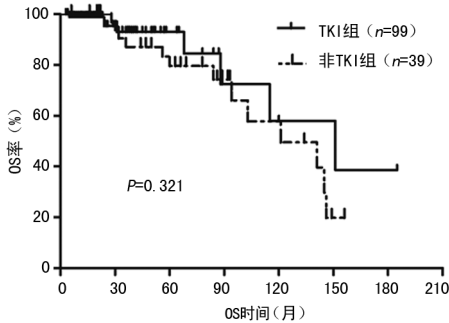


图 1 TKI 组和非 TKI 组治疗 OS 曲线

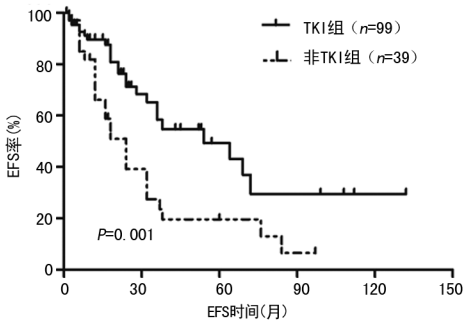


图 2 TKI 组和非 TKI 组治疗 EFS 曲线

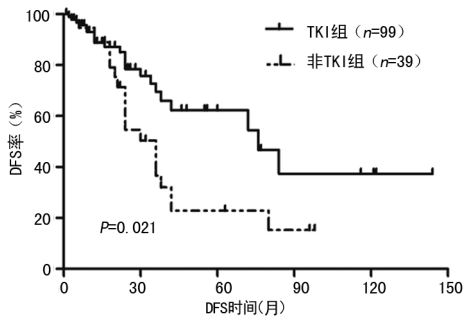


图 3 TKI 组和非 TKI 组治疗 DFS 曲线

2.4 用药依从情况 对治疗依从情况进行进一步分析结果显示,138 例患者中,完全按医嘱治疗者共 109

例(79.0%)为依从性良好组,治疗过程中出现自行停药或减低药量者共 29 例(21.0%)为依从性不佳组。两组治疗过程中发生疾病进展的概率分别为 25.7% (28 例)和 69.0% (20 例),差异有统计学意义($\chi^2 = 18.912, P < 0.01$)。在患者自行停药或减低药量原因方面,19 例(65.5%)为个人因素,包括经济条件差、对疾病的认识程度不足,自觉症状好转;5 例(17.2%)为治疗过程中出现血细胞减少;4 例(13.8%)为非血液学不良反应;1 例(3.4%)为 BCR/ABL 融合基因转阴。

2.5 依从性对临床疗效影响 进一步比较依从性良好组与依从性不佳组患者的治疗反应发现,两组 CHR 率分别为 89.0%和 79.3%,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.893, P = 0.169$),累计总的 CCyR 率分别为 67.9%和 37.9%,差异有统计学意义($\chi^2 = 8.691, P = 0.003$);MMR 率分别为 59.6%和 31.0%,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.533, P = 0.006$)。随访至截止日期时,两组 3 年的 OS 率分别为 91.8%和 85.9% ($P = 0.111$),累计 EFS 率分别为 52.5%和 23.0% ($P = 0.001$);累计 DFS 率为 65.5%和 35.4% ($P = 0.002$),见图 4~6。

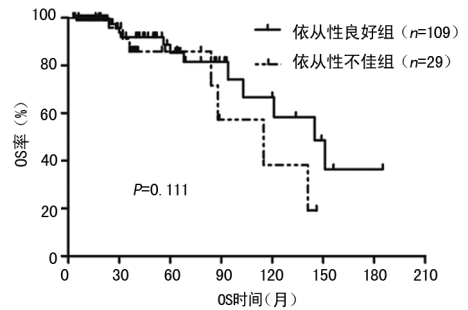


图 4 依从性良好组与依从性不佳组治疗 OS 曲线

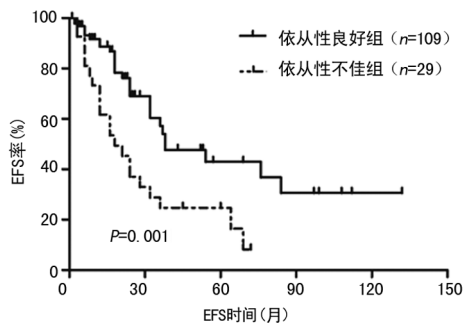


图 5 依从性良好组与依从性不佳组治疗 EFS 曲线

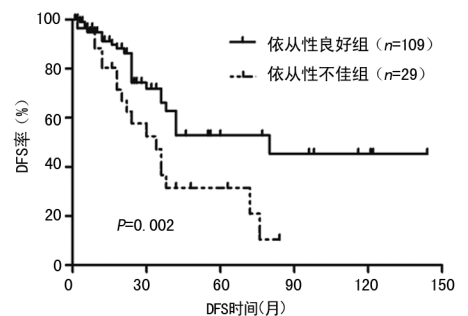


图 6 依从性良好组与依从性不佳组治疗 DFS 曲线

3 讨 论

TKI 的出现使 CML 长期疗效取得了革命性的进展。自上市以来,大宗数据表明 TKI 治疗 CML 的疗效远远优于以羟基脲、干扰素为基础的传统治疗方案^[3]。尽管如此,部分患者在治疗过程中仍然可能出现耐药或不耐受情况,导致疾病进展,长期生存率显著下降,其进展与发生额外的细胞遗传学改变,新的基因突变及用药依从性差等因素密切相关^[4-5]。

本研究发现本院目前仍有部分患者接受传统非 TKI 治疗,该类患者在治疗过程中发生疾病进展的比例明显高于 TKI 组,且治疗的 CCyR、MMR 率低,均未获得 CMR,具有更短的 EFS 及 DFS。与文献^[3]报道相一致。但本研究 TKI 治疗疗效与 LARSON 等^[6]的报道相比,累计 CCyR、MMR、CMR 率及长期生存率稍低,分析其原因可能与部分患者在接受 TKI 之前曾接受羟基脲、干扰素使得 TKI 治疗与诊断日期间隔时间长,以及治疗过程中可能存在用药依从性差相关。提示临床医生在日常的诊疗工作中应积极指导 CML 患者尽早接受 TKI,并强调 TKI 长期规律治疗的重要性。

CML 治疗过程中发生疾病进展往往提示疗效欠佳,尽管通过转换 TKI 或 TKI 联合化疗能够使部分患者再次获得缓解,但大部分患者仍然很快出现疾病进展,导致病情恶化^[7]。JIANG 等^[8]的研究显示,与单药 TKI 相比,异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)明显改善急变期患者的长期生存(4 年总生存率 46.7% vs. 9.7%, $P < 0.01$)。目前普遍认为,allo-HSCT 仍然是 CML 进展期患者获得长期生存的优选方案^[9]。本研究中,进展期患者多选择 TKI 联合化疗或单药 TKI,只有少部分患者桥接异基因造血干细胞移植,甚至有部分进展期患者直接放弃治疗,提示本研究 CML 进展期患者接受规范治疗比例低下,治疗概况不容乐观,这可能与个人经济情况、治疗依从性及对疾病的认识程度等因素相关。

分析 CML 患者治疗疗效欠佳因素,ABL 激酶区点突变可能是重要原因之一,其在治疗失败或进展期患者中的发生率占 40%~50%^[9],这类患者治疗预后较差,尤其是 T315I 突变患者^[10]。本研究进展期患者的 ABL 激酶区点突变发生率低于文献^[9-10]报道,这可能是由于本研究病例数较少,未能对该类患者作长期疗效分析,还需在后期进一步的研究中深入讨论。

除 ABL 激酶区点突变外,用药依从性差是导致 CML 患者疗效欠佳的另一重要因素。用药依从性差不仅影响临床治疗疗效、增加不良反应概率、诱导耐药发生,还可能降低医疗资源利用效率及增加费用支出。GANESAN 等^[11]研究发现,依从性好和依从性差患者 5 年 EFS 率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),依从性差患者在任何时候都不太可能获得

CCyR。使用 2 代 TKI 的患者在治疗过程中发生减量或停药对治疗反应率和存活率的影响最小^[12]。本研究基于临床疗效的基础上对患者的治疗依从情况进行进一步分析,结果显示依从性不佳患者在治疗过程中发生疾病进展的概率明显高于依从性良好患者,依从性良好者具有更高的 CCyR、MMR、DFS 率及更长的 EFS,与文献^[13]报道相一致,这提示用药依从性对 CML 的治疗和预后具有重要意义。BACCARA-NI^[14]研究发现,连续的药物剂量依从性可能比初始高剂量的伊马替尼治疗更重要,患者的管理是治疗获得成功的关键^[15]。由此,良好的治疗依从性是改善 CML 临床疗效、获得长期生存的重要因素。研究显示,提倡 CML 慢病管理模式,通过开展医患交流会、建立医患沟通电子网络平台等方式来提高患者对疾病的认识程度并改善治疗依从性可能是 CML 获得长期生存的有效干预措施。

综上所述,TKI 是 CML 患者获得深度分子学反应及长期生存不可替代的首选药物,临床医生应积极指导 CML 患者早期应用 TKI 并向其强调 TKI 治疗的必要性。而用药依从性与 CML 的治疗预后密切相关,提高患者的用药依从性、促进规范治疗是改善 CML 临床疗效、获得长期生存的重要手段。

参考文献

- [1] COWAN-JACOB S W, GUEZ V, FENDRICH G, et al. Imatinib (STI571) resistance in chronic myelogenous leukemia; molecular basis of the underlying mechanisms and potential strategies for treatment [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2004, 4(3): 285-299.
- [2] 张之南. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1991: 173.
- [3] PALANDRI F. Front-line treatment of Philadelphia positive chronic myeloid leukemia with imatinib and interferon-alpha: 5-year outcome [J]. *Haematologica*, 2008, 93(5): 770-774.
- [4] BENNOUR A, SAAS A, SENNANA H. Chronic myeloid leukemia; relevance of cytogenetic and molecular assays [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016(97): 263-274.
- [5] SANTOLERI F, LASALA R, RANUCCI E, et al. Medication adherence to tyrosine kinase inhibitors: 2-year analysis of medication adherence to imatinib treatment for chronic myeloid leukemia and correlation with the depth of molecular response [J]. *Acta Haematol*, 2016, 136(1): 45-51.
- [6] LARSON R A, DRUKER B J, 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 [J]. *Blood*, 2008, 111(8): 4022-4028.
- [7] SAGLIO G. Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast(下转第 2022 页)

- [5] KONG F, QI Y, LIU H, et al. Surgery combined with chemotherapy for recurrent gastric cancer achieves better long-term prognosis[J]. *Clin Transl Oncol*, 2015, 17(11):917-924.
- [6] YAO Z, GUO H, YUAN Y, et al. Retrospective analysis of docetaxel, oxaliplatin plus fluorouracil compares with epirubicin, cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer[J]. *J Chem*, 2014, 26(2):117-121.
- [7] PAZ-ARES L G, ALTUG S, VAURY A T, et al. Treatment rationale and study design for a phase III, double-blind, placebo-controlled study of maintenance pemetrexed plus best supportive care versus best supportive care immediately following induction treatment with pemetrexed plus Cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2010(10):85.
- [8] BLUM M, SUZUKI A, AJANI J A. A comprehensive review of S-1 in the treatment of advanced gastric adenocarcinoma[J]. *Future Oncol*, 2011, 7(6):715-726.
- [9] LEE J L, KANG Y K. Capecitabine in the treatment of advanced gastric cancer[J]. *Future Oncol*, 2008, 4(2):179-198.
- [10] EISENHAEUER E A. New response evaluation criteria in solid tumours; Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009(45):228-247.
- [11] LEE K W, ZANG D Y, RYU M H, et al. Comparison of efficacy and tolerance between combination therapy and monotherapy as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer; study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Contemp Clin Trials Commun*, 2017(8):55-61.
- [12] 郑朝辉, 黄昌明, 钟情. “黄氏三步法”脾门淋巴结清扫术[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(2):164-164.
- [13] KIM G M, JEUNG H C, RHA S Y, et al. A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4):518-526.
- [14] 林丽娥. 奥沙利铂联合替吉奥或卡培他滨治疗老年晚期胃癌的疗效及安全性观察[J]. *慢性病学杂志*, 2017, 11(18):1230-1232.
- [15] KOIZUMI W, TAKIUCHI H, YAMADA Y, et al. Phase II study of oxaliplatin plus S-1 as first-line treatment for advanced gastric cancer (G-SOX study) [J]. *Ann Oncol*, 2010, 1(5):1001-1005.
- [16] CUNNINGHAM D, STARLING N, RAO S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced sophagogastric cancer [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(1):36-46.
- [17] QIU M Z, WEI X L, ZHANG D S, et al. Efficacy and safety of capecitabine as maintenance treatment after first-line chemotherapy using oxaliplatin and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma patients: a prospective observation [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(5):4369-4375.
- [18] LEE J L, KANG Y K, KANG H J, et al. A randomized multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(4):584-590.

(收稿日期:2019-01-26 修回日期:2019-04-02)

(上接第 2017 页)

- phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study[J]. *Cancer*, 2010, 116(16):3852-3861.
- [8] JIANG H, XU L P, LIU D H, et al. Allogeneic hematopoietic SCT in combination with tyrosine kinase inhibitor treatment compared with TKI treatment alone in CML blast crisis[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(9):1146-1154.
- [9] BACCARANI M, DEININGER M W, ROSTI G A, et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia; 2013 [J]. *Blood*, 2013, 122(6):872-884.
- [10] 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[J]. *Blood*, 2008, 112(1):53-55.
- [11] GANESAN P, SAGAR T G, DUBASHI B A, et al. Non-adherence to imatinib adversely affects event free survival in chronic phase chronic myeloid leukemia[J]. *Am J Hematol*, 2011, 86(6):471-474.
- [12] SANTOS F P, KANTARJIAN H, FAVA C, et al. Clinical impact of dose reductions and interruptions of second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2010, 150(3):303-312.
- [13] UNNIKRISHNAN R, VEERAIHAH S, MANI S, et al. Comprehensive evaluation of adherence to therapy, its associations, and its implications in patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, 16(6):366-371.
- [14] BACCARANI M. 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 [J]. *Int J Hematol*, 2014, 99(5):616-624.
- [15] VIGANO I, DI GIACOMO N, BOZZANI S, et al. First-line treatment of 102 chronic myeloid leukemia patients with imatinib: a long-term single institution analysis [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(10):E184-187.

(收稿日期:2019-01-24 修回日期:2019-03-29)